



# ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 3

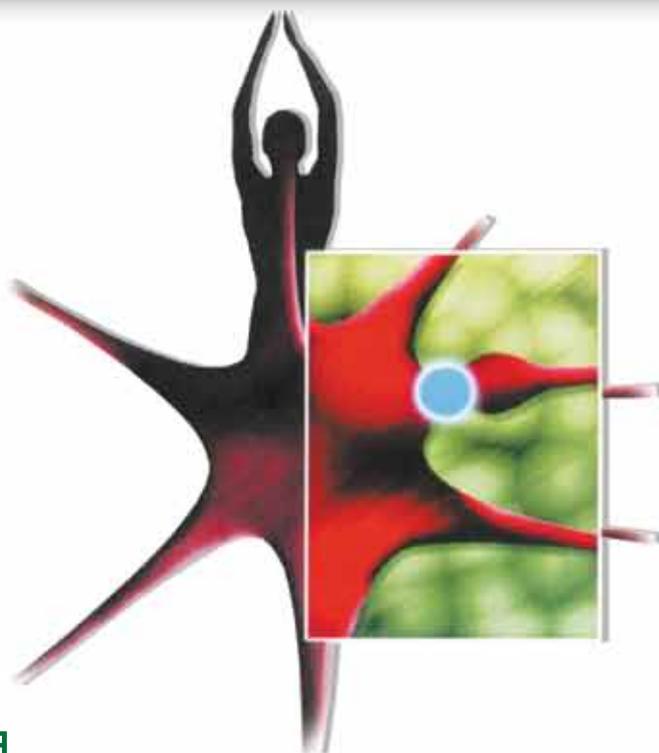
2016 ГОД

# ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат

## ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА

**НАДЕЖНОЕ  
ПРОВЕРЕННОЕ  
и ЭФФЕКТИВНОЕ  
СРЕДСТВО  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
КРИТИЧЕСКИХ  
и ПОСТКРИТИЧЕСКИХ  
ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ**



### Показания к применению:

- ✓ Нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу
- ✓ Когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга
- ✓ Черепно-мозговая травма



Рег. номер: П № 011966/01



Рег. номер: П № 011966/02

РЕКЛАМА

 ITALFARMACO

 МАМЕО  
фарма

**Российское общество психиатров**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение**  
**«Санкт-Петербургский научно-исследовательский**  
**психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»**  
**Министерства здравоохранения РФ (учредитель)**

**ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ**  
**имени В.М. Бехтерева**

№ 3, 2016

**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., профессор  
(ответственный секретарь)

***Члены редакционного совета***

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

М. Аммон, д.пс.н. (Мюнхен)

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

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик 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)

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)

В.А. Михайлов, д.м.н. (Санкт-Петербург)

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)

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)

V.N. Krasnov (Moscow)

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

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 ПИИ № 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.

<b>ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>PROBLEM-SOLVING ARTICLES</b>	
Механизмы развития лекарственной резистентности в психиатрии (фармакодинамика психотропных препаратов) <i>Козловский В.Л.</i>	3	The mechanisms of treatment resistance in psychiatry in the aspects of pharmacodynamics of psychotropic drugs <i>Kozlovskii V.L.</i>	
Место системной семейной психотерапии в полипрофессиональном комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при расстройствах шизофренического спектра <i>Медведев С.Э., Коцюбинский А.П., Бутوما Б.Г., Задонская О.Ю.</i>	10	Systemic family therapy in multiprofessional complex of treatment and rehabilitation of schizophrenia spectrum disorders <i>Medvedev S.E., Kotsiubinsky A.P., Butoma B.G., Zadonskaya O.Yu.</i>	
Аналого-цифровые системы и высокопроизводительные решения в задачах исследования и моделирования человеческого мозга <i>Ананьева Н.И., Богданов А.В., Гуцанский Д.Е., Дегтярев А.Б., Залуцкая Н.М., Лысов К.А., Незнанов Н.Г., Якушкин О.О.</i>	16	Analog and digital systems and high-performance solutions in problems of brain research and modeling <i>Ananyeva N.I., Bogdanov A.V., Gushchanskiy D.E., Degtyarev A.B., Zalutskaya N.M., Lysov K.A., Neznanov N.G., Yakushkin O.O.</i>	
<b>НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ</b>		<b>SCIENTIFIC REVIEW</b>	
Клинические проявления на начальном этапе формирования детской невропатии: аналитический обзор <i>Буторин Г.Г., Бенько Л.А.</i>	22	Clinical manifestations at the initial stage of child neuropathy formation: an analytical review <i>Butorin, G.G., Benko L.A.</i>	
Расстройства биполярного спектра при эпилепсии <i>Мазо Г.Э., Липатова Л.В., Жуков Н.Э.</i>	30	Bipolar affective disorders in epilepsy <i>Mazo G.E., Lipatova L.V., Zhukov N.E.</i>	
<b>ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>INVESTIGATIONS</b>	
Клинические аспекты применения амисульприда и галоперидола при стационарном лечении больных с шизофренией <i>Алтынбеков К.С.</i>	41	Clinical aspects for the treatment of the amisulpride and haloperidol in inpatient treatment of patients with schizophrenia <i>Altynbekov K.S.</i>	
Объективизация эффективности применения противопаркинсонических препаратов в коррекции различных видов тремора <i>Захаров Д.В., Богачева В.А., Михайлов В.А., Ярыгина Ю.В., Хубларова Л.А.</i>	46	Objectivization of efficiency of antiparkinsonian drug administration in correction of different types of tremor <i>Zakharov D.V., Bogacheva V.A., Mikhailov V.A., Iarygina I.V., Khublarova L.A.</i>	
Динамика нейромаркеров и когнитивные функции у больных терапевтически резистентной шизофренией <i>Зубов Д.С., Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н., Дорофейков В.В., Иванов М.В.</i>	51	Changes in levels of neuromarkers and cognitive functioning of patients with treatment-resistant schizophrenia <i>Zubov D., Dorofeykova M., Petrova N., Dorofeykov V., Ivanov M.</i>	
Клинические формы невротических развитий личности в городской популяции по данным клинико-эпидемиологического исследования <i>Сарсембаев К.Т., Алтынбеков К.С.</i>	57	Prognostic factors of clinical dynamics of neurotic disorder-outcomes in urban population based on epidemiological study <i>Sarsembayev K.T., Altynbekov K.S.</i>	
Характеристика этнических и возрастно-половых особенностей психосоматических расстройств у школьников Сибири <i>Эверт Л.С., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Зайцева О.И., Потупчик Т.В., Паничева Е.С.</i>	61	Characteristics of ethnic and age-sexual features of psychosomatic disorders in schoolchildren siberia <i>Evert L.S., Grishkevich N.Y., Bahshieva S.A., Zaytseva O.I., Potupchik T.V., Panicheva E.S.</i>	
Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы <i>Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Сосина К.А., Ахметова Л.Ш., Воликова О.В., Бейбалаева Т.З., Незнанов Н.Г.</i>	67	Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art <i>Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Ershov E.E., Sosina K.A., Akhmetova L.Sh., Volikova O.V., Beybalayeva T.Z., Neznanov N.G.</i>	
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ</b>		<b>GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER</b>	
Новые аспекты применения глиатилина у больных с лёгким когнитивным расстройством <i>Мороз С.М., Кириченко А.Г., Рожкова И.В.</i>	81	New aspects of gliatilin' application for treating of patients with mild cognitive impairment <i>Moroz S.M., Kirichenko A.G., Rozhkova I.V.</i>	
Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков <i>Мазо Г.Э., Кибитов А.О.</i>	85	Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics <i>Mazo G.E., Kibitov A.O.</i>	
Химическая вестибулярная дерцепция — новая возможность в лечении выраженных форм экстрапирамидной симптоматики, связанной с приемом психотропных препаратов <i>Нарышкин А.Г., Галанин И.В.</i>	98	Chemical destruction of vestibular receptors — a new opportunity in the treatment of pronounced forms of extrapyramidal symptoms associated with taking psychotropic drugs <i>Naryshkin A.G., Galanin I.V.</i>	
Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень <i>Захаров Д.В., Михайлов В.А.</i>	103	Problems of cerebral microcirculation as a therapeutic target <i>Zakharov D.V., Mikhailov V.A.</i>	
<b>ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА</b>		<b>PSYCHIATRIC NEWSPAPER</b>	
Сравнительный анализ областей научных исследований в отечественных и зарубежных диссертациях по психиатрии (1992–2015 гг.) <i>Евдокимов В.И., Шамрей В.К., Чехлатый Е.И., Семин С.А.</i>	109	The comparative analysis of the fields of scientific researches in the domestic and foreign theses on psychiatry (1992–2015) <i>Evdokimov V.I., Shamrey V.K., Chekhatly E.I., Semin S.A.</i>	
Итоги рабочего совещания главных специалистов по психиатрии Северо-Западного федерального округа <i>Семенова Н.В.</i>	116	Results of working meeting of chief specialists on psychiatry of the Northwest federal district <i>Semenova N.V.</i>	
Некоторые вопросы психиатрии и неврологии в повести А.П. Чехова «Скучная история» <i>Михайленко А.А., Нечипоренко В.В., Попов Ю.В., Емелин А.Ю., Аношина Е.А., Гусева Н.А.</i>	118	Some questions of psychiatry and neurology in the story A. P. Chekhov's "Boring story" <i>Mikhaylenko A.A., Nechiporenko V.V., Popov Yu.V., Yemelin A.Yu., Anoshina E.A., Guseva N.A.</i>	

## Механизмы развития лекарственной резистентности в психиатрии (фармакодинамика психотропных препаратов)

Козловский В.Л.

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

**Резюме.** Лекарственная резистентность, стойкое нейрохимическое состояние, характеризующееся наличием «гибридного», сочетанного патологического и лекарственного метаболизма. Сложности преодоления и профилактики резистентности связаны с отсутствием понимания нейрохимических изменений в нейрональных сетях при развитии высших психических функций. В рамках концепции развития видосохраняющего поведения ассоциированного нейрохимически с активностью моноаминергических систем в детерминированных проекциях и локальных нейрональных сетях с ко-трансмисмиттерной модуляцией функций, рассматривается фармакодинамика психотропных препаратов. Способность психотропных препаратов изменять психическое состояние определяется быстрыми и медленными эффектами при изменении моноаминергических процессов на всех уровнях медиации (синапсы, активность нейронов, локальные нейрональные сети).

Подчеркивается, что разнонаправленные нейрохимические изменения и гетерогенность развития резистентных состояний при лечении агонистами (антидепрессантами, анксиолитиками и т.п.) и антагонистами (антипсихотиками) определяет множественность фармакогенных подходов к терапии пациентов. В соответствии с этим рассматриваются методологические аспекты преодоления резистентных состояний в зависимости от фармакодинамики препаратов, путем «полярной терапии», «сенситизации» и комбинированных стратегий.

**Ключевые слова:** психотропные препараты, лекарственная резистентность, нейрохимический метаболизм, купирование резистентности

### The mechanisms of treatment resistance in psychiatry in the aspects of pharmacodynamics of psychotropic drugs

Kozlovskii V.L.

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

**Summary.** Treatment resistance is a persistent neurochemical condition characterized by the presence of the «hybrid», combined pathological and drug metabolism. The difficulties in management and prevention of resistance relate to the lack of understanding of neurochemical changes occurring in the neuronal networks during development of the higher mental functions. Within the concept of the species-preserving behavior development neurochemically associated with the activity of monoaminergic systems in determined pathways and local neuronal networks with the co-transmitters' modulation of functions, pharmacodynamics of psychotropic drugs are discussed. The ability of psychotropic drugs to alter the mental state is determined by rapid and slow effects associated with the changes in monoaminergic processes at all levels of mediation (the synapses, the activity of neurons, local neuronal networks).

It is emphasized that divergent neurochemical changes and the heterogeneity of the resistance development after treatment with agonists (antidepressants, anxiolytics, etc.) and antagonists (antipsychotics) determine the multiplicity of pharmacological approaches to the patients' therapy. Accordingly, methodological aspects of resistance management by so-called «opposite therapy», «sensitization» and combination treatment strategies depending on the medications pharmacodynamics are considered.

**Key words:** psychotropic drugs, treatment resistance, neurochemical metabolism, resistance management

**П**роблема преодоления лекарственной резистентности в психиатрии требует комплексного подхода, включая сопряжение достижений нейропсихологии, нейрофизиологии, нейрохимии и психофармакологии. Понятие лекарственной резистентности с позиций фармакологии предполагает отграничение данного феномена от терапевтической резистентности — явления широко обсуждаемого в научной печати. В психиатрии терапевтическая резистентность значительно более широкое понятие, чем собственно резистентность к лекарственной терапии. В этот термин помимо толерантности к лекарственному

пособию, включены факторы психотерапии, комплаентности, стигматизации психически больного и мн. др., сказывающиеся на эффективности лечения в целом [9, 11].

Традиционное деление лекарственной резистентности на первичную и вторичную [13, 14], с позиций фармакологии может быть расширено на моно и полирезистентную. Причем две последних формы, могут встречаться в виде первичной (генуинной) и вторичной ятрогенной. В психиатрии известны состояния первичной резистентности, связанные прямо с психическими нарушениями, например, деперсонализационный, депрессивный

и обсессивный синдромы [12, 15, 18, 23], наличие которых в структуре заболевания ухудшает прогноз. С другой стороны, их появление в клинической картине в ходе лечения приводит к трансформации психической картины заболевания и позволяет предполагать генуинные причины, исходно сопряженные с нейрохимической патологией текущего психического расстройства. Вероятно, нейрохимические аспекты патогенеза психических заболеваний в соответствии с нозологическими формами патологии предполагают не статичное состояние, а активный симптомо/синдромокинез, сопряженный с нейрохимическими нарушениями преимущественно моноаминергических процессов.

Как известно, большинство симптомов психических нарушений может быть объяснимо с позиций моноаминергической парадигмы. Хорошо известны основные видосохраняющие функции мозга, регулируемые моноаминергическими процессами. И в экспериментальных и клинических исследованиях обсуждаются механизмы модуляции отдельных моноаминергических процессов в свете изменения пищевого, полового, тревожного поведения и ритм задающей активности [10].

Моноаминергические системы мозга (ядра мозга, содержащие однородные клетки на концах которых высвобождаются моноамины), располагаются в каудальных отделах, но их длинно-аксонные проекции уходят в лимбические структуры, базальные ганглии и кору мозга, где контроль нейрональной активности может определяться эффектами специфических модуляторов, тормозящих или усиливающих действие моноаминов в локальных нейрональных сетях [16]. К тому же, ассоциативные зоны коры, организованные в модули локальных нейрональных сетей, обладают крайне высоким пластическим потенциалом, необходимым для согласованной обработки любой поступающей информации.

Большинство психотропных препаратов (исключение — противосудорожные средства) оказывают непосредственно моноаминопозитивное, либо моноаминонегативное действие (антипсихотические препараты). Часть позитивных средств оказывает стимулирующий эффект прямым действием, тогда как антипсихотики, в большинстве своем являются прямыми антагонистами специфических рецепторов [25]. Изменение уровня синаптического давления на нейроны сказывается на компараторной активности отдельных клеток и функционировании всех нейрональных сетей.

Влияние нейротропных препаратов моноаминергического действия предсказуемо сказывается, на выраженности фундаментальных функций и менее предсказуемо на изменении качества психической деятельности. Последние морфофункциональные изменения, достигнутые в ходе эволюционного процесса более уязвимы к действию любых эндогенных нейрохимических нарушений и экзогенных нейротропных препаратов, чем системы детерминированные эволюцией. По

этой причине эффекты, развивающиеся при назначении психотропных препаратов предсказуемы в отношении тех функций, которые имеют меньший потенциал пластичности (видосохраняющее поведение).

При всем сказанном выше биоритмические функции мозга в известной мере контролируемые ультра-цирко- и инфраниантные ритмы так же сопряжены с формами видосохраняющего поведения (в эволюционном аспекте развития они претерпевали определенные изменения). Роль ритмоводителей в ЦНС выполняют специализированные осцилляторы, основу которых составляют нейроны-пейсмекеры [10, 21, 24], и, возможно локальные нейрональные сети способные длительно поддерживать в силу развитых реверберационных механизмов состояние периодического ритмического возбуждения. Причем нейроны-пейсмекеры определяют не только в каудальных, но и корковых образованиях мозга. Можно предположить, что наличие осцилляторов ритмов в надсегментарных областях мозга, может определять устойчивые индивидуальные формы врожденного/семейного поведения и личностные особенности поведения. Если подобные персонализированные формы психических процессов (личностные характеристики) являются детерминированными феноменами они способны индивидуально «разнообразить» видосохраняющие формы поведения. В рамках последних нейропсихологи определяют вложенные поведенческие подпрограммы (атавизмы и рудименты) в рамках которых можно описать компульсивность, настороженность, агрессию, тревогу, стереотипии, особенности пищевого, гипо-/гиперсексуального поведения и др. В той или иной степени, вмешиваясь в активность нейрональных систем, исполняющих эти функции препараты и реализуют свои подчас малопредсказуемые эффекты.

Активность и устойчивость детерминированных систем во многом предопределяет потенциальную курабельность пациентов. Как отмечалось, охранительное/защитное, половое и пищевое поведение можно рассматривать как феномены, состоящие из множества взаимодействующих подпрограмм, вариабельность которых связана с сенсорными, идеаторными, аналитическими процессами, обеспечивая на выходе формирование поведенческих ответов, с которыми по существу имеет дело врач-психиатр.

Вполне объяснимо, то что действие психотропных препаратов сравнительно редко сказывается на индивидуальных особенностях психического состояния. Свидетельством тому в практике психиатрии является отсутствие специфической фармакологической коррекции симптомов при расстройствах личности. Фактически возможности корригирующих мероприятий ограничиваются пластическими способностями мало исследованной модульной организации мозговой деятельности.

В этой связи очевидно, что для «нормализации» таких форм поведения применяют в основ-

ном антипсихотики широкого спектра фармакологической активности, (оказывающие множественное действие) и антиконвульсанты, позволяющие снизить мощность и иррадиацию распространения возбуждения из детерминированных очагов. Однако большое значение имеет тактика использования этих классов препаратов [8]

Таким образом, состояние психической патологии с нейрофизиологической точки зрения является устойчивой констелляцией, взаимодействующих детерминированных и локальных функциональных нейрональных сетей, где межнейрональные связи осуществляются классическими медиаторами и модулируются ко-трансмиттерами [19]. С позиций нейрохимических и нейрофизиологических это состояние можно рассматривать, как устойчивый гомеостаз. Очевидно и то, что резистентные к лекарствам состояния (если препараты были использованы в адекватных дозах и в необходимом для развития специфических эффектов временном периоде), даже при отсутствии каких-либо значимых изменений психического статуса так же можно рассматривать в рамках, стойких сложившихся изменении нейрохимического гомеостаза.

Препараты, обладающие психотропным действием, взаимодействуют с нейрохимическими мишенями, изменяя физиологическую эффективность медиаторных процессов в нейрональных сетях. Активность медиаторной передачи определяет выраженность синаптического давления на отдельные нейроны, что модулирует компараторную функцию клеток. Все эффекты психотропных препаратов описываются суммой быстрых и медленных эффектов [5]. Как правило, скорость развития быстрого эффекта, прямо связана с прямым синаптотропным действием, тогда как медленные специфические эффекты являются результатом перестройки межмедиаторных взаимодействий при продолжительном назначении лекарств. В последнем случае действие препаратов сказывается на активности эволюционно детерминированных звеньях моноаминовой передачи (в экспериментальных условиях у «психически здоровых животных»), тогда как на быстрые синаптотропные эффекты могут формироваться вторичные компенсаторные реакции. По всей видимости, специфический эффект иногда может отмечаться и в раннем периоде назначения препаратов причем в низком диапазоне терапевтических доз. По этой причине ранний отклик на препарат (изменение психического состояния, не затрагивающее фундаментальных форм поведения) предполагает развитие потенциального корректирующего действия, но не позволяет оценить его направленность в ходе долговременной перестройки нейрохимического гомеостаза. По той же причине психотропные препараты (в заведомо действующих высоких дозах) в рамках формирования лекарственного гомеостаза способны прогнозируемо изменять только активность видосохраняющего поведения и связанных с ними функций (аффективного реагирования).

Действие психотропных средств сопряжено и с патологическим нейрохимическим гомеостазом, развивающимся вследствие нейрохимических расстройств патопластического характера, обусловлено, как адаптацией, так и дезадаптацией уязвимых звеньев генетически детерминированных форм патологического поведения и известными в нейрохимии феноменами сенсбилизации/десенсбилизации специфических моноаминовых систем. Так, например, известны факты несоответствия в биологических эффектах, выявленных в экспериментах на животных и в клинике при стимуляции серотонинергических систем. Усиление серотонинергических процессов у интактных животных отчасти моделирует состояние сходное с синдромом депрессии (снижение двигательной активности, подавление полового и пищевого поведения), в клинических же условиях при лечении, напротив, проявляется редукция этих симптомов.

Эти результаты подчеркивают важнейшую роль патологического состояния и исходного нейрохимического процесса, когда в условиях «больного мозга», препараты могут вызывать иной эффект, чем тот, что ожидаем в соответствии с реакциями «здорового» мозга. Принципиальными являются исследования нейрохимического состояния и патофизиологических процессов именно на «больном» мозге, а не в условиях нормального функционирования ЦНС.

Таким образом, сформированный статус резистентности в ходе лечения *de novo* представляет собой гибридное состояние нейрохимических процессов, сочетающее в себе лекарственные изменения и нарушения первичного патологического процесса. При схожести, трансформации или отсутствии динамики в клинической картине заболевания, резистентность может отождествляться с патологическим расстройством нового типа. Способы преодоления такого состояния в известной мере должны быть направлены на ликвидацию одного из факторов, сформировавших такое расстройство. Прежде всего, к таким факторам относится лекарственное воздействие, поэтому исключение его, само по себе должно приводить к дестабилизации, сформированной *de novo* системы. Ранее в работах были описаны способы «обрывов/отмен» терапии [1, 4]. Вероятно, в ситуации, когда резистентное состояние развилось на фоне стабильной клинической картины заболевания приемлемым вариантом решения проблемы является длительный период отмены, который проводится на фоне терапии средними или высокими дозировками препарата.

Следует заметить, что механизмы формирования лекарственной резистентности при использовании агонистов и антагонистов синаптической передачи имеют разные механизмы развития резистентного состояния. Если фактором участия резистентности являются препараты миметического действия (агонисты), обрыв, должен приводить к «абстиненции», как в случае с гормонами и аддиктивными психоактивными препаратами [6,

7]. «Усилить» явления такой «абстиненции» можно кратковременной адьювантой терапией специфическим антагонистом (например, антипсихотиком). В обратной ситуации, когда резистентность формируется при лечении антагонистами применение избирательных средств полярного действия вероятно не оправдано поскольку активность медиаторных процессов в эффекторных зонах повышается компенсаторно „Up-regulation“ в условиях блокады рецепторов.

Разрушение рецепторного комплекса и освождение рецептора возможно прогнозировать при назначении лиганда, имеющего большее сродство к рецептору, чем сродство препарата, применяемого ранее для лечения (См. таблицу 1).

Если речь идет о взаимодействии антидепрессантов и антипсихотиков, то для преодоления антипсихотического гомеостаза должен быть использован препарат прямого действия, имеющий

сродство к дофаминовому рецептору выше, чем токовое антипсихотика. К сожалению, группа антидепрессантов не имеет в своем классе прямых агонистов дофаминовых рецепторов, а использование препаратов непрямого действия вряд ли способно облегчить ситуацию поскольку блокированная система и без того функционирует компенсаторно в режиме максимальной активности.

Резистентность, сформированную на фоне терапии антидепрессантами, казалось бы, проще де-стабилизировать, путем провокации «эндогенной абстиненции» кратковременным назначением антипсихотиков близких по фармакологическому спектру, но с противоположным нейрохимическим действием. При этом, однако следует учитывать, что как-бы близки не были спектры препаратов (трициклические антидепрессанты и фенотиазины), антипсихотики препараты прямого действия, блокируют рецепторы на достаточно про-

**Таблица 1. Выраженность аффинитета к основным типам рецепторов моноаминов и ацетилхолина (рейтинг основных антипсихотиков)\***

Рецепторы	D <sub>2</sub>	5HT <sub>1a</sub>	5HT <sub>2a</sub>	5HT <sub>2c</sub>	Альфа <sub>1</sub>	Альфа <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
Препараты →	Арипипразол	Молиндон	Зипрасидон	Зипрасидон	Молиндон	Амисульпирид	Оланзапин	Клозапин
	Амисульпирид	Оланзапин	Сертиндол	Кветиапин	Зипрасидон	Рисперидон	Клозапин	Перфеназин
	Перфеназин	Азенапин	Рисперидон	Оланзапин	Рисперидон	Азенапин	Палиперидон	Оланзапин
	Зипрасидон	Клозапин	Палиперидон	Галоперидол	Сертиндол	Арипипразол	Зипрасидон	Азенапин
	Галоперидол	Амисульпирид	Оланзапин	Клозапин	Клозапин	Палиперидон	Рисперидон	Арипипразол
	Сертиндол	Перфеназин	Клозапин	Сертиндол	Амисульпирид	Кветиапин	Перфеназин	Кветиапин
	Палиперидон	Галоперидол	Перфеназин	Азенапин	Кветиапин	Зипрасидон	Азенапин	Зипрасидон
	Рисперидон	Палиперидон	Арипипразол	Арипипразол	Азенапин	Клозапин	Кветиапин	Сертиндол
	Азенапин	Рисперидон	Азенапин	Рисперидон	Палиперидон	Сертиндол	Арипипразол	Палиперидон
	Оланзапин	Кветиапин	Кветиапин	Палиперидон	Перфеназин	Оланзапин	Галоперидол	Рисперидон
	Молиндон	Сертиндол	Галоперидол	Перфеназин	Галоперидол	Перфеназин	Сертиндол	Галоперидол
	Клозапин	Зипрасидон	Амисульпирид	Амисульпирид	Арипипразол	Галоперидол	Амисульпирид	Молиндон
	Кветиапин	Арипипразол	Молиндон	Молиндон	Оланзапин	Молиндон	Молиндон	Амисульпирид

\* Примечание — в таблице в порядке рейтинга антипсихотиков представлен аффинитет (сродство) связывания с подтипами рецепторов

- D<sub>2</sub> – дофаминовый рецептор
- 5HT<sub>1a</sub> – серотониновый рецептор
- 5HT<sub>2a</sub> – серотониновый рецептор
- 5HT<sub>2c</sub> – серотониновый рецептор
- Альфа<sub>1</sub> – адрено рецептор
- Альфа<sub>2</sub> – адрено рецептор
- H<sub>1</sub> – гистаминовый рецептор
- M<sub>1</sub> – ацетилхолиновый рецептор

должительный период времени. Вероятно, в подобной ситуации их стоит применять кратковременно и в диапазоне малых доз, предпочитая препараты с быстрой элиминацией.

Описанные выше фармакодинамические феномены могут интерпретироваться в рамках проведения «полярной терапии» — с поочередным назначением агониста/антагониста в режиме, исключающем формирование равновесной концентрации. В подобной ситуации «эксплуатируются» исключительно быстрые синаптотропные ответы. Известны прямые стимуляторы ДА рецепторов из группы антипаркинсонических препаратов (апоморфин, лизурид, ропинирол, бромокриптин и т.д.) [20], которые могут рассматриваться не только как сенсibilизаторы действия антипсихотиков, но и как средства преодоления резистентности способом проведения полярной терапии (например, апоморфин, см. выше). Для группы антидепрессантов также известны антагонисты рецепторов, которые используют при лечении злокачественного серотонинового синдрома (например, ципрогетадин). По всей видимости методически для преодоления резистентности в режиме «полярной» терапии, адекватнее применять избирательные препараты (в диапазоне заведомо действующих доз), чем средства широкого спектра действия. Вариант преодоления резистентности методом «сенсibilизации» предполагает также назначение агониста/антагониста в зависимости от исходного базового лечения, но в рекомендуемом режиме достижения равновесной концентрации формирующую устойчивую нейрохимию.

Таким образом, в режиме «сенсibilизации» при этом целесообразно назначение препаратов в диапазоне минимальных терапевтических доз с учетом временной продолжительности диссоциации комплекса «лиганд-рецептор» (для дофаминового рецептора около 14 суток) [цит. По 2]. По определению, синтетический лиганд всегда имеет более высокий аффинитет к молекуле рецептора, чем эндогенный медиатор, но плотность рецепторов на мембране нейронов определяется множеством факторов, включая генетическую предрасположенность и внешние условия среды. В режиме «сенсibilизации» в отличие от «полярной терапии» препараты широкого спектра могут оказаться более предпочтительными, однако если происходит трансформация клинической картины болезни, то целесообразнее выбрать препараты в соответствии с гипотетическими нейрохимическими изменениями, лежащими в развитии психопатологического синдрома.

Реально в практике терапии психических больных фармакологическим способом преодоления терапевтической резистентности остается «комбинированное лечение». По-прежнему процент

пациентов, получающих такое лечение в качестве базовой терапии достаточно высок [3, 14]. Исходя из сказанного выше, с позиций понимания формирующегося нейрохимического гомеостаза такая тактика предрасполагает к формированию резистентного состояния и прогностически неблагоприятна (к препарату базовой терапии добавляются адьювантные средства). Кроме того, сочетанное назначение двух препаратов одного класса при схожем спектре действия (См. Таблицу1), предполагает развитие конкурентных отношений действующих молекул за один тип  $D_2$ -рецептора. В то же время анализ таблицы весьма условно отражает клиническую потентность антипсихотического действия, что свидетельствует о более сложных механизмах взаимодействия препаратов с другими нейрохимическими мишенями. При прочих, различиях в спектре нейрохимической активности, комбинация двух антидепрессантов или особенно антипсихотиков вероятно формирует особенный специфический гомеостаз, хотя в отличие от антипсихотиков комбинированная терапия представителями группы антидепрессантов достаточно распространена в некоторых странах [25].

«Клиническая потребность» политерапии в психиатрической практике с формальных позиций может применяться при лечении биполярного расстройства [17, 22]. В остальных ситуациях, замену предполагаемого комбинированного лечения вполне можно компенсировать монотерапией из имеющегося арсенала лекарственных препаратов, ориентируясь на спектр нейрохимического действия. Смену же исходно назначенного на этапе проведения базовой терапии комбинированного лечения значительно сложнее перевести в монотерапию в силу уже сложившегося нейрохимического состояния.

Таким образом варианты преодоления резистентности к фармакотерапии при лечении психической патологии предполагают разрушение вновь сформированных нейрохимических изменений. Варианты разрушения такого состояния могут достигаться стратегиями, направленными преимущественно на изменение фармакодинамики применяемых препаратов (использование агонистов/антагонистов в зависимости от исходного лечения) и применением схем фармакотерапии, приводящих к изменениям концентрации препаратов в нейрохимических мишенях. Стандартизация стратегий, комбинированной терапии, основанная уже на принципах фармакологии (а, не данных эмпирической психиатрии), может позволить ввести этот метод в рамки стандартизованных методик, базирующихся на принципах доказательности.

## Литература

1. Авруцкий Г.Я. Недува А.А. Лечение психических больных. — М: Медицина. — 1988. — 528 с.
2. Антипин И.И. Комментарий по поводу статьи В.Л. Козловского и И.В. Прахье "Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола"? — *Нейронауки* / — 2006. — № 4. — С. 25-26.
3. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. — Ставрополь. — 2009. — 77 с.
4. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы её преодоления. — *Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2008. — № 10. — С. 81-86.
5. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении. — *Ж. социальной и клинической психиатрии*. — 2004. — № 1. — С. 97-102.
6. Козловский В.Л., Прахье И.В. Влияние субхронического введения фенамина и галоперидола на развитие спонтанной катаlepsии у мышей. — *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2005. — № 4. — С. 22-25.
7. Козловский В.Л. Почему противоэпилептические препараты являются тимостабилизаторами (психофармакология противоэпилептических средств). — *Соц. и клин. Психиатрия*. — 2015. — Т. 25. — С. 72-78.
8. Лапин И.П. Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств. — *Биомедицина*. — 2010. — Т. 1. — С. 84-86.
9. Лиманский Ю.П. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // *Успехи физиол. наук*. 1990. — № 2. — С. 3-7.
10. Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю. Особенности мотивации к лечению пациентов психиатрического стационара. — *Вестник психотерапии*. — 2014. — № 51. — С. 68-79.
11. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург. — 2012. — 448 с.
12. Малин Д.И. Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами. — *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2003. — Т. 5. — С. 38-40.
13. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. — *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2002. — Т. 4. — С. 132-136.
14. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. — Л: Медицина, 1981. — 207 с.
15. Оленев С.Н. Конструкция мозга. — Ленинград. — Медицина. — 1987. — 208 с.
16. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т.1. А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др.; Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина. — 1999. — 712 с.
17. Смулевич А.Б., Ротштейн В.Г., Козырев В.Н. и др. Эпидемиологическая характеристика больных с тревожно-фобическими расстройствами // *Тревога и обсессии*. — М.: НЦПЗ РАМН. — 1998. — С. 54-66.
18. Bohlen O. und Halbach and Rolf Dermietzel *Handbook of Receptors and Biological Effects Neurotransmitters and Neuromodulators*. — WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. — 2006. — 386 p.
19. Brichta L, Greengard P, Flajolet M *Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems*. — *Trends in Neurosciences*. — 2013. — Vol. 36. — P. 543-554.
20. Buzsáki, G. *Rhythms of the brain*. — Oxford university press. — 2006.
21. Grunze H, Kasper S., Goodwin G. et al *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part I: Treatment of Bipolar Depression*. — *World J Biol Psychiatry*. — 2002. — Vol. 3. — P. 115-124.
22. Katz R.J. et al. *Clomipramine in obsessive-compulsive disorder*. — *Biological Psychiatry*. — 1990. — Vol. 28. — P. 401-414.
23. Robinson R.B., Brink P.R., Cohen I.S., Rosen M.R. *I (f) and the biological pacemaker*. — *Pharmacol Res*. — 2006. — Vol. 53. — P. 407-415.
24. Stahl S.M. *Neuroscientific basis and practical application*. — Cambridge University Press. — 2013. — 608 p.

## References

1. Avruckij G.Ja. Neduva A.A. *Lechenie psichicheskikh bol'nyh*. — М: Medicina. — 1988. — 528 s.
2. Antipin I.I. *Commentarij po povodu stat'i V.L. Kozlovskogo i I.V. Prah'e "Stojkie narushenija povedenija u myshej, vyzvannye poочередnymi vvedenijami fenamina i galoperidola"?* — *Nejronauki*. — 2006. — № 4. — S. 25-26.
3. Bykov Ju. V. *Rezistentnye k terapii depressii*. — Stavropol. — 2009. — 77 s.
4. Danilov D.S. *Terapevticheskaja rezistentnost' pri shizofrenii i biologicheskie metody ejo preodolenija*. — *Nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova*. — 2008. — № 10. — S. 81-86.
5. Kozlovskij V.L., Popov M.Ju. *Perspektivy patogeneticheskogo podhoda k obosnovaniju farmakoterapii shizofrenii*. — *zh. Social'noj i klinicheskoy psihiatrii*. — 2004. — № 1. — S. 97-102.
6. Kozlovskij V.L., Prah'e I.V. *Vlijanie subhronicheskogo vvedenija fenamina i galoperidola na razvitie spontannoj katalepsii u myshej* *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. — 2005. — № 4. — S. 22-25.
7. Kozlovskij V.L. *Pochemu protivoepilepticheskie preparaty javljajutsja timostablizatorami (psihofarmakologija protivoepilepticheskikh sredstv)* — *Soc. i klin. Psihiatrija*. — 2015. Т. 25. — S. 72-78.

8. Lapin I.P. Lichnost' pacienta kak sistema otnoshenij i otkaz ot lekarstv. — *Biomedicina*. — 2010. — T.1. — S.84-86,
9. Limanskij Ju.P. Morfofunkcional'naja organizacija aminergicheskikh sistem i ih rol' v motornoj dejatel'nosti mozga // *Uspehi fiziol. nauk*. — 1990. — № 2. — S. 3-17.
10. Lutova N.B., Sorokin M.Ju Osobennosti motivacii k lecheniju pacientov psichiatricheskogo stacionara. — *Vestnik psihoterapii*. — 2014. — № 51. — S. 68-79.
11. Mazo G.Je., Neznarov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. — *Sankt-Peterburg*. — 2012. — 448 s.
12. Malin D.I. Sovremennye podhody k probleme intolerantnosti k psihofarmakoterapii u bol'nyh jendogennymi psihozami. — *Psichiatrija i psihofarmakoterapija*. — 2003. — T. 5. — S. 38-40.
13. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodolenija. — *Psichiatrija i psihofarmakoterapija*. — 2002. — T. 4. — S. 132-136.
14. Nuller Ju. L. Depressija i depersonalizacija. — *L: Medicina*. — 1981. — 207 s.
15. Olenev S.N. Konstrukcija mozga. — *Leningrad, Medicina*. — 1987. — 208 s.
16. Rukovodstvo po psichiatrii. V 2 tomah. T.1. A.S. Tiganov, A.V. Snezhnevskij, D.D. Orlovskaja i dr.; Pod red. A.S. Tiganova. — *M.: Medicina*. — 1999. — 712 s.
17. Smulevich A.B., Rotshtejn V.G., Kozyrev V.N. i dr. Jependemiologicheskaja harakteristika bol'nyh s trevozhno-fobicheskimi rasstrojstvami // *Trevoga i obsessii*. — *M.: NCPZ RAMN*. — 1998. — S. 54-66.

#### Сведения об авторе

**Козловский Владимир Леонидович** — д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель отделения психофармакологии и фармакотерапии резистентной психической патологии с группой эндокринологической психиатрии ФГБУ «Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: kv11958@mail.ru

## Место системной семейной психотерапии в полипрофессиональном комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при расстройствах шизофренического спектра

Медведев С.Э.<sup>1</sup>, Коцюбинский А.П.<sup>1</sup>, Бутома Б.Г.<sup>1</sup>, Задонская О.Ю.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)».

**Резюме.** В статье на основании биопсихосоциальной парадигмы в рамках системного подхода к семейной психотерапии рассматривается изоморфизм структуры отношений в семье идентифицированного пациента и специалистов помогающей службы с позиций бригадного полипрофессионального обслуживания больных. Психиатрическая служба организуется для помощи пациенту. Ее эффективность определяется улучшением состояния больных, проходящих лечение и реабилитацию, что способствует повышению адаптивных возможностей пациента и его возвращению в социум. Успешная адаптация пациента в социуме во многом определяется уровнем его социальной компетентности (СК). В исследование были включены 23 женщины и 21 мужчина в возрасте от 18 до 30 лет, участвовавшие в программе биопсихосоциальной реабилитации не менее 12 месяцев. Пациенты из семей, принявших участие в психотерапевтической работе, продемонстрировали рост социальной компетентности в виде повышения социального коэффициента (SQ) более чем на 15% через три месяца и более чем на 32% через 12 месяцев после начала реабилитационной программы, по сравнению с исходным уровнем.

Результаты работы позволяют сформулировать ряд рекомендаций, по реализации эффективной программы, включающей психотерапевтические интервенции и социотерапевтические мероприятия, а также адекватное соотношение удельных весов различных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапов течения психических расстройств, что в настоящее время рассматривается в рамках персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** биопсихосоциальный подход, расстройства шизофренического спектра, изоморфизм, системная семейная психотерапия, идентифицированный пациент, социальная компетентность, помогающие службы.

### Systemic family therapy in multiprofessional complex of treatment and rehabilitation of schizophrenia spectrum disorders

Medvedev S.E.<sup>1</sup>, Kotsiubinsky A.P.<sup>1</sup>, Butoma B. G.<sup>1</sup>, Zadonskaya O.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Saint-Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

<sup>2</sup> The Saint-Petersburg State Psychiatric Hospital No6 (in-patient department with early treatment center)

**Summary.** The article based on systemic approach to family therapy presents the isomorphism of relationship structure in the family of identified patient and multiprofessional team of caring service professionals. Mental health service is organized to help the patient. Its effectiveness is determined by the improvement of the patient undergoing treatment and rehabilitation, thereby increasing the adaptive capacity of the patient and his return to society. Successful social integration of the patient largely depends on the level of his social competence. The study includes 23 women and 21 men aged from 18 to 30 participating in the biopsychosocial rehabilitation program for at least 12 months. Patients from the families, which took part in the psychotherapeutic work, showed an increase of social competence with Social Quotient (SQ) escalation for more than 15% in three months and more than 32% in 12 months after the start of the rehabilitation program compared to the baseline. The results of the work allow formulating recommendations for carrying out the effective program which includes psychotherapeutic interventions, sociotherapeutic events, as well as the appropriate balance of the various forms of specialized medical care, depending on the current stage of mental disorders. This is currently considered to be a personalized medicine.

**Keywords:** biopsychosocial approach, schizophrenia-related disorders, isomorphism, systemic family psychotherapy, identified patient, social competence, care service.

В настоящее время получает все большее распространение идея полипрофессионального бригадного обслуживания больных с психическими расстройствами. В связи с тем, что в полипрофессиональную бригаду входят специали-

сты с разными способностями и занимающие различные места в управленческой иерархии, вопросы лидерства, подчиненности и подотчетности нередко приводят к потере эффективности осуществляемой ею работы. Не случайно В.С. Ястре-

бов с соавт. [23] отмечают, что в практической психиатрической деятельности имеют место проблемы взаимодействия специалистов внутри полипрофессиональных бригад. Высказывается также точка зрения, что члены бригады должны придерживаться таких форм поведения, чтобы несопадающие взгляды не вели к межперсональным конфликтам [7].

Сказанное требует решения ряда вопросов, связанных с необходимостью построения эффективного междисциплинарного взаимодействия участников полипрофессиональной бригады, общей целью которых является оптимальный выбор соответствующей программы реабилитации, одновременно учитывающей области профессиональной деятельности каждого ее члена. Как считают В.С. Ястребов с соавт. [23], «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», причем «решению этой проблемы может способствовать использование системного подхода, который широко применяется в различных отраслях науки и практики».

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 пациента с выявлением её проблемных областей («терапевтических мишеней») и базовых саногенных механизмов, в совокупности составляющих биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума.

Это помогает сформулировать необходимую персонализированную реабилитационную программу пациента, истоки представлений о которой можно обнаружить в формулировании Г.А.Захарьиным [9] 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 [19]. Последнее обстоятельство актуализирует проблему организации работы различных профессионалов психического здоровья с пациентом и его семьей, а именно — интеграции и одновременно целевой координации их усилий.

Современный формат лечебно-реабилитационных мероприятий благодаря интеграции профессионалов на основе биопсихосоциального (холистического) подхода позволяет добиваться «восстановления» и ресоциализации больных с психическими расстройствами [3; 4; 6-8; 14; 28-32].

Высокий уровень квалификации достигается посредством специализации, а современный уровень оказания помощи в психиатрии — координации усилий помогающих специалистов.

При создании команды как функциональной системы ответственность специалиста должна определяться его функциональной ролью. В то же время, если у какой-либо из членов бригады обладает более широким спектром компетенций, он может реализовать свои знания в смежных областях на всех этапах ведения случая, однако, только при обсуждении программы реабилитационных мероприятий [19; 22].

В рамках бригадного полипрофессионального обслуживания больных актуальным становится вопрос о месте, роли и значении психотерапевтических форм помощи.

В середине XX века применение общей теории систем положило начало развитию системной семейной психотерапии (ССТ) — первой психотерапевтической модели, концепция которой была сформулирована на материале семейных шизофрений. Появление ССТ хронологически совпало с началом психофармакотерапевтической эры. Этот факт послужил причиной возникновения конкуренции между упомянутыми подходами.

Первопроходцы ССТ [2; 24; 25] первоначально прямо заявляли об открытии более эффективного метода лечения психических расстройств по сравнению с применением лекарственных средств, противопоставляя свои радикальные воззрения столь же односторонней альтернативной точке зрения о сугубо биологической природе психических заболеваний. Этот дискурс альтернативности при обосновании системно ориентированных и сетевых моделей лечения и реабилитации в психиатрии сохранился, по сути, вплоть до настоящего времени [32].

Системный подход в психотерапии представляет собой применение общей теории систем к описанию процессов, происходящих в семье, которая определяется как открытая самоорганизующаяся система. Члены семьи взаимодействуют друг с другом, и одновременно с этим, вся система находится во взаимодействии с окружающей средой и другими социальными системами (школа, помогающие службы, окружение). При этом семья постоянно развивается, реагируя на изменение среды как целое, одновременно стремясь к сохранению гомеостаза [19-22]. Развитие семьи предполагает последовательное прохождение ею этапов жизненного цикла, на каждом из которых возникают новые для нее задачи и новые возможности. Переход такой системы от одного этапа жизненного цикла к другому сопровождается кризисом, во время которого каждая семья может стать дисфункциональной, сохраняя, однако, способность восстановить и наладить свое функционирование. Функциональная подсистема взрослых членов семьи (супругов) стабилизируется общими целями и интересами, а дисфункциональная — проблемами, болезнями и детьми [3; 14; 22]. Функциональная родительская подсистема в период сепарации способна к гибкому реагированию и сотрудничеству, позволяющему решать текущие задачи и выстраивать долгосрочные стратегии пе-

реходя к стадии «опустевшего гнезда». Дисфункциональные семьи представляют собой ригидные системы, которые, вопреки изменениям внешних и внутренних условий, пытаются сохранить привычные стереотипы взаимодействия как между элементами своих подсистем (членами семьи), так и с внешними по отношению к семье системами. Дисфункциональная родительская подсистема определяет торможение в развитии семейных взаимоотношений, что особенно сказывается в период сепарации — психологического отделения от семьи повзрослевшего сына или дочери. Это обусловлено тем обстоятельством, что тенденции гомеостаза (константность) и развития (динамика) в наибольшей степени начинают противодействовать друг другу [3].

Опосредованность коммуникаций между родителями идентифицированного пациента (И.П.)<sup>\*</sup> препятствует их сотрудничеству и его успешной сепарации. Выстраиваются так называемые «вертикальные» коалиции с И.П. с обоснованием своей правоты выраженностью его дисфункций. В дисфункциональной семье складываются коалиции между представителями разных поколений (родители, прародители), в каждой из которых участвует пациент. Участники коалиции обозначаются как инсайдеры, а объект приложения их усилий — как аутсайдер [3; 18; 22]. Функционированию и развитию системы в данном случае препятствует именно «вертикальный» характер этих коалиций [16].

«Горизонтальные» отношения в дисфункциональных семьях, в силу их опосредованности через «идентифицированного пациента», не позволяют выработать долговременные стратегии сотрудничества членов семьи между собой. Родители лишь кратковременно объединяются для решения экстренных и сиюминутных задач.

При этом нередко идентифицированный пациент становится дисфункциональным стабилизатором диадных отношений родителей между собой или отношений между ним и его родителями, что в семейной психотерапии обозначается понятием «треугольник»<sup>\*\*</sup>.

В этих случаях в роли медиатора может выступить психотерапевт, от которого требуется контакт с обеими сторонами конфликта.

В работе помогающей службы периоду сепарации аналогично психологическое отделение от семьи успешно реабилитированного объекта заботы

(пациента), стремящегося к построению собственной отдельной и функциональной жизни, что порождает дисфункциональность семьи. При этом следует отметить, что система семьи и система помогающей службы, исходя из их общих потребностей и задач, изоморфны и, в силу этого, сопоставимы [22]. Изоморфизм буквально означает эквивалентность или сходство форм (isomorphism). В математике изоморфизм двух систем означает, что между их элементами существует взаимное однозначное соответствие (то есть, каждому элементу одной системы соответствует один элемент другой системы и наоборот), при этом структура связей между элементами в этих двух системах аналогична. В психотерапии взаимное однозначное соответствие между элементами различных систем не является необходимым условием для признания их изоморфности, структурное же сходство систем необходимо [11]. В этом случае принцип изоморфизма или принцип параллельных процессов [17] позволяет сопоставлять процессы, происходящие в системе семьи, с процессами, имеющими место в системе помогающей службы. Важно подчеркнуть, что в случае отсутствия контакта и сотрудничества между профессионалами, характер складывающихся внутрибригадных взаимоотношений фактически воспроизводит «треугольники», наблюдаемые в семьях пациентов [14; 19; 25].

Примеры подобных взаимодействий — это и критика терапевтических назначений других членов бригады, и сомнения в профессиональной компетентности друг друга, высказываемые специалистами пациенту и его семье, и «перенаправление» больного от психиатра к психотерапевту [25] вследствие явного или скрытого конфликта с пациентом и его семьей<sup>\*\*\*</sup>, и отказ специалиста (психиатра/психотерапевта) от контакта с представителем смежной помогающей профессии с попыткой объединения всех функций в одном лице.

Психиатрическая служба организуется для помощи пациенту. Ее эффективность определяется улучшением состояния больных, проходящих лечение и реабилитацию, что способствует повышению адаптивных возможностей пациента и его возвращению в социум. Успешная адаптация пациента в социуме во многом определяется уровнем его социальной компетентности (СК).

Понятие «социальная компетенция» все еще остается слабо разработанной научной конструкцией, несмотря на растущее признание ее значимости практически во всех областях жизнедеятельности человека. В психиатрии под социальной компетенцией понимается имеющаяся у индивидуума потенциальная способность к эффективному взаимодействию с социальной средой [31], способность и готовность, на основании совокупности знаний, умений и способов деятельности, к разрешению теоретических и практических задач, реализации личностью жизненных планов, соотносимых с потребностями общества.

\* «Идентифицированный пациент» — член семьи, отклоняющееся поведение которого являются непосредственным поводом обращения семьи к психотерапевту. «Идентифицированный пациент или «носитель симптома» может возникнуть в семье как при попытке сохранения гомеостаза во время прохождения какой-либо стадии жизненного цикла, так и при разрешении конфликта неадекватным способом [16-22].

\*\* По М. Боуэну треугольник — это минимальная система стабильных отношений. Система, состоящая из двух человек нестабильна, и в ситуации стресса стремится сформировать треугольник. Более трех человек образуют систему, состоящую из пересекающихся треугольников [18].

\*\*\* «Реактивное направление» по М. Боуэн [18].

Начало	3 мес.		12 мес.	
SQ	SQ	P	SQ	P
81,61±1,33	94,09±1,22	<0,0001	108,14±1,54	0,001

Таким образом, в широком смысле этот термин отражает соотношение субъектности и социальности личности как имманентно присущих ему характеристик в системе взаимодействия с различными агентами социума. Иными словами, социальная компетентность — это способ эффективного взаимодействия индивида с окружающими его людьми в системе межличностных отношений. Для этого требуется умение ориентироваться в социальных ситуациях, правильно оценивать личностные особенности и эмоциональные состояния других людей, выбирать адекватные способы поведения при контакте с ними. В качестве главных составляющих социальной компетентности выделяют: социальный интеллект, социальные навыки и типичный паттерн поведения в ситуациях фрустрации [12; 13].

Нами проведен анализ динамики социальной компетентности 44 пациентов, страдающих шизотипическим расстройством. Оценивался объем освоенных социальных навыков, позволяющих адекватно выполнять нормы и правила жизни в обществе в сопоставлении со средневозрастными показателями, то есть совокупностью социальных навыков, осваиваемых большинством здоровых и адаптированных в социуме людей. С целью стандартизации и количественной оценки была избрана Шкала измерения социальной компетентности Э. Долла [5; 27]. Оценка «социального возраста» (СВ) идентифицированных пациентов (И.П.) и последующее вычисление социального коэффициента (СК или SQ), выражающего соотношение СВ с хронологическим возрастом (ХВ) пациента определялись по формуле  $СК = СВ / ХВ \cdot 100$ . Одним из преимуществ метода в работе с семьей является экспертный характер оценки. О наличии социального навыка можно судить по материалу фактических наблюдений референтного родственника.

В исследование были включены 23 женщины и 21 мужчина в возрасте от 18 до 30 лет, участвовавшие в программе биопсихосоциальной реабилитации не менее 12 месяцев.

Пациенты из семей, принявших участие в психотерапевтической работе, продемонстрировали рост социальной компетентности в виде повышения социального коэффициента (SQ) более чем на 15% через три месяца и более чем на 32% через 12 месяцев после начала реабилитационной программы, по сравнению с исходным уровнем (таблица 1).

Результаты работы позволяют сформулировать следующие выводы и рекомендации:

Начало психотерапевтической работы на госпитальном этапе лечения способствует формированию психотерапевтического альянса и комплайенса, обеспечивая дополнительные возможности исследования паттернов взаимодействия идентифицированного пациента (И.П.) с референтным родственником (Р.Р.) между собой и с внешним окружением (соседи по палате, родственники других пациентов, сотрудники среднего и младшего медперсонала).

Психотерапевт должен проявлять активность, синтонную интенсивности семейного взаимодействия, при сохранении эмоционально нейтральной позиции.

Постепенное увеличение интервала между встречами, на этапах реконструкции и завершения психотерапии, способствует мобилизации собственных ресурсов системы.

Необходимо сотрудничество специалистов помогающих профессий (психиатров, психотерапевтов, психологов, социальных работников, врачей-интернистов).

В целом, биопсихосоциальный подход позволяет разработать и реализовать эффективную программу, включающую психотерапевтические интервенции и социотерапевтические мероприятия, а также адекватное соотношение удельных весов различных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапов течения психических расстройств, что в настоящее время рассматривается в рамках персонализированной медицины [10].

### Литература

1. Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. — М.: Изд-во ГОЭТАР-Медиа. — 2007. — 720 с.
2. Бейтсон Г. *Экология разума: избранные статьи по антропологии, психиатрии и эпистемологии: пер. с англ.* — М.: Смысл. — 2000. — 476 с.
3. Варга А.А. *Введение в системную семейную психотерапию / А.А. Варга*. — М.: Когито-центр. — 2009. — 182 с.
4. Вилкен Ж.П., Холландер Д. *Восстановление и реабилитация*. Пер с англ. И. Темирбулатова, Д. Шукурова. — Глобальная инициатива в психиатрии. — 2011. — 296 с.
5. Гордеев, В.И., Александрович Ю.С. *Качество жизни (QOL) — новый инструмент оценки развития детей*. — СПб.: Речь. — 2001. — 200 с.
6. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. *Выздоровление при шизофрении. Концепция «recovery»*. // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2008. — Т. 18. — № 2. — С. 7-14.
7. Гурович И.Я., Шашкова Н.Г., Висневская Л.Я. *Сторожакова Я.А. Recovery (личностно-*

- социальное восстановление) при шизофрении: обсуждение проблемы и перспектив модели потребителей психиатрической помощи // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2013. — Т. 23. — С. 89-95.
8. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова А.Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. — М.: Медпрактика. — 2004. — 492 с.
  9. Захарьин Г.А. Клинические лекции и избранные статьи — 2-е доп. изд. Е.П. Захарьиной / под ред. В.Ф. Снигерева. — М. — 1910.
  10. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Еричев А.Н., Волчек И.В. Персонализированная фармакотерапия эндогенных психических расстройств // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2014. — № 3. — С. 52-59.
  11. Лачинс Эб., Лачинс Э. Изоморфизм в гештальт-терапии. Ч.1 // [Электронный ресурс]. — URL: [www.metaphor.narod.ru/lichins-iso1](http://www.metaphor.narod.ru/lichins-iso1) (дата обращения: 02. 10. 2015).
  12. Левикова Е.В. Социальная компетентность больных шизофренией подростков. Часть 2. Эмпирическое исследование / [Электронный ресурс] // *Психологические исследования: электрон. науч. журн.* — 2010. № 4 (12). URL: <http://psystady.ru> (дата обращения: 02. 10. 2015).
  13. Левикова Е.В. Социальная компетентность подростков, больных шизофренией: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М. — 2011. — 21 с.
  14. Медведев С.Э., Коцюбинский А.П. Реабилитация и восстановление в отечественной психиатрии / *Психотерапия и психокоррекционная работа в психиатрии: материалы науч.-практ. конф. с международным участием*. Под ред. О.В. Лиманкина, С.М. Бабина. — СПб.: Издательство «Таро». — 2013. — С. 9-13.
  15. Мель Ю.А. Социальная компетентность как цель психотерапии: проблемы образа Я в ситуации социального перелома // *Вопросы психологии*. — 1995. — № 5. — С. 61-68.
  16. Минухин С., Фишман Ч. Техники семейной терапии / Пер. с англ. А.Д. Иорданского. — М.: Независимая фирма «Класс». — 1998. — 304 с.
  17. Семейная психотерапия и клиническая психология семьи: традиции и современное состояние / Э.Г. Эйдемиллер, И.М. Никольская, И.В. Добряков [и др.] // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* — 2014. — N. 6 (29) [Электронный ресурс]. — URL: <http://mpj> (дата обращения: 02. 10. 2015).
  18. Теория семейных систем Мюррея Боуэна: основные понятия, методы и клиническая практика / под ред. К. Бейкер, А.Я. Варга. — М.: Когито-Центр. — 2005. — 496 с.
  19. Черников А.В. Системная семейная терапия: интегративная модель диагностики / А.В. Черников. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Класс. — 2010. — 208 с.
  20. Шлиппе А. фон, Швайтцер Й. Системные интервенции. — СПб.: Издательство Вернера Регена. Немецкая школа коучинга и медиации; Gera: VWR-Verlag. — 2013. — 184 с.
  21. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. — 4-изд. СПб.: Питер. — 2008. — 672 с.
  22. Эйдемиллер Э.Г., Медведев С.Э. Аналитико-системная семейная психотерапия при шизофрении. — СПб.: Речь. — 2012. — 207 с.
  23. Ястребов В.С. Системно-ориентированная модель психосоциальной реабилитации / В.С. Ястребов, В.Г. Митихин, Т.А. Солохина, И.И. Михайлова // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2008. — Т. 108. — Вып. 6. — С. 4-10.
  24. Bateson, G. Towards a theory of schizophrenia / G. Bateson, D.D. Jackson, J. Haley // *Behav. Science*. — 1956. — No. 1. — P. 251-264.
  25. Bowen M. A Family Concept of schizophrenia / M. Bowen.; ed. D.D. Jackson. — N.Y: Basic Books. — 1960. — 370 p.
  26. Bressi C. Systemic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness / C. Bressi, S. Manenti, P. Frongia // *Psychother. Psychosom*. — 2008. — Vol. 77. — № 1. — P. 43-49.
  27. Doll E.A. Measurement of social competence: a manual for the Vineland social maturity scale/ E.A. Doll // Minneapolis: Educational Test Bureau, Educational Publishers. — 2011. — P. 698.
  28. Medvedev S. Psychothérapie familiale et schizophrénie. Dynamique des indices systémiques d'adaptation et de psychopathologie // *Cahiers critiques de thérapie familiale et de pratiques de réseaux*. — 2013. — № 1. — P. 105-118.
  29. Schizophrenia. Core interventions on treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update addition): National clinical guideline number 82 / ed. Kuipers E. et al. — G.B.: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. — 2010. — 494 p.
  30. Schmidt-Kraepelin C., Janssen C.B., Gaebel W. Prevention of re-hospitalization in schizophrenia: results of an integrated care project in Germany // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. — 2009. — Vol. 259. — P. 205-212.
  31. Schröder H., Vorweg M. Sozial W. Kompetenz als Zielgröße für Persönlichkeitsstruktur und Verhaltensmodifikation / M. Vorweg (Hrsg.). — Probleme der Persönlichkeitsforschung. — Leipzig. — 1978.
  32. Seikkula J., Olson M.E. The open dialogue approach to acute psychosis: its poetics and micropolitics // *Family process*. — 2003. — Vol 42, № 3. — P. 403-418.

## References

1. Aleksandrovsky Yu.A. Borderline mental disorders. — М.: Izd-vo GOETHAR-Media. — 2007. — 720 p.
2. Bateson G. Steps to an Ecology of Mind: Collected essays in anthropology, psychiatry, evolution a epistemology: per. s angl. — М.: Smysl. — 2000. — 476 p.

3. Varga A.YA. *Introduction to systemic family psychotherapy* / A.YA. Varga. — M.: Kogito-tsentr, 2009. — 182 p.
4. Wilken J.P., Hollander D. *Rehabilitation and Recovery. A comprehensive approach: per s angl. I. Temirbulatova, D. Shukurova.* — *Global'naya initsiativa v psikiatrii.* — 2011. — 296 p.
5. Gordeev V.I., Aleksandrovich Yu.S. *Quality of a life (QOL)—the new scale of an estimation of development of children.* — SPb.: Rech', 2001. — 200 p.
6. Gurovich I.Ya., Lyubov E.B., Storozhakova Ya.A. *The concept of «recovery» // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* — 2008. — Vol.18. — P. 7-14.
7. Gurovich I.Ya., Shpashkova N.G., Visnevskaya L.Ya., Storozhakova Ya..A. *The recovery model of psychiatric care users with schizophrenia (personal and social empowerment): discussions of the concept and its perspectives // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* — 2013. — T. 23 — № 2. — P. 89-95.
8. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Storozhakova A.Ya. *Psychosocial therapy and psychosocial rehabilitation.* — M.: Medpraktika, 2004. — 492 s.
9. Zakhar'in G.A. *Clinical lections and selected articles—2-e dop. izd. E.P. Zakhar'inoj / pod. red. V.F. Snigereva.* — M., 1910.
10. Kotsyubinsky A.P., Butoma B.G., Elichev A.N., Volchek I.V. *Personalised pharmacotherapy of endogenic mental disorders // Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2014. — № 3. — S. 52-59.
11. Lachins E.B., Lachins E. *Isomorphism in gestalt-therapy. Part. 1 // [Electronic resource].* — URL: [www.metaphor.narod.ru/luchins-iso1](http://www.metaphor.narod.ru/luchins-iso1) (date of the reference: 02. 10. 2015).
12. Levikova E.V. *Social competence in adolescents with schizophrenia. Part 2 // Psikhologicheskije issledovaniya: ehlektron. nauch. zhurn.* — 2010. № 4 (12). URL: <http://psystady.ru> (date of the reference: 02. 10. 2015).
13. Levikova E.V. *Social competence in adolescents with schizophrenia: avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk.* — M., 2011. — 21 s.
14. Medvedev S.E., Kotsyubinsky A.P. *Rehabilitation and recovery in domestic psychiatry / Psikhoterapiya i psikhokorreksionnaya rabota v psikiatrii: materialy nauch.-prakt. konf. s mezhdunarodnym ucha-stiem. Pod red. O.V. Limankina, S.M. Babina.* — SPb.: Izdatel'stvo «Taro», 2013. — S. 9-13.
15. Mel' Yu.A. *Social competence as a goal of psychotherapy: problems of Self-image in a situation of social crisis // Voprosy psikhologii—1995.* — № 5. — S. 61-68.
16. Minuchin S., Fichman H.C. *Family Therapy Techniques / Per. s angl. A.D. Iordanskogo.* — M.: Nezavisimaya firma «Klass», 1998. — 304 s.
17. *Family psychotherapy and clinical psychology of family: traditions and a modern condition / E.G. Edemiller, I.M. Nikol'skaya, I.V. Dobryakov [i dr.] // Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: ehlektron. nauch. zhurn.* — 2014. — № 6 (29) [Electronic resource]. — URL: <http://mprj> (date of the reference: 02. 10. 2015).
18. *The theory of family systems by Murray Bowen: the basic concepts, methods and a clinical practice / pod red. K. Bejker, A. YA. Varga.* — M.: Kogito-Tsentr, 2005. — 496 c.
19. Chernikov A.V. *Systemic family therapy: integrative model of diagnostic / A.V. Chernikov.* — 3-e izd., ispr. i dop. — M.: Klass, 2010. — 208 s.
20. Shlippe A. fon, Schweitzer J. *Systematic Interventions (Systemische Interventionen).* — SPb.: Izdatel'stvo Vernera Regena. Nemetskaya shkola kouchinga i mediatsii; Gera: VWR—Verlag, 2013. — 184 s.
21. Edemiller E.G., Yustitskis V. *Psychology and psychotherapy of the famaly.* — 4-izd. Spb.: Piter, 2008. — 672 s.
22. Edemiller E.G., Medvedev S.E.. *Analytic-systemic family psychotherapy in schizophrenia.* — SPb.: Rech', 2012. — 207 s.
23. Yastrebov V.S. *Systemic-oriented model of psychosocial rehabilitation / V. S. Yastrebov,*
24. V.G. Mitikhin, T.A. Solokhina, I.I. Mikhajlova // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* — 2008. — T. 108. — S. 4-10.

#### Сведения об авторах

**Медведев Сергей Эрнстович** — кандидат медицинских наук, врач-психотерапевт отделения биопсихосоциальной реабилитации и ихически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: sem2001@bk.ru

**Коцюбинский Александр Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: ak369@mail.ru

**Бутома Борис Георгиевич** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: butbor08@gmail.com

**Задонская Ольга Юрьевна** — врач-психиатр СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)». E-mail: blindwind@list.ru

## Аналого-цифровые системы и высокопроизводительные решения в задачах исследования и моделирования человеческого мозга

Ананьева Н.И.<sup>1</sup>, Богданов А.В.<sup>2</sup>, Гушчанский Д.Е.<sup>2</sup>, Дегтярев А.Б.<sup>2</sup>, Залуцкая Н.М.<sup>1</sup>, Лысов К.А.<sup>2</sup>,  
Незнанов Н.Г.<sup>1</sup>, Якушкин О.О.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

**Резюме.** Работа посвящена рассмотрению актуальных задач нейроинформатики в разрезе использования существующих аналого-цифровых систем и высокопроизводительных решений. Показаны и проанализированы существующие способы реализации и нужды различных экспериментов.

Отдельное внимание уделено задаче моделирования человеческого мозга на основе комбинирования цифровой и аналоговой подсистем. Рассмотрены существующие подходы моделирования взаимодействий нейронов мозга и используемые в них алгоритмы. В рамках рассмотрения способов применения облачных решений в задачах нейроинформатики выделены области особого интереса, такие как работа с внешними хранилищами, распределенная обработка информации и представление результатов. По каждой из них рассмотрены существующие опции для создания распределенных облачных вычислительных систем, решающих важные задачи, с которыми сталкиваются исследователи в ходе своей работы.

**Ключевые слова:** нейроинформатика, вычислительная нейробиология, высокопроизводительные вычисления, моделирование человеческого мозга

### Analog and digital systems and high-performance solutions in problems of brain research and modeling

Ananyeva N.I.<sup>1</sup>, Bogdanov A.V.<sup>2</sup>, Gushchanskiy D.E.<sup>2</sup>, Degtyarev A.B.<sup>2</sup>, Zalutskaya N.M.<sup>1</sup>, Lysov K.A.<sup>2</sup>,  
Neznanov N.G.<sup>1</sup>, Iakushkin O.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

<sup>2</sup> St. Petersburg University

**Summary.** This paper is devoted to some of the infrastructural problems of neuroinformatics in the context of existing analog-to-digital systems and high-performance solutions. We surveyed results and analyzed some of the existing methods required in various experiments.

Special attention was devoted to the problem of the human brain simulation, based on a combination of digital and analog subsystems. Paper shows various approaches to modeling of interactions between brain neurons and explores different algorithms.

We consider different applications of cloud solutions to neuroinformatics problems. Paper highlights areas of particular interest such as working with external storage, distributed data processing and visualization of acquired results. For each of them we survey existing options for creating cloud-based distributed computing solutions that can solve important challenges faced by researchers in their work.

**Key words:** neuroinformatics, computational neuroscience high performance computing, brain modelling.

**И**нформационные технологии служат катализатором прогресса в любой научной дисциплине. Растущие вычислительные мощности, появление новых подходов, способных решать все более трудно формализуемые задачи, доступ к все большему количеству информации выводят исследования на новый уровень и служат отправной точкой для организации междисциплинарных исследований разного рода.

В складывающейся ситуации роль информационных технологий в исследованиях мозга особенно интересна тем, что данное сотрудничество нельзя назвать односторонним. Как и высокопроизводительные вычисления позволяют исследователям мозга обрабатывать и визуализировать огромные массивы данных о мозге, так и произ-

водятся попытки переложить результаты исследований устройства и работы мозга на вычислительную платформу, тем самым существенно расширив круг решаемых информационными технологиями задач.

#### 1. Моделирование человеческого мозга на основе комбинирования цифровой и аналоговой подсистем

Последнее десятилетие характеризуется резким ростом интереса к нейроморфным вычислениям, в частности, к моделированию человеческого мозга и особенностям его работы при принятии решений. Об этом свидетельствуют запуски масштабных исследовательских программ — DARPA

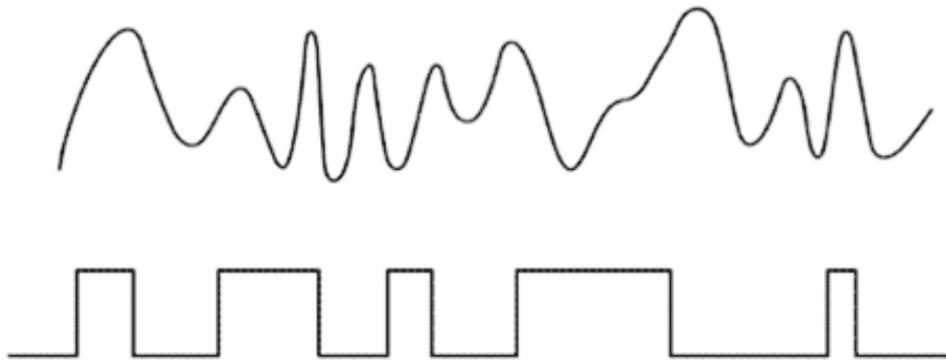


Рис. 1. Слева — аналоговый сигнал, справа — цифровой.

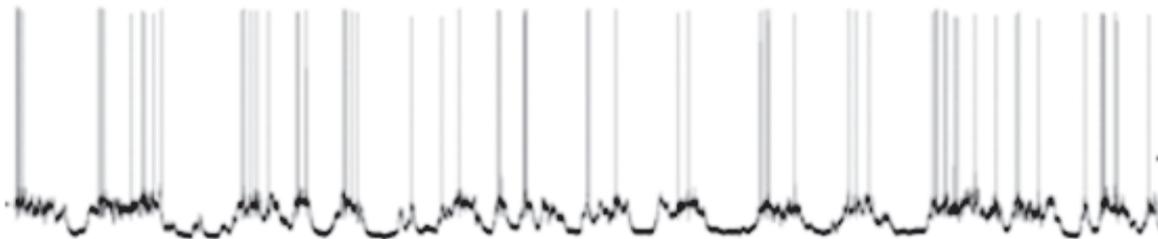


Рис. 2. Нейронный сигнал.

SyNAPSE (США) [1] и Human Brain Project (ЕС) [2], целью которых является построение микропроцессорной системы, которая повторяет мозг человека по функционалу, размеру и потребности энергии.

Существующие модели мозга даже на мощных суперкомпьютерах требуют значительного времени вычислений и пока не могут решать задачи реального времени. Поскольку человеческий мозг состоит из двух частей с разными функциями и разными принципами обработки данных, то весьма перспективным является подход, объединяющий в единый комплекс цифровую и аналоговую подсистемы. Для его применения необходимо уделить исключительное внимание архитектуре аналоговой системы и ее совместимости с цифровыми решениями.

### 1.1 Кодирование в нейронах мозга

Один из крупнейших споров нейробиологии ведется вокруг того, как нейроны кодируют информацию. Неясно, посылается ли информация в цифровой или аналоговой форме (рис. 1), либо мозг пользуется обоими средствами одновременно (рис. 2).

Цифровые сигналы, передаваемые обычными компьютерами, нисколько не похожи на аналоговые сигналы, применяемые в старых телевизорах и радиоприемниках. Отличить их друг от друга просто, чего нельзя сказать того же о нейронных сигналах — там разделить цифровые и аналоговые сигналы довольно сложно. Поэтому целесообразно

было бы найти способ определения того, является ли нейронный сигнал аналоговым или цифровым.

Нейробиологам давно известно, что нейроны передают сигналы в форме электрических импульсов, которые называются биоэлектрическими потенциалами или «спайками». Несколькими взятыми вместе спайками называется последовательностью спайков. Точный способ кодирования информации в спайках неизвестен, однако ученые открыли как минимум два протокола кодирования. В 1990 году нейробиологи обнаружили, что напряжение мышцы зависит от количества «спайков» в определенный период времени, от скорости их прибытия. Этот вид сигнала имеет лишь два состояния — включено или выключено — так что он определенно является цифровым. Однако другие нейробиологи утверждают, что информация может быть закодирована и по-другому — посредством разницы во времени между отдельными спайками при их прибытии. Это аналоговое кодирование.

Сложность заключается в разграничении этих двух сигналов, поскольку они оба зависят от характеристики спайков, которые путешествуют по нейрону. Этот вопрос вызывает частые споры среди нейробиологов, поскольку отсутствует согласия относительно того, когда сигнал является цифровым, а когда аналоговым.

Не так давно японские физики Ясухио Мотидзуки (Yasuhiro Mochizuki) и Сигеру Синомото (Shigeru Shinomoto) из Университета Киото разработали способ автоматического определения вида

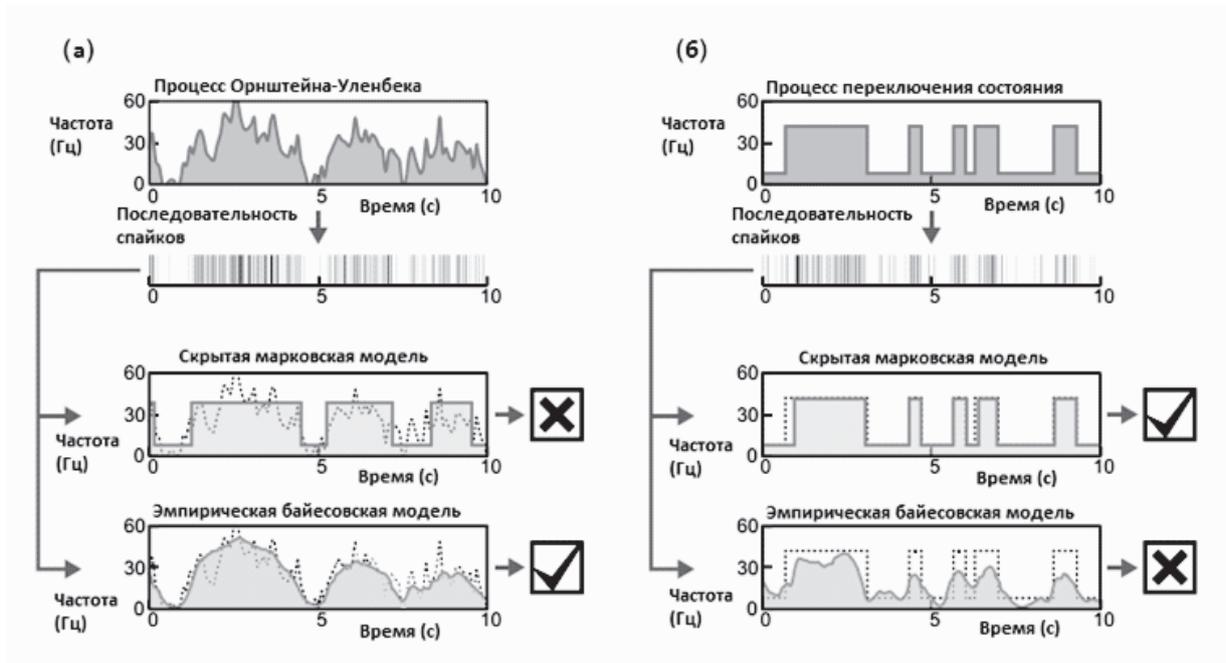


Рис. 3. (а) Последовательность спайков, сгенерированная с помощью процесса Орнштейна-Уленбека (Ornstein-Uhlenbeck Process) (синий). Эмпирическая байесовская модель (зеленый) лучше аппроксимирует сигнал, чем скрытая марковская модель (оранжевый). (б) Последовательность спайков, полученная с помощью процесса переключения состояния (Switching State process) (красный). Скрытая марковская модель лучше аппроксимирует сигнал, чем эмпирическая байесовская модель.

кодирования [3]. Способ основан на идее о том, что некоторые статистические модели лучше выражают цифровой код, чем аналоговый код, и наоборот.

Метод довольно прямолинеен. Ученые анализируют сигнал нейрона и затем стараются повторить его сначала с помощью эмпирической байесовской модели, а затем — с помощью скрытой марковской модели. Далее на основе модели, которая лучше отражает характеристики первоначального сигнала, они определяют, является ли сигнал аналоговым или цифровым. Получается, что если эмпирическая байесовская модель лучше отражает сигнал, тогда сигнал, вероятно, аналоговый, если же скрытая марковская модель подходит лучше, тогда сигнал, скорее всего, цифровой (рис. 3) [3].

Данный подход был проверен на сигналах, которые возникали в разных частях мозга длиннохвостых макаков, и подтвердил, что разные части мозга используют разные формы кодирования. Это дает повод проверить на практике обратную ситуацию, когда будет построена система, комбинирующая аналоговые и цифровые сигналы для генерации нейронных спайков.

## 1.2 Архитектура аналоговой подсистемы

В последние годы в рамках DARPA SyNAPSE [1] был разработан ряд нейроморфных (грубо повторяющих структуру нейронов и синапсов в мозгу человека) архитектур, реализующих концепцию резистивных процессорных устройств (Resistive Processing Unit, RPU) [4].

RPU — вычислительный элемент, аналоговый по своей природе, небольшой по размерам и способный восстанавливать свою историю, чтобы обучаться. Он получает множество аналоговых данных, в форме напряжений, и на основе прошлого опыта использует взвешенную функцию из них, чтобы решить, какой результат передавать на следующий слой вычислительных элементов (рис. 4). Синапсы имеют озадачивающее и пока непонятное положение в мозгу человека, но чипы из RPU организованы в двумерные массивы.

Из-за того, что RPU специализированы и не требуют преобразования аналоговой информации в цифровую или доступа к какой-либо памяти, кроме своей собственной, они могут быть быстры и поглощать мало энергии. Поэтому, теоретически, сложная нейронная сеть может быть напрямую смоделирована путем выделения одного RPU к одному программному нейрону. К сожалению, RPU неточен из-за своей аналоговой природы и обилия шума в схемах, поэтому алгоритм должен иметь устойчивость к «врожденным» неточностям в RPU.

## 2. Облачные решения в задачах нейроинформатики

Задачи нейроинформатики сконцентрированы на создании, хранении, обработке и визуализации результатов исследования. Все эти стадии затрагивают работу с большими объемами данных и требуют разработки уникального программного обеспечения, требующего специальных алго-

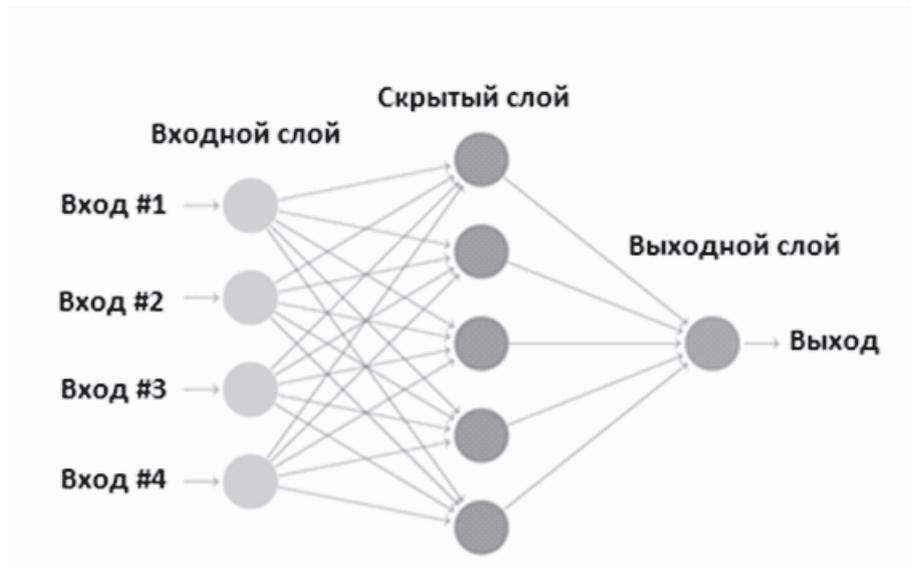


Рис. 4. Условная схема сети из RPU.

ритмов для эффективной работы. Сейчас различные компоненты облачной инфраструктуры уже используются в нейроинформатике, например, в таких проектах как JuBrain [5] и A-Brain [6]. Созданием облачных платформ для обеспечения работы в этой области активно занимались с 2008го года [7], однако системы, которая бы покрывала полный спектр задач, до сих пор не существует, и зачастую для решения отдельных задач требуется специализированные проекты [8].

### 2.1 Хранение и предобработка информации

Корректная запись информации нуждается в возможности черновой предобработки данных. Источниками таких данных могут быть аппараты MRI, EEG и другие, непосредственно взаимодействующие с объектом исследования. Анализ потоков данных, получаемых с этих аппаратов, требует мощной вычислительной системы. Так, например, одной из задач проекта fMRI является получение трехмерной модели активности мозга в реальном времени. В нем используются сопроцессорные технологии Xeon Phi [9]. Задействование кластерных систем напрямую ограничивает возможности перераспределения вычислительных ресурсов [10]. В таких системах ресурсы выделяются в рамках узкого спектра программных платформ, что ограничивает гибкость используемого программного обеспечения [11]. Решением таких проблем может стать частное облако, развернутое в среде исследовательского центра и позволяющее использовать виртуальные машины или Docker контейнеры [12, 13].

Рассмотрим технологии, создающие сверхбольшие объемы данных. Так, например, Гарвардский проект «CONNECTOME» требует анализа 2PB данных для каждого кубического миллиметра мозга [14]. Такие проекты находятся на ранней

стадии своего развития, однако приносят плодотворные результаты [15, 16] и показывают значительные успехи в области увеличения скорости обработки информации с двух столетий для одного миллиметра в 2010м году к 5.6 года в 2013-м [17]. Такие объемы данных требуют длительного хранения. Публичные облачные системы предоставляют возможности «холодного» хранилища [18], позволяющие размещать данные на медленных жестких дисках большого объема или магнитной пленке. Это позволяет решить задачу расширения инфраструктуры частного кластера, превращая его в гибридное облако, способное разместить необходимый объем данных. Аналогично удаленному хранилищу может осуществляться расширение «по требованию» вычислительных ресурсов «домашнего» облака.

### 2.1 Обработка данных

Помимо средств ручной агрегации данных существует ряд проектов, направленных на создание общей базы знаний. Проект института Аллена Brain Atlas агрегирует открытые данные, предоставляя программный интерфейс к изображениям, 3D реконструкциям, графам и структурам по направлениям изучения мозга: мышей и различных типов клеток, связей мозга. Эта база данных размещена в США [19]. Для проведения исследований с использованием этой базы в любом другом регионе, необходимо передавать данные на большие расстояния. Организация межрегиональной сети может быть не оптимальна, в силу своей динамической организации и постоянных изменений. Публичные облачные платформы позволяют строить защищенные каналы связи, которые имеют гарантированную пропускную способность для передачи данных между регионами.

Разработка средств обработки данных неотъемлемо связана с развитием высокопроизводительных вычислений. Так, в работе [20] представлен ряд систем моделирования нейронных сетей, использующих вычисления на сопроцессорах NVidia, доступных в публичных облачных решениях. В [21] рассматривается связь работы мозга и его моделирования с использованием квантовых вычислений, которые, как утверждают авторы [22], станут, в первую очередь, доступны в форме платформы-виде-сервиса от облачных провайдеров.

Много внимания уделяется системам, позволяющим работать в рамках модели “notebooks”. Такие системы направлены на объединение веб-сервиса, содержащего IDE, системы визуализации в формате HTML5 и возможности постановки задач на удаленные кластеры. В рамках использования таких систем для решения задач нейроинформатики отмечают решения, использующие платформу Spark [23]: Bolt для работы с локальными и распределенными массивами данных; Thunder для анализа изображений и временных рядов. Облачные поставщики часто выделяют в ряду своих разработок отдельные системы, позволяющие быстро развернуть Spark кластер.

### 2.3 Визуализация

Визуализация материалов исследования может служить ключом к научному открытию.

Проект The Virtual Brain [24] позволяет отображать различные аспекты, связанные с моделированием мозга в рамках единого фреймворка в виде веб-сервиса. Много-арендная модель рассматривает поддержку изолированной работы нескольких организаций в рамках единого нижележащего оборудования облачных центров обработки данных. Такое решение дает возможность одному поставщику системы визуализации полностью разделить данные клиентов, обеспечивая повышенную безопасность работы системы.

Облачные системы позволяют осуществлять максимальную экономию задействованных ресурсов в каждый конкретный момент времени. Публичные облачные решения расширяют имеющиеся мощности организации, задействовав технологии, недоступные в рамках локальных центров обработки данных. Это ускоряет разработку прототипов программного обеспечения и расширяет возможности существующей ИТ-инфраструктуры. Достоинством облачных решений является то, что от использования облачного оборудования можно отказаться в любой момент, изменить его параметры или расширить используемый объем за небольшой объем времени. Именно эти особенности облачных технологий делают их актуальными для решения задач нейроинформатики.

### Литература

1. *Broad Agency Announcement. Systems of Neuromorphic Adaptive Plastic Scalable Electronics. DARPA-BAA 08-28. 9 April 2008.* — <https://www.fbo.gov/download/0b6/0b62b2149395d4bd8a28dff1b9046944/BAA08-28.doc>
2. *The Human Brain Project. A Report to the European Commission.* — [https://ec.europa.eu/research/participants/portal/doc/call/h2020/fetflag-1-2014/1595110-6pilots-hbp-publicreport\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/research/participants/portal/doc/call/h2020/fetflag-1-2014/1595110-6pilots-hbp-publicreport_en.pdf)
3. Yasuhiro Mochizuki, Shigeru Shinomoto. *Analog and digital codes in the brain.* Department of Physics, Kyoto University, Kyoto 606-8502, Japan. November 19, 2013. — <http://arxiv.org/pdf/1311.4035v1.pdf>
4. Tayfun Gokmen, Yurii Vlasov. *Acceleration of Deep Neural Network Training with Resistive Cross-Point Devices.* IBM T. J. Watson Research Center. — <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1603/1603.07341.pdf>
5. Mohlberg, H., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K. and Amunts, K. *A new processing pipeline and release of cytoarchitectonic probabilistic maps—JuBrain.* — 2012.
6. Antoniu, G., Costan, A., Mota, B.D., Thirion, B. and Tudoran, R. *A-brain: using the cloud to understand the impact of genetic variability on the brain.* — *ERCIM News*, 89. — 2012. — P. 21-22.
7. Watson, P., Lord, P., Gibson, F., Periorellis, P. and Pitsilis, G. *Cloud Computing for e-Science with CARMEN.* In *2nd Iberian Grid Infrastructure Conference Proceedings* — 2008. — May. — P. 3-14.
8. D’Haese, P.F., Konrad, P.E., Pallavaram, S., Li, R., Prasad, P., Rodriguez, W. and Dawant, B.M.. *CranialCloud: a cloud-based architecture to support trans-institutional collaborative efforts in neurodegenerative disorders.* — *International journal of computer assisted radiology and surgery.* — 2015. — Vol.10. — P. 815-823.
9. Wang, Yida, Michael J. Anderson, Jonathan D. Cohen, Alexander Heinecke, Kai Li, Nandathur Satish, Narayanan Sundaram, Nicholas B. Turk-Browne, and Theodore L. Willke. *«Full correlation matrix analysis of fMRI data on Intel® Xeon Phi™ coprocessors.»* In *Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis.* — ACM. — 2015. — p. 23.
10. Богданов А.В., Дегтярев А.Б. *Суперкомпьютинг без суперкомпьютеров: что мы можем, а что не можем? Вычислительные технологии в естественных науках. Методы суперкомпьютерного моделирования. Сборник трудов. Сер. «Механика, управление и информатика» под редакцией П.Р. Назирова, Л.Н. Шура.* — Институт космических исследований Российской академии наук. — Москва. — 2015. — С. 61-77.
11. Bogdanov, A., Degtyarev, A. and Korkhov, V. *New Approach to the Simulation of Complex Systems.*

- In EPJ Web of Conferences. — 2016. — Vol. 108. — P. 01002.
12. Jinzhou, Yang, He Jin, Zhang Kai, and Wang Zhi-jun. «Discussion on private cloud PaaS construction of large scale enterprise.» In 2016 IEEE International Conference on Cloud Computing and Big Data Analysis (ICCCBDA). — 2016. — P. 273-278.
  13. V. Korkhov, I. Gankevich, A. Degtyarev, A. Bogdanov, V. Gaiduchok, N. Ahmed, A. Cubahiro. “Experience in Building Virtual Private Supercomputer”, Proceedings of 13. International Conference on Computer Science and Information Technologies (CSIT). — 2015. — P. 220-223. — ISBN 978-5-8080-0797-0
  14. Swanson, L.W. and Lichtman, J.W. From Cajal to Connectome and Beyond. — Annual Review of Neuroscience. — 2016. — Vol. 39.
  15. Tomassy, G.S., Berger, D.R., Chen, H.H., Kasthuri, N., Hayworth, K.J., Vercelli, A., Seung, H.S., Lichtman, J.W. and Arlotta, P. Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex. — Science. — 2014. — Vol. 344. — P. 319-324.
  16. Lichtman, J.W. and Denk, W. The big and the small: challenges of imaging the brain's circuits. — Science. — 2011. — Vol. 334. — P. 618-623.
  17. Lichtman, J.W., Pfister, H. and Shavit, N. The big data challenges of connectomics. — Nature neuroscience. — 2014. — Vol.17. — P. 1448-1454.
  18. Han, Y. Cloud storage for digital preservation: optimal uses of Amazon S3 and Glacier. — Library Hi Tech. — 2015. — Vol. 33. — P. 261-271.
  19. Miller, J.A., Ding, S.L., Sunkin, S.M., Smith, K.A., Ng, L., Szafer, A., Ebbert, A., Riley, Z.L., Royall, J.J., Aiona, K. and Arnold, J.M. Transcriptional landscape of the prenatal human brain. — Nature. — 2014. — Vol.508. — P. 199-206.
  20. Prieto, A., Prieto, B., Ortigosa, E.M., Ros, E., Pelayo, F., Ortega, J. and Rojas, I. Neural networks: An overview of early research, current frameworks and new challenges. — Neurocomputing. — 2016.
  21. Neven, H., Denchev, V.S., Rose, G. and Macready, W.G. QBoost: Large Scale Classifier Training with Adiabatic Quantum Optimization. — In ACML. — 2012. — P. 333-348.
  22. Singh, H. and Sachdev, A., 2014, February. The quantum way of cloud computing. In Optimization, Reliability, and Information Technology (ICROIT). — International Conference on. — 2014. — P. 397-400. Ieee.
  23. Cunningham, J.P. Analyzing neural data at huge scale. — Nature methods. — 2014. — Vol.11. — P. 911-912.
  24. Leon, P.S., Knock, S.A., Woodman, M.M., Domide, L., Mersmann, J., McIntosh, A.R. and Jirsa, V. The Virtual Brain: a simulator of primate brain network dynamics. Information-based methods for neuroimaging: analyzing structure, function and dynamics. — 2015. — P. 10.

#### Сведения об авторах

**Ананьева Наталия Исаевна** — д. м. н., профессор, руководитель отделения клинко-диагностических исследований ФГБУ «Санкт Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: ananieva\_n@mail.ru.

**Богданов Александр Владимирович** — д. ф.-м. н., профессор кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем СПбГУ. E-mail: bogdanov@csa.ru

**Гущанский Дмитрий Евгеньевич** — ассистент кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем СПбГУ. E-mail: dmitriy.guschanskiy@spbu.ru

**Дегтярев Александр Борисович** — д. т. н., профессор кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем СПбГУ. E-mail: deg@csa.ru

**Залуцкая Наталья Михайловна** — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

**Лысов Кирилл Александрович** — студент СПбГУ. E-mail: thereis9000@gmail.com

**Незнанов Николай Григорьевич** — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

**Якушкин Олег Олегович** — ассистент кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем СПбГУ. E-mail: oleg.jakushkin@gmail.com

## Клинические проявления на начальном этапе формирования детской невропатии: аналитический обзор

Буторин Г.Г.<sup>1</sup>, Бенько Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный педагогический университет»

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

**Резюме.** Представлен анализ актуального состояния концепции синдрома детской невропатии и описаны трудности его диагностики на начальных этапах формирования. Проанализированы существующие подходы к пониманию содержания данного расстройства. Сегодня невропатия в детской психиатрии чаще всего трактуется как одна из форм аномалии развития — как дизонтогенез нервной системы, характеризующийся повышенной возбудимостью в сочетании с повышенной истощаемостью. Трудности диагностики обусловлены, прежде всего тем, что отсутствует общепринятый взгляд на само понимание невропатии, её критерии и динамику. Более того, требуют уточнения клинико-психопатологические различия, обусловленные особенностями этиопатогенеза. Недостаточно ясны её взаимоотношения с таким эволюционно-динамическим фактором, как онтогенетический.

**Ключевые слова:** психоневрологический синдром, энцефалопатия, невропатия, нервно-психические расстройства детского возраста.

### Clinical manifestations at the initial stage of child neuropathy formation: an analytical review

Butorin, G.G.<sup>1</sup>, Benko L.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk State Pedagogical University

<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk

**Summary.** A critical analysis of the concept of child neuropathy syndrome is submitted, and also described the difficulties of its diagnosis in the initial stages of formation. The existing approaches to understand this disorder are analyzed. Today neuropathy in child psychiatry is most often interpreted as one of abnormal development forms — as dysontogenesis of the nervous system, characterized by increased excitability combined with increased exhaustion. Diagnostic difficulties are caused by the fact that there is no common opinion at the understanding of neuropathy, its criteria and dynamics. Moreover, clinical-psychopathological differences, associated with the peculiarities of etiopathogenesis require clarification. Its relationship with such evolutionary dynamic factor as ontogenetic is not sufficiently clear.

**Key words:** neuropsychiatric syndrome, encephalopathy, neuropathy, neuropsychiatric disorders of childhood.

Детская невропатия как особая форма аномальной конституции, которая наблюдается, главным образом, в «медицине детства», в специальной литературе имеет несколько обозначений: «врождённая детская нервность», «конституциональный невроз», «синдром вегето-висцеральных нарушений», «синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости». В детской психиатрии невропатия рассматривается как аномалия нервно-психического развития (как дизонтогенез), этиологически связанная либо с генетическими факторами, либо с экзогенно-органической патологией, возникающей в пре-, пери- или постнатальном периоде.

Изучив мнения различных специалистов, можно сделать вывод о том, что признаки невропатии обнаруживаются у ребёнка на ранних этапах возрастного развития и с возрастом могут либо постепенно уменьшаться, прежде всего, если в семье и в социальной среде созданы все условия для нормального соматического и психического развития, либо трансформироваться по мере смены этапов психофизического разви-

тия на другие уровни патологического реагирования [2, 3].

Если принять во внимание, что начальный (инициальный) этап приходится на соматовегетативный уровень патологического нервно-психического реагирования, то адресуясь к результатам проведенных исследований можно проследить закономерности формирования и динамики детской невропатии этого этапа.

#### Анализ состояния исследуемой проблемы

Как считает большинство авторов, наличие органического фона в виде диффузных и очаговых неврологических симптомов обуславливает особенности невропатии, клинические проявления которой рассматриваются как *психоневрологический синдром*. В частности, М.И. Буянов [4] трактует невропатию как определенное психоневрологическое расстройство в период от рождения и до 5–7-летнего возраста.

Можно считать установленным, что перенесенные в раннем детстве различные поражения голов-

ного мозга приводят к возникновению *энцефалопатии*, которая в МКБ-10 определяется как переходящие и неутонченные патологические состояния центральной нервной системы (головного мозга) невоспалительного генеза [12]. Энцефалопатия, которая возникает у новорожденных и детей первых месяцев жизни под воздействиями пренатальных, перинатальных и ранних постнатальных неблагоприятных факторов, обычно диагностируется как «*перинатальная энцефалопатия*».

Большинство исследований, затрагивающих область неонатологии, связывают энцефалопатию с перинатальной патологией. Представления о перинатальной патологии причисляют к разделу перинатальной неврологии, с позиций которой эта патология, по словам Ю.И. Барашнева, «во многом определяет качество здоровья новорожденного и последующее его постнатальное развитие» [1]. Причиной повреждения головного мозга, приводящей к перинатальной энцефалопатии, в неонатальной неврологии относят, прежде всего, гипоксию, возникающую при неблагоприятном течении антенатального периода, вызывающую «гипоксически-ишемическую энцефалопатию», которая считается одной из наиболее распространенных патологических состояний периода новорожденности и часто определяется в клинике как «неонатальная или перинатальная энцефалопатия». В клинических проявлениях этой энцефалопатии наблюдаются двигательные нарушения, судороги, расстройства психического развития и другие признаки церебральной дисфункции [8].

При этом дискутируется сам термин «неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии», который многими авторами ассоциируется с понятием «перинатальной энцефалопатии», до сих пор сохранившимся в клинической практике.

Значимым при проведении клинико-динамических исследований нервно-психических расстройств в детском возрасте является и тот факт, что за исходную основу многие авторы принимают два ранних онтогенетических этапа — перинатальный и постнатальный, а степень тяжести энцефалопатических проявлений в клиническом ранжире определяется как легкая, средняя и тяжелая. При легкой степени расстройства носят чаще функциональный характер.

*Перинатальный этап* — это период, охватывающий возраст после перерезки пуповины до одного года жизни — грудной (младенческий) возраст с включением в этот период раннего и позднего неонатального периода и периода раннего детства (1–3 года). Если сопоставить этот перинатальный этап с клиническими характеристиками, наблюдающимися (в педиатрической трактовке) в течение перинатальной энцефалопатии [8, 11], то он включает следующие периоды:

- острый (от 7–10 дней до 1 мес.),
- ранний восстановительный, или подострый (от 11 дней до 4 мес.),
- поздний восстановительный (от 4 мес. до 1–2 лет),

- период остаточных явлений (после 2 лет).

С позиций эволюционно-динамического подхода к периодизации индивидуального развития, ассоциированного с уровнем патологического нервно-психического реагирования, принятого в детской психиатрии, весь *перинатальный* этап относят к самому раннему соматовегетативному уровню патологического нервно-психического реагирования, границы которого определяются возрастом 1–3 года.

В учебнике «Неонатология» Н.П. Шабалов [22] в нервно-психической сфере новорожденного выделяет три переходных процесса: родовой катарсис, синдром только что родившегося ребенка (ведущим механизмом которого является катехоламиновый всплеск) и импринтинг. Считается, что эти пограничные состояния при особых условиях могут лечь в основу повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, либо угнетения центральной нервной системы.

Следовательно, современное представление о происхождении невропатии сводится к учету эндогенных, экзогенно-органических и психосоциальных факторов, то, что называется в современной психиатрической клинике биопсихосоциальной парадигмой происхождения психических и поведенческих расстройств в детском возрасте как основы полидисциплинарного подхода к оказанию помощи больным, а детская невропатия определяется как врожденная детская нервность с повышенной возбудимостью и повышенной истощаемостью, что принимается во внимание всеми исследователями.

Согласно динамическим критериям на этапе раннего детского возраста могут наблюдаться как синдромы восстановительного периода, так и резидуальных энцефалопатических признаков, отражающих соответствующий уровень патологического нервно-психического реагирования.

Общепризнанно, что диагноз энцефалопатии устанавливается обычно в первый месяц жизни ребенка. В дальнейшем, согласно концепции возрастных уровней нервно-психического реагирования, преимущественными проявлениями патологического реагирования на первом году жизни, соответствующего соматовегетативному уровню реагирования, перинатальная энцефалопатия может проявляться следующими психопатологическими синдромами:

- синдром гипервозбудимости,
- синдром гиповозбудимости,
- синдром двигательных расстройств,
- синдром мышечной гипотонии,
- синдром мышечной дистонии,
- синдром мозжечковых двигательных нарушений,
- гипертензионно-гидроцефальный синдром,
- синдром вегетативно-висцеральных нарушений,
- судорожный синдром,
- церебрастенический синдром.

С современных позиций динамического подхода к резидуальным явлениям перинатальной энце-

фалопатии значимым является положение, высказанное в неврологической неонатологии, о неврологическом статусе новорожденных, который может быть, по мнению специалистов, как нормальным, так и девиантным — отклоняющимся от нормы и имеющим выраженные клинические проявления. К симптоматологии этих девиаций относят неврологические синдромы в виде повышенной возбудимости (мышечной гипертонии), или повышенной истощаемости (гипотонии, апатии), или их сочетание. Такая диагностическая характеристика этих расстройств, указывающая на их двухполярность, обнаруживается в оценках многих авторов, исследующих данную проблему. Как правило она рассматривается как с позиций клиники, так и с позиций нарушений высшей нервной деятельности (в виде повышенной возбудимости и повышенной тормозимости). Так, клинко-физиологический подход к изучению детского резидуальных энцефалопатий, использованный в свое время С.С. Мнухиным [13; 14], лег в основу сформулированной им гипотезы о существовании при них двух основных типов нарушений высшей нервной деятельности — «стенического», который характеризуется большой силой основных нервных процессов, их инертностью и неуравновешенностью, и «астенически-атонического», которому свойственны выраженная слабость процессов возбуждения, быстрая истощаемость, замедленное образование условно рефлекторных связей, нарушение взаимодействия первой и второй сигнальных систем с относительным преобладанием деятельности последней. В дальнейшем, в вопросах, касающихся «резидуальных психопатий, олигофрений, эпилепсий» (трактовка автора), в них выделяются те же самые формы. Одновременно с этим Г.Е. Сухарева [20] обращала внимание на два клинических типа «детской нервности» в зависимости от того, какая симптоматика преобладает в клинической картине (повышенная возбудимость или повышенная истощаемость).

Следует заметить, что первые описания стенического и астенического строя жизнедеятельности принадлежат английскому врачу XVIII века J. Brown, разделившему в соответствии с этим все болезни на стенические и астенические. В первом томе «Руководства по психиатрии» под редакцией академика А.С. Тиганова, [18] во второй главе есть раздел «Психический склад личности, конституция», где дается развёрнутый анализ положения о том, что индивидуальные особенности проявления и развития патологического процесса в значительной степени зависят от свойств личности, от её стенического или астенического склада (строя жизнедеятельности).

В аналогичной трактовке описаны и нервно-психические расстройства детского возраста в практическом руководстве для детских психиатров, психологов, социальных работников и педагогов известного британского профессора Рори Никола [15], который эти расстройства разделяет и описывает при помощи терминов *интернализующие* или *экстернализующие* расстрой-

ства. Как считает автор, такое разделение, целесообразно использовать для проведения различий между теми детьми, у которых проблемы появляются преимущественно в виде внутренних душевных страданий, и детьми, которых проблемы подталкивают к внешним действиям в условиях социальной среды.

В дальнейшем многие авторы в клинических проявлениях не только невропатии, но и других нервно-психических расстройств выделяют ту же двухполярность этих проявлений, опираясь на процессы высшей нервной деятельности (возбуждение и торможение).

Разделение на синдромы, с одной стороны, повышенной нервно-психической возбудимости (возбудимые, стенические, гиперстенические, гиподинамические), с другой — угнетения центральной нервной системы (астенические, астеноатонические, гипостенические, гиподинамические, тормозимые) выявляются уже на первом году жизни в синдромах перинатальной энцефалопатии острого и подострого периода.

Примером могут служить синдромы гипер- и гиповозбудимости, которые при вегетовисцеральных нарушениях обозначены как синдромы гипер- и гипотермии, а при двигательных нарушениях гипертонус — гипотония и т. д.

В то же время Г.Е. Сухарева [21], рассматривая патогенетическую основу «врожденной или рано приобретенной нервности» и, ссылаясь на физиологические исследования И.П. Павлова, Л.А. Орбели, П.К. Анохина, считала, что их экспериментальные данные, доказывающие активирующие действия подкорковых импульсов на корковую деятельность, имеют большое значение для понимания «патогенетических механизмов не только невротических состояний, но и той аномалии развития, которая предрасполагает к их возникновению, то есть врожденной нервности». Г.Е. Сухарева полагала также, что сама клиническая картина детской нервности определяется своеобразием патогенетической основы невропатии, а её признаки могут наблюдаться в грудном возрасте, и в дальнейшем «эти расстройства принимают различные формы выражения в зависимости от возрастной фазы развития» [21, с. 345].

Согласно Г.Е. Сухаревой, в младенчестве основное место в клинической симптоматологии занимают вегетативно-соматические расстройства:

- в раннем детстве — преобладают расстройства сна и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- в дошкольном возрасте — на первом месте стоят нарушения аппетита;
- у старших детей — функционально-сосудистые нарушения, при которых лабильность вазомоторного аппарата приводит к головным болям, головокружениям, склонности к обморокам.

Более того, по мнению автора, для невропатии характерны и специфические нарушения в отдельных сферах:

- нарушения психомоторики (речи, двигательной сфере);

- проявление функциональной недостаточности вегетативной регуляции (вегетосудистая дистония);
- снижение приспособляемости к метеорологическим условиям;
- повышение чувствительности вестибулярного аппарата;
- патологическая симптоматика в неврологическом статусе;
- отклонения со стороны психики в виде раздражительной слабости с легкой возбудимостью и быстрой истощаемостью, которые возникают рано.

Что касается и интеллекта, то у большинства детей, как считает Г.Е. Сухарева, он не страдает. Отставание наблюдается только у небольшой части в связи с повышенной утомляемостью и неспособностью к длительному напряжению.

Клиническая картина врожденной нервно-вегетативной патологии не только в своей статике, но и в динамике. Повышенная реактивность в отношении различных раздражителей часто приводит к возникновению новых симптомов невротических реакций.

Подобные патологические реакции характеризуются относительной типичностью и проявляются в большинстве случаев в вегетативно-соматических и двигательных расстройствах. Клиническая форма невротической реакции зависит от возрастного этапа развития ребенка.

Л.М. Шмаонова [23], ссылаясь на работы Т.П. Симсон и Г.Е. Сухаревой, характеризует невропатию как функциональную слабость нервной системы с понижением порога её возбудимости, чаще врожденного характера. В её основе, пишет автор, лежит расстройство функции вегетативной нервной системы в связи с неблагоприятными влияниями на плод или на зародышевые клетки. Имеют значения семейная обстановка, воспитание, перенесенные ребенком заболевания.

В раннем детском возрасте наиболее характерны нарушения сна и аппетита:

- дети с трудом засыпают, легко пробуждаются,
- плохо сосут грудь, часто срыгивают,
- позднее появляется рвота, легко возникают понос или запор.

В дошкольном и раннем школьном возрасте, помимо нарушений сна и аппетита, отмечается:

- повышение общей возбудимости, быстрая утомляемость и истощаемость,
- в момент раздражения появляется общее двигательное беспокойство,
- нередко нервные тики и заикание.

В подростковом возрасте обостряется вегетосудистая неустойчивость, что проявляется частыми сердцебиениями, резкими колебаниями артериального давления, головными болями, головокружениями.

Прогноз невропатии, как считает Л.М. Шмаонова, благоприятен — с возрастом невропатические проявления обычно сглаживаются.

Практически одновременно с Г.Е. Сухаревой [19] проблема невропатии изучалась другим вид-

ным психиатром Н.И. Озерецким, научные исследования которого легли в основу его учебного пособия [16]. Давая характеристику астеническому развитию, он считает, что у детей оно чаще встречается в виде «нервности» (Nervosität), основным ядром которой является раздражительная слабость и истощаемость нервной системы. Первые симптомы «нервности» появляются уже в грудном возрасте.

Таковы, по Н.И. Озерецкому, основные признаки «нервности», которые описываются им в сравнительно-возрастном аспекте.

Группа видных детских психиатров под руководством проф. Д.Н. Исаева, изучая неврозы у детей, утверждали, что невропатию следует воспринимать не как причину невроза, а лишь как predisposing фактор [5]. Согласно мнению авторов основная патогенная роль невропатии заключается в болезненном изменении реактивности организма, ослаблении его защитных сил и адаптивных возможностей.

В своих работах А.И. Захаров [7] характеризует невропатию как аномалию нервно-психического развития, этиологически связанную либо с генетическим фактором, либо с экзогенными воздействиями во внутриутробном периоде. В основе невропатии, по мнению автора, лежит функциональная недостаточность вегетативной регуляции, и в последующем она имеет корреляцию с неврозами. Рассматривая невропатию как общую нервную ослабленность конституционально-антенатального плана, автор пишет, что к году проявления невропатии становятся отчетливо выраженными и такими остаются в течение нескольких ближайших лет. Сгруппировать эти проявления можно следующим образом:

- нарушения сна (поверхностный чуткий, беспокойный или чрезмерно глубокий сон, затрудненное засыпание, уменьшенная потребность в дневном сне и т.п.);
- повышенная нервная чувствительность (склонность к беспокойству на фоне заостренной эмоциональной чувствительности и лабильности настроения);
- нервная ослабленность (лёгкая утомляемость при повышении нервно-психических нагрузок, плохая переносимость шума, духоты, яркого света, общая нервная невыносливость);
- соматическая ослабленность вследствие снижения реактивности организма, его защитных иммунных сил (нарушения обмена веществ, недостаточная ферментативная активность и частые соматические заболевания, хронические тонзиллиты, трахеиты, бронхиты с астматическим компонентом и замедленным выздоровлением);
- психомоторные, конституционально обусловленные нарушения (тики, заикание, энурез);
- диатезы (экссудативно-катаральный, лимфатический и нервно-артрический, характерна ферментативная недостаточность, ла-

бильность реакции желудочно-кишечного тракта, нередко с тошнотой и рвотой);

- вегето-сосудистая дистония как результат дисфункции высших вегетативных центров (артериальная гипотензия, повышенная метеочувствительность, головные боли, головокружение, озноб, потливость, сердцебиения, неустойчивый пульс).

Согласно А.И. Захарову, на невропатию могут указывать несколько признаков, особенно первые из них. Чем их больше диагностируется, тем сильнее выражена невропатия, свидетельствующая о болезненной заострённой нервной чувствительности и невыносимости таких детей, а также общей ослабленности их организма. Дети с невропатией заслуживают особого внимания, так как обладают повышенной эмоциональной чувствительностью, склонностью к беспокойству, нарушениям сна и аппетита.

В более поздних работах Г.И. Гарбузов [6], рассматривая невропатию как врождённую детскую нервность, отмечал, что её причины сложны, а первые признаки невропатии обнаруживаются на раннем этапе онтогенеза и становятся наиболее типичными в первые 2–3 года жизни.

Начальные признаки, возникающие на начальном этапе, описанные Г.И. Гарбузовым, идентичны тем закономерностям, на которые указывал А.И. Захаров. Согласно Г.И. Гарбузову эта симптоматика складывается из следующих признаков:

- нарушения сна: чуткий, беспокойный, с частыми просыпаниями, иногда «спокойная бессонница», иногда путает день и ночь, к полутора годам — отказ от дневного сна, а к трём годам нормализуется ночной сон;
- нарушения пищеварения: ребёнок быстро устаёт при грудном кормлении и рано отказывается от груди; у него часты срыгивания, рвоты (до 7–8 лет); он мало ест, плохо жуёт, не может проглотить твёрдую пищу, аппетит избирательный;
- нарушения мочеиспускания и дефекации: стул и мочеиспускание могут быть учащёнными или задержанными, нередко наблюдается дневной и/или ночной энурез;
- контрастность поведения: с одной стороны — агрессивность, конфликтность, драчливость, с другой — чувствительность, робость, ранимость, обидчивость; страшится всего нового, но крайне неосторожен, неосмотрителен. Ребёнок контрастен в поведении, поскольку он физиологически дисгармоничен;
- эмоциональную нестабильность: перемены настроения неожиданны и причины не всегда ясны — весёлое настроение может легко смениться пониженным с гневом и слезами;
- чрезвычайную подвижность: беспокойство проявляется везде — на руках, в постели, в игре, на прогулке;
- убыстренное психоречевое развитие: при раннем появлении речи могут отмечать-

ся её кратковременные задержки, нередко наблюдается физиологическое косноязычие, дислалия;

- перевозбудимость вегетативной нервной системы и аллергическая предрасположенность: метеочувствительность, склонность к вегетососудистым кризам, патологическим реакциям на прививки, астматическому синдрому, имеют место иммунодефицитные состояния, что приводит к низкой сопротивляемости к инфекциям;
- сверхчувствительности: к шуму, яркому свету, запахам, тесной одежде, что может вызвать головную боль и повышенную раздражительность;
- нарушение терморегуляции: у возбуждённых температура тела повышена (до 37,2–37,6°C), у ослабленных — понижена (до 36,0–36,2°C).

Следует отметить, что психиатрия раннего детского возраста так называемая «младенческая», или «микropsихиатрия» [18, с. 721–724] находится на этапе накопления основных принципов и методов диагностики психопатологических состояний у детей младенческого и раннего возраста. Как считают детские психиатры, эти состояния диагностируются и описываются чаще не на нозологическом, а на синдромологическом и даже нередко на симптомологическом уровне. Более того, специалисты утверждают, что в младенческой психиатрии граница между психопатологией и психологией нарушенного развития трудно различима [10].

Известно, что фактору дизонтогенеза принадлежит важная роль в происхождении и развитии нервно-психических расстройств. По мнению В.В. Ковалёва [9], специфическими возрастными проявлениями психического дизонтогенеза психопатологии детского возраста являются негативно- и позитивно-дизонтогенетические симптомы и синдромы. Дизонтогенетические симптомы, лежащие в основе невропатии, выступают как варианты искаженного (диспропорционального) развития психики.

Негативно-дизонтогенетическая симптоматика, имеющая в своей основе дизонтогенетические механизмы общей и парциальной ретардации, на этапах раннего детства проявляется основными признаками органической невропатии, отклонениями в моторном и речевом развитии; в дошкольном возрасте: запаздыванием формирования школьных навыков, эмоциональной дисгармонией.

Позитивно-дизонтогенетические синдромы связаны с этапностью индивидуального развития и обуславливаются механизмами фиксации незрелых типов реакций, проявляясь признаками гиперактивности, системными неврозоподобными и регрессивными расстройствами.

Согласно изученной литературе, большинство видных детских психиатров утверждают, что первые признаки невропатии возникают на ранних этапах детского возраста, который ассоциирует-

ся с соматовегетативным уровнем патологического нервно-психического реагирования (0–4 года). Следовательно, это инициальный (начальный) этап динамики невротии, который сопровождается преимущественными для этого возраста негативно-дизонтогенетическими синдромами, синдромами парциальной ретардации — невротии и психического инфантилизма.

В то же время синдром невротии проявляется на этом этапе характерными для раннего детства патологическими признаками невротического синдрома:

- дисфункция высших центров вегетативной регуляции, опосредованная их функциональной незрелостью и пониженным порогом возбудимости;
- тесная связь динамики синдрома с биологическим созреванием центральной нервной системы;
- функциональная природа определённых соматовегетативных расстройств: нарушение сна (чуткий, беспокойный сон, затруднённое засыпание), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (плохое сосание, срыгивание, запоры, поносы);
- нервная ослабленность (лёгкая утомляемость, плохая переносимость шума, яркого света);
- соматическая ослабленность (частые соматические заболевания, нередко переходящие в хроническое течение);
- при наличии с раннего детства астеноневротической симптоматики у этих детей чаще диагностировались моносимптомные невротические реакции (нарушения общего самочувствия, энурез, энкопрез, тики, заикание, анорексия), а также невроз страха как проявление «общих» неврозов.

Как показал К.Ю. Ретюнский [17], при дополнительных психотравмирующих воздействиях эти невротические расстройства под воздействием неблагоприятных внешних факторов переходили в затяжные системные невротические состояния, которые позже наблюдались у детей школьного возраста. По мнению автора, невротические состояния, начинающиеся в детском возрасте, могут быть информативны для выявления тех случаев, когда в дальнейшей динамике этих состояний возможно невротическое развитие личности, если учитывать начальную (инициальную) стадию.

### Заключение

Таким образом, вопросы патогенеза, диагностики и клинических проявлений невротии остаются одними из наиболее проблемных в детской психиатрии. В то же время своевременное распознавание этого болезненного расстройства является необходимым условием не только раннего оздоровления этих детей, но и его эффективной профилактики, лечения и реабилитации.

Сегодня невротия в детской психиатрии чаще всего трактуется как одна из форм аномалии развития — как дизонтогенез нервной системы, характеризующийся повышенной возбудимостью в сочетании с повышенной истощаемостью. Если рассматривать невротию как дизонтогенез, обусловленный наследственными, органическими и социальными факторами, то следует признать, что этим устанавливается её диагностическое, прогностическое и профилактическое значение для теории и практики детской и подростковой психиатрии.

С другой стороны, трудности диагностики обусловлены, прежде всего тем, что отсутствует общепринятый взгляд на само понимание невротии, её критерии и динамику. Более того, требуют уточнения клинко-психопатологические различия, обусловленные особенностями этиопатогенеза; недостаточно ясны её взаимоотношения с таким эволюционно-динамическим фактором, как онтогенетический.

Учитывая все вышесказанное, следует признать, что проблема невротии не только не устарела, но продолжает оставаться для детской психиатрии достаточно актуальной. Вместе с тем, необходимо заметить, что количество работ, посвященных комплексной многодисциплинарной оценке онтогенетического развития в детском возрасте, остаётся крайне ограниченным. Следует полагать, что только комплексный подход с полипрофессиональным объединением всех специалистов может оказаться наиболее результативным при оказании коррекционно-педагогической и медико-психолого-психотерапевтической помощи в лечении и реабилитации этих детей. Главными в координации всего этого взаимодействия должны оставаться педиатры, специалисты по возрастной физиологии и психологии, детские неврологи и психиатры, а также педагоги и социальные работники.

### Литература

1. Барашичев Ю.И. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 1998. — Т. 43. № 4. — С. 6–12.
2. Бенько Л.А. Органическое астеническое расстройство в структуре резидуально-органического психосиндрома в детском возрасте: автореф.дисс. ... канд. мед. наук Оренбургская государственная медицинская академия. — Оренбург. — 2004. — С. 10.
3. Буторин Г.Г. Синдром детской невротии: содержание, критерии и принципы диагностики // *Сибирский психологический журнал*. — 2015. — № 56. — С. 109–121.
4. Буянов М.И. О динамике пограничных психоневрологических расстройств // *Неврозы у детей и подростков: Тезисы докладов*

- Всесоюзной конференции. — М. — 1986. — С. 30–34.
5. Гарбузов В.И. Неврозы у детей и их лечение. — Л.: Медицина. — 1977. — 272 с.
  6. Гарбузов В.И., Захаров А.И., Исаев Д.Н.. Нервные дети: советы врача. — Л.: Медицина. — 1990. — 176 с.
  7. Захаров А.И. Неврозы у детей и подростков: Анамнез, этиология и патогенез. — Л.: Медицина. — 1988. — 248 с.
  8. Калядин С.Б. Перинатальная энцефалопатия // Педиатрия : учебник под ред. проф. Н.П. Шабалова. — СПб.: Изд-во ЗАО «ЭЛБИ». — 2000. — С. 51–56.
  9. Ковалев В.В. Семiotика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. — М.: Медицина. — 1985. — 288 с.
  10. Козловская Г.В. Горюнова А.В. Особые формы дизонтогенеза в группах высокого риска по психической патологии // Руководство по психиатрии в 2-х т. — М.: Медицина. — 1999. — Т.2. — С. 715–721.
  11. Лебедев Б.В., Барашнев Ю.И., Якунин Ю.А. Невропатология раннего детского возраста. — Л.: Медицина. — 1981. — 352 с.
  12. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) : классификация психических и поведенческих расстройств. — СПб: «Адис». — 1994. — 272 с.
  13. Мнухин С.С. О современном состоянии и путях дальнейшей разработки проблемы «детских резидуальных энцефалопатий» // Всероссийская научная конференция по психоневрологии детского возраста: материалы конференции. — Л. — 1965. — С. 103–108.
  14. Мнухин С.С. О резидуальных нервно-психических расстройствах у детей // Резидуальные нервно-психические расстройства у детей: труды Лен. педиатрического мед. ин-та / Под ред. С.С. Мнухина. — Л. — 1968. — Т. 51. — С. 5–22.
  15. Никол Р. Практическое руководство по детско-подростковой психиатрии: многодисциплинарные подходы. — Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та. — 2009. — 306 с.
  16. Озерский Н.И. Психопатология детского возраста: учебное пособие для высших педагогических учебных заведений. — Л.: Учпедгиз. — 1938. — 328 с.
  17. Ретюнский К.Ю. Системные расстройства детского и подросткового возраста : дис. ... д-ра. мед. — Томск. — 2003. — 387 с.
  18. Руководство по психиатрии : в 2-х т. / под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина. — 1999. — 712 с.
  19. Сухарева Г.Е. Современное состояние вопроса о детской нервноности // Вопросы психоневрологии детей и подростков : сб. статей. — М.: Медгиз. — 1934. — С. 63.
  20. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. — М.: Медгиз. — 1955. — Т. 1. — 458 с.
  21. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. — М.: Медгиз. — 1959. — Т. 2. — 407 с.
  22. Шабалов Н.П. Неонатология : учебник для студентов, интернов и резидентов педиатрических факультетов медицинских институтов. — Изд. второе, исправл. и дополн. — СПб: «Специальная литература». — 1997. — Т. 1. — 496 с.
  23. Шмаонова Л.М. Невропатия. БСЭ. 3-е изд. — М. — 1974. — Т. 17. — С. 399.

## References

1. Barashnev Yu.I. Perinatal'naya patologiya golovno mozga: predel bezopasnosti, blizhaishii i otdalennii prognoz // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 1998. — Vol. 43. — P. 6–12.
2. Ben'ko L.A. Organicheskoe astenicheskoe rasstroistvo v strukture rezidual'no-organicheskogo psikhosindroma v detskom vozraste: avtoref.diss. ...kand. med. nauk Orenburgskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. — Orenburg. — 2004. — P. 10.
3. Butorin G.G. Sindrom detskoj nevropatii: sodержание, kriterii i printsipy diagnostiki. // Sibirskii psikhologicheskii zhurnal. — 2015. — № 56. — P. 109–121.
4. Buyanov M.I. O dinamike pogranychnykh psikhonevrologicheskikh rasstroistv // Nevrozy u detei i podrostkov: Tezisy dokladov Vsesoyuznoi konferentsii, — М. — 1986. — P. 30–34.
5. Garbuzov V.I. Nevrozy u detei i ikh lechenie — L.: Meditsina. — 1977. — 272 p.
6. V.I. Garbuzov, Zakharov A.I., Isaev D.N.. Nervnye deti: soveti vracha . — L.: Meditsina. — 1990. — 176 p.
7. Zakharov A.I. Nevrozy u detei i podrostkov: Anamnez, etiologiya i patogenez — L. : Meditsina. — 1988. — 248 p.
8. Kalyadin S.B. Perinatal'naya entsefalopatiya // Pediatriya : uchebnik / Pod red. prof. N.P. Shabalova. — SPb. : Izd-vo ZAO «ELBI». — 2000. — P. 51–56.
9. Kovalev V.V. Semiotika i diagnostika psikhicheskikh zabolevaniy u detei i podrostkov . — М. : Meditsina. — 1985. — 288 p.
10. Kozlovskaya G.V. Goryunova A.V. Osobyie formy dizontogeneza v gruppakh vysokogo riska po psikhicheskoi patologii // Rukovodstvo po psikhiiatrii : Vol. 2 / A.S. Tiganov, A.V. Snezhnevskii, D.D. Orlovskaya i dr. / Pod red. A.S. Tiganova. — М. : Meditsina. — 1999. — P. 715–721.
11. Lebedev B.V., Barashnev Yu.I., Yakunin Yu.A. Nevropatologiya rannego detskogo vozrasta. — L.: Meditsina. — 1981. — 352 p.
12. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei (10-i peresmotr) : klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. — SPb. : «Adis». — 1994. — 272 p.
13. Mnuhin S.S. O sovremennom sostoyanii i putyakh dal'neishei razrabotki problemy «detskikh rezidual'nykh entsefalopatii» // Vserossiiskaya nauchnaya konferentsiya po psikhonev-

- rologii detskogo vozrasta : materialy konferentsii. — L. — 1965. — P. 103–108.
14. Mnukhin S.S. O rezidual'nykh nervno-psikhicheskikh rasstroistvakh u detei // Rezidual'nye nervno-psikhicheskie rasstroistva u detei : trudy Len. pediatricheskogo med. in-ta / Pod red. S.S. Mnukhina. — L. — 1968. — Vol. 51. — P. 5–22.
  15. Nikol R. Prakticheskoe rukovodstvo po detsko-podrostkovoii psikhiiatrii: mnogodistsiplinarnye podkhody. — Ekaterinburg: Izd-vo Ural'skogo un-ta. — 2009. — 306 p.
  16. Ozeretskii N.I. Psikhopatologiya detskogo vozrasta: uchebnoe posobie dlya vysshikh pedagogicheskikh uchebnykh zavedenii — L. : Uchpedgiz. — 1938. — 328 p.
  17. Retyunskii K.Yu. Sistemnye rasstroistva detskogo i podrostkovogo vozrasta : dis. ... d-ra. med. — Tomsk. — 2003. — 387 p.
  18. Rukovodstvo po psikhiiatrii : v 2-kh t. / pod red. A. S. Tiganova. — M. : Meditsina. — 1999. — 712 p.
  19. Sukhareva G.E. Sovremennoe sostoyanie voprosa o detskoii nervnosti // Voprosy psikhonevrologii detei i podrostkov : sb. statei. — M.: Medgiz. — 1934. — P. 63.
  20. Sukhareva G.E. Klinicheskie lektsii po psikhiiatrii detskogo vozrasta. — M. : Medgiz. — 1955. — Vol.1. — 458p.
  21. Sukhareva G.E. Klinicheskie lektsii po psikhiiatrii detskogo vozrasta. — M.: Medgiz. — 1959. — Vol. 2. — 407 p.
  22. Shabalov N.P. Neonatologiya : uchebnik dlya studentov, internov i rezidentov pediatricheskikh fakul'tetov meditsinskikh institutov. — Izd. vtoroe, ispravl. i dopoln. T.1. — SPb : «Spetsial'naya literatura». — 1997. — 496p.
  23. Shmaonova L.M. Nevropatiya // BSE. 3-e izd. — M. — 1974. — Vol. 17. — P. 399.

#### Сведения об авторах

**Буторин Геннадий Геннадьевич** — доктор психологических наук, профессор кафедры теоретической и прикладной психологии ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный педагогический университет». E-mail: g1966@mail.ru.

**Бенько Лариса Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск. E-mail: larisbenco@mail.ru.

## Расстройства биполярного спектра при эпилепсии

Мазо Г.Э., Липатова Л.В., Жуков Н.Э.

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

**Резюме.** Взаимоотношения между расстройствами биполярного спектра и эпилепсией имеют очевидную коморбидность, схожие теоретические основы патогенеза и общие терапевтические подходы. При обоих заболеваниях отмечается высокий риск суицида, без лечения частота эпизодов биполярных аффективных расстройств (БАР) увеличивается, а светлые промежутки становятся короче, прогрессирование заболевания становится похожим на таковое у эпилепсии. Рассматриваются общие патофизиологические механизмы формирования эпилепсии и БАР и принципы лечения аффективных расстройств биполярного спектра у больных эпилепсией (БЭ).

**Ключевые слова:** расстройства биполярного спектра, эпилепсия, депрессия, нормотимики.

### Bipolar affective disorders in epilepsy

Mazo G.E., Lipatova L.V., Zhukov N.E.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** The relationship between bipolar affective disorders (BAD) and epilepsy have an obvious comorbidity, similar theoretical bases of pathogenesis and treatment approaches. In both diseases, there is a high risk of suicide without treatment, the frequency of episodes of BAD increases, and the lucid intervals become shorter, the progression of the disease is similar to one as for epilepsy. Discusses general pathophysiological mechanisms of epilepsy and BAD and treatment of affective disorders of the bipolar spectrum in patients with epilepsy.

**Key words:** bipolar affective disorders, epilepsy, depression, mood stabilizers.

**В**заимоотношения между расстройствами биполярного спектра и эпилепсией привлекают внимание исследователей десятилетиями. Взаимоотношения между расстройствами биполярного спектра и эпилепсией имеют очевидную коморбидность, схожие теоретические основы патогенеза и общие терапевтические подходы. Для БЭ [11, 12, 26, 76] и больных БАР [33, 59, 50] характерен высокий риск суицида. Хотя дисфорические расстройства широко распространены среди больных эпилепсией (БЭ), данных о встречаемости БАР ограничены.

Связь эпилепсии и расстройств биполярного спектра имеет давнюю историю: около 400 до н. э. В трактатах Гиппократа было отмечено, что «меланхолики часто становятся эпилептиками, а эпилептики — меланхоликами: это определяется направлением, в котором развивается болезнь; если затрагивает тело — развивается эпилепсия, если рассудок — меланхолия» [47,78]. В настоящее время установлено, что причины такого «родства» этих состояний — биологические и психосоциальные [39]. В отличие от доказанной связи эпилепсии с депрессивным расстройством, БАР и, в частности, маниакальные состояния, встречаются при эпилепсии гораздо реже. Действительно, ранее считалось, что классическое биполярное расстройство встречается редко в этой субпопуляции [81]. Такие выводы были основаны на клиническом представлении, а не структурированной оценке психопатологии. Но недавние исследования показали, что биполярные симптомы представлены у 12,2% БЭ, что в два раза превышает распространенность БАР у больных астмой, и в 7

раз — у контрольной группы людей из общей популяции [20]. Европейские исследования демонстрируют схожие результаты распространенности БАР в группе БЭ [55]. Эти сведения породили несколько сомнений относительно прежних указаний на редкость биполярного расстройства у БЭ и о наших представлениях о взаимосвязи этих двух заболеваний.

#### Общие патофизиологические механизмы формирования эпилепсии и БАР

Поиск общих патофизиологических механизмов эпилепсии и БАР основан на клинических данных терапевтической эффективности и течения этих заболеваний. Примерно 30% БЭ резистентны к терапии АЭП [46] и у 40% больных БАР также не удаётся получить адекватного ответа на лечение нормотимиками [49]. Более того, без лечения частота эпизодов БАР увеличивается, а светлые промежутки становятся короче [7], прогрессирование заболевания становится похожим на таковое у эпилепсии. Эпилептогенез и связанные с ним аффективные расстройства у БЭ, объединены общими нейроанатомическими, патофизиологическими и нейрохимическими механизмами, включающими вовлечение в патологический процесс височных долей головного мозга [66] и нарушение метаболизма нейротрансмиттеров [57]. Более того, эпилепсию и БАР объединяет эпизодическое течение, которое со временем становится хроническим. Последние данные подтверждают, что нестабильность настроения действительно часто встречается у пациентов с эпилепсией.

лепсией, но феноменологически эти состояния отличаются от описания классического БАР.

**Модель «разжигания».** Первоначально модель «kindling paradigm» была описана Goddard с коллегами [27] в 1969 году. Она была разработана для понимания эпилептогенеза и может быть применена для объяснения эпизодического течения БАР. Суть этой теории в следующем: при повторных воздействиях подпороговыми стимулами вызываются приступы до того момента, пока приступы не станут спонтанными. Этот феномен связан с длительными (возможно, перманентными) функциональными и структурными изменениями в мозге. Отталкиваясь от феномена разжигания, Post и Weiss (1996) предположили, что аналогичные процессы могут иметь место и при БАР с эпизодическим течением [65]. В соответствии с этим исследованием, у генетически предрасположенных людей определённые виды стрессовых факторов, которые они повторно испытывали в уязвимые для себя периоды жизни или некомфортных ситуациях, могли приводить к повышению интенсивности и длительности изменений настроения, вплоть до развития депрессии или маниакальных эпизодов. Кроме того, было отмечено, что каждый новый эпизод оставляет отпечаток в психике человека, что было обозначено как «эпизодическая сенситизация» [45].

Фармакологические средства способны предотвратить развитие вызванных подпороговыми стимулами приступов, в частности, высокую эффективность в предотвращении судорог показали многие широко используемые антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин и окскарбазепин) [64,53]. Ряд антиэпилептических препаратов (АЭП) также обладает нормотимическим действием и является препаратами первого выбора для лечения БАР (карбамазепин, вальпроаты и ламотриджин).

**Нейромедиаторная теория.** В настоящее время в научной литературе имеются немногочисленные сообщения об общих изменениях нейротрансмиттеров при БАР и эпилепсии, в которых отмечено, что и при БАР, и при эпилепсии допамин и серотонин следуют бимодальной регуляции. Есть убедительные доказательства, что мания может быть связана с гипердопаминергической функцией [28,6]. У серотонина и доamina имеются проконвульсивные свойства: блокада D2-рецепторов и высокая концентрация серотонина при блокировании 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов может спровоцировать развитие судорог [16].

Нейрохимический дисбаланс между ГАМК и глутаматом рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма эпилепсии. ГАМК-ергический механизм патогенеза БАР является предметом научной дискуссии [62]. При аутопсии головного мозга в префронтальной коре и гиппокампе больных шизофренией и БАР было обнаружено снижение рилина, который вырабатывается одним из подтипов ГАМК-ергических интернейронов [31], и изменение постсинаптической плотности в корковых и гиппокампальных пира-

мидных клетках [63]. Запускаемое этими ГАМК-ергическими интернейронами снижение торможения пирамидных клеток может приводить к эксайтотоксичности или апоптозу, что является одним из механизмов нейродегенерации, обнаруженной при шизофрении и БАР. Главный возбуждающий медиатор глутамат имеет важное значение в эпилептогенезе, и, вероятно, также участвует в стресс-опосредованной нейротоксичности [51]. Таким образом, можно предположить, что дисбаланс между ГАМК-зависимым торможением и глутамат-опосредованным возбуждением играет существенную роль в патогенезе и эпилепсии и БАР.

**Теория «ионных каналов».** В литературе обсуждается патогенетическая роль модификации потенциал-зависимых ионных каналов (натриевых, кальциевых и калиевых) и вторичных посредников (G-белка, фосфатидилинозитола, протеин-киназы C и MARCKS) в формировании эпилепсии и БАР [6]. Избыточный ток натрия в клетку коррелирует с нейрональной гипервозбудимостью и может способствовать развитию приступов у больных. Кроме того, избыточный приток кальция, по-видимому, лежит в основе генерирования высокоамплитудных электрических потенциалов в нейронах [72]. Интересно, что повышенная внутриклеточная концентрация кальция также отмечена у пациентов с острой манией и БАР [18]. Одним из механизмов действия АЭП, обладающих нормотимическим действием, является ингибция поступления кальция и натрия в клетку нейрона. Кроме того, в клинических исследованиях этих АЭП было показано, что у пациентов с БАР, постоянно получающих терапию нормотимиками, уменьшается количество стойких нежелательных явлений со стороны когнитивной сферы [51].

**Влияние АЭП на аффективную сферу у пациентов с эпилепсией.** Многие АЭП, с момента введения их в клиническую практику, были апробированы для лечения психических заболеваний [52]. В настоящее время они используются в психиатрической практике для терапии ряда психических расстройств, но именно при БАР, антиконвульсанты, наравне с солями лития, рассматриваются как обязательный компонент терапии, и большой пул исследований подтверждает их эффективность.

Получены убедительные данные репрезентативных исследований, свидетельствующие о нормотимическом эффекте карбамазепина [20]. Антиманийный эффект карбамазепина сравним с литием [73], есть данные о высокой эффективности карбамазепина или его комбинации с литием у пациентов БАР с быстрыми циклами [28]. Доказана эффективность вальпроатов при лечении маниакальных, депрессивных эпизодов и для поддержания лечения БАР, но наиболее убедительные доказательства эффективности этих АЭП получены при лечении острой мании [73] и биполярной депрессии [32]. Имеются данные, полученные в клинических исследованиях, об антидепрес-

сивных свойствах ламотриджина: он эффективен в терапии депрессивной фазы БАР II и способствует долговременной стабилизации настроения у пациентов с быстрыми циклами [73].

У ряда АЭП нового поколения, таких как тиагабин, фелбамат и вигабатрин, не удалось доказать наличие эффективности в лечении психических расстройств в качестве препаратов первого ряда выбора, но некоторые АЭП (топирамат, зонисамид) могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для коррекции коморбидных состояний, например, для контроля над лишним весом при нарушениях пищевого поведения. Данные об окскарбазепине ограничены, намного меньше накопленных в отношении карбамазепина. Тем не менее, анализируя существующие в литературе сведения о нормотимических свойствах АЭП, можно сделать вывод о том, что карбамазепин и окскарбазепин менее эффективны, чем литий при лечении острой мании, но индивидуальная переносимость лучше у окскарбазепина. Результаты исследования прагалина свидетельствуют и наличии у него анксиолитических свойств [55].

Экстраполировать данные исследований эффективности АЭП при психических расстройствах на лечение эпилепсии достаточно сложно. Безусловно, важно знать, какие из АЭП оказывают позитивное и негативное влияние на психический статус БЭ, помимо их противосудорожного действия. Согласно данным ряда исследований, многие из АЭП отрицательно влияют на фон настроения, иногда приводя к развитию депрессии.

Появление маниакальных/гипоманиакальных симптомов описано при применении почти всех АЭП [56]. Среди препаратов первого поколения, у барбитуратов [44], фенитоина [61] и карбамазепина [67] были описаны эпизоды возникновения маниакальных симптомов. Более часто подобные расстройства наблюдались у больных, получавших препараты второго поколения — вигабатрин [68], габапентин [71], фелбамат [35], топирамат [69] и зонисамид [14]. В этом отношении так же интересен случай гипомании, вызванный стимуляцией блуждающего нерва [41], поскольку это, возможно, означает то, что механизм, лежащий в основе противосудорожного действия этого метода лечения, может быть напрямую связан с регуляцией настроения и его полярностью.

Маниакальные симптомы, связанные с приёмом АЭП, у пациентов с эпилепсией можно разделить на три группы: нежелательные побочные психотропные эффекты препаратов, возникающие в контексте постиктальной психопатологии и связанные с феноменом форсированной нормализации ЭЭГ — феноменом Ландольта. Первая группа — это вторичная мания, тогда как две другие — это совершенно иные явления, в основе которых лежат патофизиологические механизмы эпилепсии, и их возникновение характерны только БЭ. В сущности, опосредованная приёмом АЭП мания (первая группа), является лишь побочным действием препарата, а значит, может развиваться

у пациентов, принимающих противосудорожные средства по иным показаниям, помимо эпилепсии, (болевые синдромы, мигрень или двигательные расстройства). В противовес этому, два других варианта мании (постиктальная и феномен Ландольта) только опосредованно связаны с АЭП и не зависят от их специфических механизмов действия. Эпизоды таких состояний могут быть интерпретированы эпилептологами как побочное действие АЭП, что требует обязательного уточнения диагноза для назначения соответствующего лечения [54].

Таким образом, АЭП имеют как негативное, так и положительное воздействие на психику, поэтому при выборе того или иного одного АЭП следует учитывать психическое состояние пациента. Маниакальные симптомы как побочные эффекты терапии АЭП встречаются достаточно редко, но могут серьёзно усложнить процесс коррекции психических расстройств у БЭ.

**Психотропные препараты и риск судорог.** Сведения о том, что психотропные агенты могут иметь проконвульсивные эффекты, появились со времени внедрения в практику трициклических антидепрессантов. Первоначально это было теоретическое предположение, основанное на влиянии препаратов на серотонин- и норадреналинергическую трансмиссию [17,36]. Тем не менее, имеющиеся данные о возможности развития таких приступов берут начало в психиатрических исследованиях [5], и выводы этих наблюдений не применимы к БЭ. Более того, не ясно, возникает ли риск учащения приступов из-за снижения судорожного порога при применении препарата, или этот риск является следствием более сложной предрасположенности, сочетающей в себе патогенетические механизмы БАР и эпилепсии [36]. Причины учащения судорожных приступов во время лечения психотропными средствами достаточно сложные: препараты могут представлять лишь один из нескольких подпороговых факторов среди множества других, включающих эмоциональные факторы, депривацию сна, стрессы и коррекцию противосудорожной терапии — например, быстрая отмена бензодиазепинов.

Согласно данным Montgomery S.A. (2005), риск развития эпилептических припадков у пациентов, получающих антидепрессанты нового поколения, не выше популяционного. По мнению B. Schmitz (2002), антидепрессанты, эффективные в лечении депрессии при эпилепсии, могут также улучшать контроль припадков у БЭ [70]. В открытом наблюдательном исследовании E. Favale и соавт. (2003), основываясь на существующих представлениях и роли серотонинергического дефицита в эпилептогенезе, оценили эффект СИОЗС циталопрама у больных эпилепсией с плохим контролем припадков. Было установлено, что применение этого препарата в дозе 20 мг в сутки в течение 8-10 месяцев позволило уменьшить частоту припадков на 55,6% [22]. К антидепрессантам, достоверно повышающим риск судорог, относятся мапротитин и кломипрамин [70]. Бупропион в форме препа-

рата с медленным высвобождением настолько же безопасен, насколько и остальные антидепрессивные препараты [5]. Клозапин является антипсихотиком с наибольшей проконвульсивной активностью. По сути, возможность провоцирования приступов менее выражена у препаратов, которые имеют значимые экстрапирамидные побочные эффекты, но, в целом, такая вероятность у атипичных антипсихотиков невелика [70, 5].

Таким образом, при выборе психотропных препаратов для лечения БАР у БЭ обязательно должен быть учтен риск аггравации припадков, при этом не следует переоценивать проконвульсивное действие нейролептиков и антидепрессантов в стандартных дозах и отказываться от назначения терапии этими лекарственными средствами нуждающимся в них БЭ. Осторожность следует соблюдать при назначении высоких доз и быстром титровании этих препаратов [42, 70, 5].

**Лечение БАР при сочетании с эпилепсией.** Международных рекомендаций по лечению БАР у пациентов с эпилепсией, основанных на результатах клинических испытаний, на данный момент не существует. Однако, имеются опубликованные документы, содержащие экспертные заключения относительно тактики ведения БЭ с психическими расстройствами: «Согласованный акт Американского общества эпилепсии» (Consensus Statement from the American Epilepsy Society) [9] и «Международный консенсус по лечению нейропсихиатрических состояний, ассоциированных с эпилепсией» (International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy) [40].

**Острый депрессивный эпизод.** Лечение депрессивной фазы биполярного расстройства отличается от лечения обычной монополярной депрессии. Использование антидепрессантов без нормотимиков приводит к риску возникновения у пациента маниакальной фазы или смены типа расстройства на быстроциклическое (четыре или более депрессивных/маниакальных эпизода в течение 12 месяцев). БАР с быстрой сменой циклов встречается у 15% пациентов с БАР и плохо поддается лечению [10]. По этим причинам, в рекомендациях по лечению острой депрессии в БАР ставится под сомнение использование антидепрессантов на начальных этапах терапии и отдается предпочтение применению нормотимиков [29]: первая линия терапии включает кветиапин, литий и вальпроаты. Вместе с тем, не исключается использование антидепрессантов у пациентов с тяжелыми депрессивными состояниями [38, 2, 82, 60, 40, 1, 3]. Существует мнение, что следует предпринимать безотлагательные меры в случае наличия у БЭ даже легкого эпизода депрессии, так как при этом возрастает риск суицида [40]. При выборе антидепрессантов для лечения БЭ с депрессией специалист должен оценить три принципиальных момента: проконвульсивные свойства АД, фармакодинамические свойства АД и фармакокинетические взаимодействия с АЭП [74]. Необходимо также соблюдать осторожность при отмене АЭП

с психотропными свойствами, что может также привести к развитию или усилению уже имеющейся депрессии [40].

Электросудорожная терапия (ЭСТ) не противопоказана пациентам с эпилепсией, она хорошо переносится и должна быть методом терапевтического выбора при лечении очень тяжелых и устойчивых к лечению депрессивных эпизодов [78]. Некоторые авторы рекомендуют отменить литий минимум за 5 дней до ЭСТ из-за риска пролонгации судорог и развития мнестических нарушений. В противовес этому мнению, есть указания, что уровень лития в плазме стоит снижать до 0,4 ммоль/л и отменять утреннюю дозу АЭП прямо перед сеансом ЭСТ.

**Эпизод острой мании.** Имеются многочисленные литературные данные о высокой эффективности применения лития в качестве антиманиакального средства, хотя он менее эффективен при дисфории, смешанных состояниях или быстрых циклах [23].

При биполярных расстройствах у БЭ следует избегать лечение литием, если есть другие терапевтические возможности, т.к. возрастает риск усиления припадков и нейротоксичности при лечении литием, а при сочетании лития с карбамазепином возможно развитие энцефалопатии [40]. Совместное назначение карбоната лития с карбамазепином может увеличивать токсичность лития, значимо изменяя многие гематологические показатели и влияя на функцию щитовидной железы [43]. Хорошо известны отрицательные эффекты карбамазепина и лития на кислотно-щелочное равновесие, что может приводить к тяжелой гипонатриемии при резкой отмене лития [80]. Намного лучше переносится пациентами сочетание лития с вальпроатами [34], однако применение такой лекарственной комбинации может вызвать увеличение веса пациентов, развития у них сильной седации и тремора [24]. Сочетание лития с ламотриджином является рациональной лекарственной комбинацией, при которой не возникает значимых изменений фармакокинетики лития, и которая хорошо переносится больными [15]. При совместной терапии литием и топираматом выявлен однократный случай повышения концентрации лития в плазме и развитие токсических эффектов [4]. В результате взаимодействия этих препаратов происходит снижение клиренса лития и повышение его уровня в плазме крови до токсического.

Хорошо известно, что литий может оказывать проконвульсивное действие при концентрациях в плазме, превышающих 3,0 мэкв/л. Существуют противоречивые данные о влиянии лития в терапевтических дозах на судорожный порог [19, 37]. Учитывая вышеизложенное, можно рекомендовать использование лития, как нормотимика, у БЭ в тех случаях, когда иные препараты неэффективны или плохо переносятся. В таких ситуациях необходим терапевтический лекарственный мониторинг уровня лития в плазме крови и постоянное наблюдение за состоянием пациентом. Посколь-

ку дополнять антидепрессанты литием (не только при биполярной депрессии) является распространённой практикой и подкреплена многими руководствами, необходимо учитывать потенциальный риск проконвульсивного действия и/или развития серотонинового синдрома при назначении такой комбинации лекарственных средств.

Такие АЭП, как вальпроаты, карбамазепин и, в меньшей степени, окскарбазепин, имеют доказанную эффективность при лечении мании. Атипичные антипсихотики (оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол и zipразидон) также являются проверенными антиманиакальными препаратами и имеют меньший потенциал возникновения поздней дискинезии и экстрапирамидных симптомов [8]. Оланзапин, кветиапин и рисперидон провоцируют увеличение веса и развитие метаболического синдрома, поэтому следует по возможности избегать их совместного применения с вальпроатами. Арипипразол и zipразидон имеют меньший риск развития нежелательных побочных эффектов, но для них характерно такое побочное действие, как акатизия [25]. Так как вышеперечисленные препараты являются блокаторами допаминовых рецепторов и обладают проконвульсивным действием, они должны с осторожностью применяться у пациентов с эпилепсией.

**Поддерживающая фаза.** Поддерживающее лечение состоит из комбинации нормотимиков (лития или АЭП) и антипсихотиков [30]; в тех случаях, когда пациент резистентен к литию, должны быть использованы вальпроаты или карбамазепин. В сравнительных клинических исследованиях нормотимического действия АЭП, габапентин и топирамат не превосходили плацебо в поддерживающей терапии БАР [73]. Окскарбазепин широко используется в психиатрической практике, но исследования эффективности проводились только на маленьких выборках [30]. Ламотриджин рекомендован для поддерживающей терапии БАР, особенно для профилактики депрессивных эпизодов. Несмотря на риск развития серьёзных кожных аллергических реакций, в целом, ламотриджин хорошо переносится и может использоваться как адекватная монотерапия у пациентов без недавних эпизодов тяжёлой мании в анамнезе; в ином случае, показано сочетание ламотриджина с антиманиакальным препаратом (вальпроатами или кветиапином) [75].

## Заключение

Если вопросы связи депрессии и эпилепсии широко обсуждаются в научной литературе, то коморбидности эпилепсии с БАР уделяется существенно меньше внимания. В настоящее время отсутствуют полномасштабные эпидемиологические исследования, специально нацеленные на выявление этой проблемы. Это определяется, с одной стороны, длительно существующей точкой зрения о преобладании противоманиакального эффекта у антиконвульсантов, с другой — атипичностью и неоднородностью маниакальных проявлений у пациентов с эпилепсией. Вместе с тем, внедрение в клиническую практику антиконвульсантов нового поколения, и более пристальное внимание к этому вопросу позволило говорить о представленности у препаратов не только противоманиакальной, но и антидепрессивной активности, и в ряде случаев — маниакальноподобных проявлений на фоне их применения. Много дискуссионных вопросов имеется и в связи с феноменологическими характеристиками маниакальных эпизодов при эпилепсии, их связи с судорожным припадком, формой эпилепсии и локализации очага.

В настоящее время становится очевидным, что для изучения и скрининга БАР при эпилепсии применение стандартных психометрических инструментов имеет существенное ограничение, что диктует необходимость разработки специализированных шкал для скрининга с учетом показателей, связанных с течением основного заболевания.

Анализ терапевтических подходов для пациентов с БАР, связанным с эпилепсией, также ставит ряд вопросов. Основное направление этой проблемы — перенос общих подходов, принятых в лечении БАР на популяцию пациентов с эпилепсией. При такой экстраполяции следует учитывать риски, связанные с проконвульсивной активностью психотропных препаратов, хотя эти риски, как правило, определяются теоретическими предположениями при отсутствии доказательных исследований на популяции БЭ. Таким образом, несмотря на существование общих закономерностей течения, общих целевых препаратов и общих патофизиологических механизмов формирования этих заболеваний, большинство практических вопросов связи эпилепсии и БАР остаются открытыми.

## Литература

1. Воробьева О.В. Фармакотерапия эпилепсии, ассоциированной с депрессией. -Эффективная фармакотерапия. — 2013. — Т. 32. — С. 38-44.
2. Калинин В.В. Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией: вопросы феноменологии и адекватной терапии. — Ж. Вестник эпилептологии. — 2008. — №1. — С. 13-17.
3. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. — М. Я. Киссин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 256 с.
4. Abraham G., Owen J. Topiramate can cause lithium toxicity. — J. Clin. Psychopharm. — 2004. — Vol. 24. — P. 565-567.
5. Alper K., Schwartz K.A., Kolts R.L., Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trial: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. — Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62. — P. 345-354.
6. Amman B., Grunze H. Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. — Epilepsia. — 2005. — Vol. 46(4). — P. 26-30.
7. Angst J., Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. — Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 48(6). — P. 445-457.

8. Azorin J.M., Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. — *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10(2). — P. 161–172.
9. Barry J.J., Ettinger A.B., Fried P., Gilliam F.G., Harden C.L., Hermann B., Kanner A.M., Caplan R., Plioplys S., Salpekar J., Dunn D., Austin J., Jones J. Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. — *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13(1). — P. 21–29.
10. Bauer M., Beaulieu S., Dunner D.L., Lafer B., Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder—diagnostic concepts. — *Bipolar Disord.* — 2008. — Vol. 10(1 Pt 2). — P. 153–162.
11. Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. — *Epilepsy Behav.* — 2004. — Vol. 5. — P. 826–840.
12. Brent D.A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978–1983. — *J Am Acad Child Psychiatry.* — 1986. — Vol. 25. — P. 242–6.
13. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of RCT's. — *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 24(1). — P. 19–28.
14. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide-induced mania. — *Psychosom.* — 1990. — Vol. 31(2). — P. 214–217.
15. Chen C., Veronese L., Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. — 2000. — *Br. J. Clin. Pharmacol.* — Vol. 50. — P. 193–195.
16. Clinkers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G., Michoutte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. — *J. Neurochem.* — Vol. 89(4). P. 834–843.
17. Dailey J.W., Naritoku D.K. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. — *Biochem. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 52. — P. 1323–1329.
18. Dubovsky S.L., Thomas M., Hiazi A., Murphy J. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1994. — Vol. 243(5). — P. 229–234.
19. Erwin C.V., Gerber C.J., Morrison S.D., James J.F. Lithium carbonate and convulsive disorders. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1973. — Vol. 28. — P. 646–648.
20. Ettinger A.B., Reed M.L., Goldberg J.F., Hirschfeld R.M. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. — *Neurology.* — 2005. — Vol. 65. — P. 535–540.
21. Ettinger A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. — *Neurology.* — 2006. — Vol. 67(11). P. 1916–1925.
22. Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. — *Seizure.* — 2003. — Vol. 12. — P. 316–318.
23. Fountoulakis K.N., Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. — *Int. J. Neuropsychopharm.* — 2008. — Vol. 11(7). — P. 999–1029.
24. Freeman M.P., Stool A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. — *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155. — P. 12–21.
25. Gao K., Kemp D.E., Ganocy S.J., Gajwani P., Xia G., Calabrese J.R. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2008. — Vol. 28(2). — P. 203–209.
26. Gillian F.G., Barry J.J., Hermann B.P., Meador K.J., Vahle V., Kanner A.M. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenter study. — *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5(5). — P. 399–405.
27. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. — *Exp. Neurol.* — 1969. — Vol. 25(3). — P. 295–330.
28. Goodwin Gm. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. — *J. Psychopharmacol.* 2003. — Vol. 17(2). — P. 149–173.
29. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden Ch., Baldwin D., Licht R., Vieta E., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (WFSBP). Part I: treatment of bipolar depression. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 3(3). — P. 115–124.
30. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Moller H.J. WFSBP Task Force on Treatment guidelines for bipolar disorders, part III: maintenance treatment. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 5(3). — P. 120–135.
31. Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Ge-revini V., Dwivedi Y., Grayson D.R., Impagnatello F., Pandey G., Pesold C., Sharma R., Uzunov D., Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57(11). — P. 1061–1069.
32. Haddad P.M., Das A., Ashfaq M., Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin. — Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5(5). — P. 539–551.
33. Harris E.C., Barraclough B.: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205–228.
34. Hensiek A., Trimble M.R. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 72. P. 281–285.
35. Hill R.R., Stagno S.J., Tesar G.E. Secondary mania associated with the use of felbamate. — *Psychosomatics.* — 1995. — Vol. 36(4). — P. 404–406.
36. Jobe P.C., Browning R.S. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. — *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol. 7. — P. 602–619.

37. Jus A., Villeneuve A., Gautier J., Pires A., Cote J.M., Jus K., Villeneuve R., Perron D. Influence of lithium carbonate on patients with temporal epilepsy. — *Can. Psychiatr. Assoc. J.* — 1973. — Vol. 18. — P. 77–78.
38. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? — *Epilepsy Behav.* — 2000. — Vol. 1. — P. 100–5.
39. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? — *Neurology.* — 2002. — Vol. 58 (8 Suppl. 5). — P. 227–239.
40. Kerr M.P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S.J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. — *Epilepsia.* — 2011. — Vol. 52(11). P. 2133–2138.
41. Klein J.P., Jean-Baptiste M., Thompson J.L., Bowers M.B. Jr. A case of hypomania following vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. — *J. Clin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 64(4). — P. 485.
42. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines. — *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P. 19–24.
43. Kramlinger K.G., Post R.M. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: haematological and thyroid effects. — *Am. J. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 147. — P. 615–620.
44. Kugoh T., Watanabe M., Obayashi K., Fujioka K., Hosokawa K. Two cases with epilepsy who manifested manic-depressive symptoms under barbiturates treatment. — *J. Psychiatry Neurol.* — 1991. — Vol. 45(2). — P. 437–438.
45. Kupka R., Post R. Kindlings as a model for affective disorders. — In: *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs.* Trimble M, Schmitz B (Eds). Clarius Press, Guiford, UK (2002).
46. Kwan P., Sandler J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological review. — *J. Neurol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75(10). — P. 1376–1381.
47. Lewis A. Melancholia: a historical review. — *J. Mental Sci.* — 1934. — Vol. 80. — P. 1–42.
48. Maes M., Verkerk R., Vandoolaeghe E., Van Hunsel F., Neels H., Wauters A., Demedts P., Scharpe S. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1997. — Vol. 247(3). P. 154–161.
49. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. — *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155(1). P. 30–35.
50. Marangell L.B., Bauer M.S., Dennehy E.B., Wisniewski S.R., Allen M.H., Miklowitz D.J., Oquendo M.A., Frank E., Perlis R.H., Martinez J.M., Fagiolini A., Otto M.W., Chessick C.A., Zboyan H.A., Miyahara S., Sachs G., Thase M.E.: Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. — *Bipolar Disord.* — 2006. — Vol. 8. — P. 566–575.
51. Mazza M., Di Nicola M., Della Marca G., Janiri L., Bria P., Mazza S. Bipolar Disorder and Epilepsy: A Bidirectional Relation? Neurobiological Underpinnings, Current Hypotheses, and Future Research Directions. — *Neuroscientist.* — 2007. — Vol. 13. — P. 392.
52. Monaco F., Mula M. Phenytoin and other hydantoines. Clinical efficacy and use in psychiatric disorders. — In: *Antiepileptic Drugs (5<sup>th</sup> edition).* Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., Perucca E. (Eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. — 2002. — P. 600–604.
53. Morimoto K., Sato H., Yamamoto Y., Watanabe T., Suwaki H. Antiepileptic effects of tiagabine, a selective GABA uptake inhibitor, in the rat kindling model of temporal lobe epilepsy. — *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38(9). — P. 966–974.
54. Mula M., Ester A., Monaco M., Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. — *Expert Rev. Neurother.* 2010. — Vol. 10(1). — P. 13–23.
55. Mula M., Jauch R., Cavanna A., Collimedaglia L., Barbagli D., Gaus V., Kretz R., Viana M., Tota G., Israel H., Reuter U., Martus P., Cantello R., Monacj F., Schmitz B. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. — *Epilepsia.* — 2008. — Vol. 49(6). P. 650–656.
56. Mula M., Monaco F. Antiepileptic drug-induced mania in patients with epilepsy: what do we know? — *Epilepsy Behav.* — 2006. — Vol. 9(2) — P. 265–267.
57. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. — *Drug Saf.* — 2007. — Vol. 30(7). — P. 555–567.
58. Mula M., Schmitz B., Jauch R., Cavanna A., Cantello R., Monaco F., Trimble M.R. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. — *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13. — P. 658–661.
59. Nock M.K., Hwang I., Sampson N.A., Kessler R.C. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. — *Molecular Psychiatry.* — 2010. — Vol. 15. — P. 868–876.
60. Noe K.H., Locke D.E. C., Sirven J.I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. — *Current Treatment Options in Neurology.* — 2011. — Vol. 13. — P. 371–379.
61. Patten S.B., Klein G.M., Lussier C., Sawa R. Organic mania induced by phenytoin: a case report. — *Can. J. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 34(8). — P. 827–828.
62. Petty F. Plasma concentrations of GABA and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? — *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40(0). — P. 296–302.
63. Post R.M., Speer A.M., Hough C.J., Xing G. Neurobiology of bipolar illness: implications for future study and therapeutics. — *Ann. Clin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 15(2). — P. 85–94.
64. Post R.M., Uhde T.W., Putnam F.W., Ballenger J.C., Berretini W.H. Kindling and carbamazepine in affective illness. — *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1982. — Vol. 170(12). — P. 717–731.

65. Post R.M., Weiss S.R. A speculative model of affective illness cyclicality based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. — *Mol. Neurobiol.* -1996. — Vol. 13(1). — P. 33–60.
66. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S., Elger C.E. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. — *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 39(2). — P. 121–125.
67. Reiss A.I., O'Donnell D.J. Carbamazepine-induced mania in two children: case report. — *J. Clin. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 45(6). — P. 272–274.
68. Sastre-Garau P., Thomas P., Beaussart M., Goudemand M. Subsequent manic onset caused by association of vigabatrin-clomipramine. — *Encephale.* — 1993. — Vol. 4. — P. 51–52.
69. Schlatter F.J., Soutullo C.A., Cervera-Enguix S. First break mania associated with topiramate treatment. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2001. — Vol. 21(4). — P. 464–466.
70. Scmitz B. Antidepressant drugs: indications and treatment guidelines for use in epilepsy. — *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P. 13–18.
71. Short C., Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. — *Br. J. Psychiatry.* -1995. — Vol. 166(5). — P. 679–680.
72. Spekmann E.J., Straub H., Kohling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. — *Neuropsychobiology.* -1993. — Vol. 27(3). — P. 122–126.
73. Spina E., Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. — *Epileptic Disord.* — 2004. — Vol. 6. — P. 57–75.
74. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: an update. — *Clin Ther.* — 2008. — Vol. 30(7). — P. 1206–27.
75. Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment bipolar I disorder. — *J. Clin. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 66(7). — P. 870–886.
76. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N., Williams J., Wiebe S.: Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. — *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2336–2344.
77. Harris E.C. Barraclough B: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205–228.
78. Temkin O. *The Falling Sickness: a History of Epilepsy from the Greeks to the beginnings of Modern Neurology.* — 1971. — John Hopkins University Press, Baltimore, MD USA.
79. Trimble M.R., Krishnamoorthy E.S. The use of ECT in neuropsychiatric disorders. — 2005. — In: *The ECT handbook (2nd edition).* Scott AIF (Ed.). The Royal College of Psychiatrists, London, UK. — P. 47–56.
80. Vieweg V., Shutty M., Hundley P., Leadbetter R. Combined treatment with lithium and carbamazepine. — *Am. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 148. — P. 398–399.
81. Wolf P. Manic episodes in epilepsy. — In: *Advances in Epileptology: 13th Epilepsy International Symposium.* Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward AA Jr (Eds). — 1982. — Raven Press, New York, USA. — P. 237–240.
82. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C.H., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupfershmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. — *Clinical Toxicology.* — 2010. — Vol. 48. — P. 207–212.

## References

1. Vorob'eva O.V. Pharmacotherapy of epilepsy-associated depression. — *Zh. Effektivnaya farmakoterapiya.* — 2013. — Vol. 32. — P. 38–44.
2. Kalinin V.V. Affective and anxiety disorders in patients with epilepsy: issues for phenomenology and adequate therapy. — *Zh. Vestnik epileptologii.* — 2008. — Vol. 1. S. — P. 13–17.
3. Kissin M.Ya. *Clinical epileptology.* — M.: GEOTAR-Media. — 2011. — 256 p.
4. Abraham G., Owen J. Topiramate can cause lithium toxicity. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2004. — Vol. 24. — P. 565–567.
5. Alper K., Schwartz K.A., Kolts R.L., Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trial: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. — *Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 62. — P. 345–354.
6. Amman B., Grunze H. Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. — *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46(4). — P. 26–30.
7. Angst J., Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. — *Biol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 48(6). — P. 445–457.
8. Azorin J.M., Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. — *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10(2). — P. 161–172.
9. Barry J.J., Ettinger A.B., Fried P., Gilliam F.G., Harden C.L., Hermann B., Kanner A.M., Caplan R., Plioplys S., Salpekar J., Dunn D., Austin J., Jones J. Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. — *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13(1). — P. 21–29.
10. Bauer M., Beaulieu S., Dunner D.L., Lafer B., Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder — diagnostic concepts. — *Bipolar Disord.* — 2008. — Vol. 10(1 Pt 2). — P. 153–162.
11. Blumer D., Montouris G., Davies K. *The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and*

- treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. — *Epilepsy Behav.* — 2004. — Vol.5. — P.826–840.4.
12. Brent D.A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. — *J Am Acad Child Psychiatry.* — 1986. — Vol. 25. — P.242–6.
  13. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of RCT's. — *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 24(1). — P. 19-28.
  14. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide-induced mania. — *Psychosom.* — 1990. — Vol. 31(2). — P. 214-217.
  15. Chen C., Veronese L., Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. — 2000. — *Br. J. Clin. Pharmacol.* — Vol. 50. — P. 193-195.
  16. Clinkers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G., Michoutte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. — *J. Neurochem.* — Vol. 89(4). P. 834–843.
  17. Dailey J.W., Naritoku D.K. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. — *Biochem. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 52. — P.1323-1329.
  18. Dubovsky S.L., Thomas M., Hiazi A., Murphy J. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1994. — Vol. 243(5). — P. 229-234.
  19. Erwin C.V., Gerber C.J., Morrison S.D., James J.F. Lithium carbonate and convulsive disorders. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1973. — Vol. 28. — P. 646-648.
  20. Ettinger A.B., Reed M.L., Goldberg J.F., Hirschfeld R.M. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. — *Neurology.* — 2005. — Vol. 65.- P. 535-540.
  21. Ettinger A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. — *Neurology.* — 2006. — Vol. 67(11). P. 1916-1925.
  22. Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. — *Seizure.* — 2003. — Vol. 12. — P. 316-318.
  23. Fountoulakis K.N., Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. — *Int. J. Neuropsychopharm.* — 2008. — Vol. 11(7). — P. 999-1029.
  24. Freeman M.P., Stool A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. — *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155. — P. 12-21.
  25. Gao K., Kemp D.E., Ganocy S.J., Gajwani P., Xia G., Calabrese J.R. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2008. — Vol. 28(2). — P. 203-209.
  26. Gillian F.G., Barry J.J., Hermann B.P., Meador K.J., Vahle V., Kanner A.M. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenter study. — *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5(5). — P. 399-405.
  27. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. — *Exp. Neurol.* 1969. — Vol. 25(3). — P. 295-330.
  28. Goodwin Gm. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. — *J. Psychopharmacol.* 2003. — Vol. 17(2). — P. 149–173.
  29. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden Ch., Baldwin D., Licht R., Vieta E., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (WFSBP). PartI: treatment of bipolar depression. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 3(3). — P. 115-124.
  30. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Moller H.J. WFSBP Task Force on Treatment guidelines for bipolar disorders, part III: maintenance treatment. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 5(3). — P. 120-135.
  31. Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Ge-revini V., Dwivedi Y., Grayson D.R., Impagnatello F., Pandey G., Pesold C., Sharma R., Uzunov D., Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57(11). — P. 1061–1069.
  32. Haddad P.M., Das A., Ashfaq M., Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin. — Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5(5). — P. 539–551.
  33. Harris E.C., Barraclough B.: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205-228.
  34. Hensiek A., Trimble M.R. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 72. P. 281–285.
  35. Hill R.R., Stagno S.J., Tesar G.E. Secondary mania associated with the use of felbamate. — *Psychosomatics.* — 1995. — Vol. 36(4). — P. 404–406.
  36. Jobe P.C., Browning R.S. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. — *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol.7. — P. 602–619.
  37. Jus A., Villeneuve A., Gautier J., Pires A., Cote J.M., Jus K., Villeneuve R., Perron D. Influence of lithium carbonate on patients with temporal epilepsy. — *Can. Psychiatr. Assoc.J.* — 1973. — Vol. 18. — P. 77–78.
  38. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? — *Epilepsy Behav.* — 2000. — Vol.1. — P. 100–5.
  39. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? — *Neurology.* — 2002. — Vol.58 (8 Suppl. 5). — P. 227–239.
  40. Kerr M.P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S.J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric

- conditions associated with epilepsy. — *Epilepsia*. -2011. — Vol. 52(11). P. 2133–2138.
41. Klein J.P., Jean-Baptiste M., Thompson J.L., Bowers M.B. Jr. A case of hypomania following vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. — *J. Clin. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 64(4). — P. 485.
  42. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines. — *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P.19–24.
  43. Kramlinger K.G., Post R.M. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: haematological and thyroid effects. — *Am. J. Psychiatry*. — 1990. — Vol. 147. — P. 615–620.
  44. Kugoh T., Watanabe M., Obayashi K., Fujioka K., Hosokawa K. Two cases with epilepsy who manifested manic-depressive symptoms under barbiturates treatment. — *J. Psychiatry Neurol*. — 1991. — Vol. 45(2). — P. 437–438.
  45. Kupka R., Post R. Kindlings as a model for affective disorders. — In: *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs*. Trimble M, Schmitz B (Eds). Clarius Press, Guiford, UK (2002).
  46. Kwan P., Sandler J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological review. — *J. Neurol. Psychiatry*. -2004. — Vol. 75(10). — P. 1376–1381.
  47. Lewis A. Melancholia: a historical review. — *J. Mental Sci*. -1934. -Vol. 80. -P. 1–42.
  48. Maes M., Verkerk R., Vandoolaeghe E., Van Hunsel F., Neels H., Wauters A., Demedts P., Scharpe S. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. -1997. — Vol. 247(3). P. 154–161.
  49. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. — *Am. J. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 155(1). P. 30–35.
  50. Marangell L.B., Bauer M.S., Dennehy E.B., Wisniewski S.R., Allen M.H., Miklowitz D.J., Oquendo M.A., Frank E., Perlis R.H., Martinez J.M., Fagiolini A., Otto M.W., Chessick C.A., Zboyan H.A., Miyahara S., Sachs G., Thase M.E.: Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. — *Bipolar Disord*. -2006. — Vol. 8. -P. 566–575.
  51. Mazza M., Di Nicola M., Della Marca G., Janiri L., Bria P., Mazza S. Bipolar Disorder and Epilepsy: A Bidirectional Relation? Neurobiological Underpinnings, Current Hypotheses, and Future Research Directions. — *Neuroscientist*. — 2007. — Vol.13. — P. 392.
  52. Monaco F., Mula M. Phenytoin and other hydantoines. Clinical efficacy and use in psychiatric disorders. — In: *Antiepileptic Drugs (5<sup>th</sup> edition)*. Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., Perucca E. (Eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. — 2002. — P. 600–604.
  53. Morimoto K., Sato H., Yamamoto Y., Watanabe T., Suwaki H. Antiepileptic effects of tiagabine, a selective GABA uptake inhibitor, in the rat kindling model of temporal lobe epilepsy. — *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38(9). — P. 966–974.
  54. Mula M., Ester A., Monaco M., Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. — *Expert Rev. Neurother*. 2010. — Vol. 10(1). — P.13–23.
  55. Mula M., Jauch R., Cavanna A., Collimedaglia L., Barbagli D., Gaus V., Kretz R., Viana M., Tota G., Israel H., Reuter U., Martus P., Cantello R., Monaco F., Schmitz B. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. — *Epilepsia*. -2008. — Vol. 49(6). P. 650–656.
  56. Mula M., Monaco F. Antiepileptic drug-induced mania in patients with epilepsy: what do we know? — *Epilepsy Behav*. — 2006. — Vol. 9(2) — P. 265–267.
  57. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. — *Drug Saf*. — 2007. — Vol. 30(7). — P.555–567.
  58. Mula M., Schmitz B., Jauch R., Cavanna A., Cantello R., Monaco F., Trimble M.R. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. — *Epilepsy Behav*. — 2008. — Vol. 13. — P. 658–661.
  59. Nock M.K., Hwang I., Sampson N.A., Kessler R.C. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. — *Molecular Psychiatry*. -2010. — Vol.15. — P. 868–876.
  60. Noe K.H., Locke D.E. C., Sirven J.I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. — *Current Treatment Options in Neurology*. — 2011. — Vol.13. — P. 371–379.
  61. Patten S.B., Klein G.M., Lussier C., Sawa R. Organic mania induced by phenytoin: a case report. — *Can. J. Psychiatry*. — 1989. — Vol. 34(8). — P. 827–828.
  62. Petty F. Plasma concentrations of GABA and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? — *Clin. Chem*. — 1994. — Vol. 40. — P. 296–302.
  63. Post R.M., Speer A.M., Hough C.J., Xing G. Neurobiology of bipolar illness: implications for future study and therapeutics. — *Ann. Clin. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 15(2). — P.85–94.
  64. Post R.M., Uhde T.W., Putnam F.W., Ballenger J.C., Berretini W.H. Kindling and carbamazepine in affective illness. — *J. Nerv. Ment. Dis*. — 1982. — Vol. 170(12). — P. 717–731.
  65. Post R.M., Weiss S.R. A speculative model of affective illness cyclicality based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. — *Mol. Neurobiol*. -1996. — Vol. 13(1). — P. 33–60.
  66. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S., Elger C.E. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. — *Epilepsy Res*. — 2000. — Vol. 39(2). — P.121–125.
  67. Reiss A.I., O'Donnell D.J. Carbamazepine-induced mania in two children: case report. — *J. Clin. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 45(6). — P. 272–274.
  68. Sastre-Garau P., Thomas P., Beaussart M., Goude-mand M. Subsequent manic onset caused by association of vigabatrin-clomipramine. — *Encephale*. — 1993. -Vol. 4. — P. 51–52.
  69. Schlatter F.J., Soutullo C.A., Cervera-Enguix S. First break mania associated with topiramate

- treatment. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2001. — Vol. 21(4). — P. 464–466.
70. Scmitz B. Antidepressant drugs: indications and treatment guidelines for use in epilepsy. — *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P. 13–18.
71. Short C., Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. — *Br. J. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 166(5). — P. 679–680.
72. Spekmann E.J., Straub H., Kohling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. — *Neuropsychobiology.* — 1993. — Vol. 27(3). — P. 122–126.
73. Spina E., Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. — *Epileptic Disord.* — 2004. — Vol. 6. — P. 57–75.
74. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: an update. — *Clin Ther.* — 2008. — Vol. 30(7). — P. 1206–27.
75. Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment bipolar I disorder. — *J. Clin. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 66(7). — P. 870–886.
76. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N., Williams J., Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. — *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2336–2344.
77. Harris E.C. Barraclough B: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205–228.
78. Temkin O. *The Falling Sickness: a History of Epilepsy from the Greeks to the beginnings of Modern Neurology.* — 1971. — John Hopkins University Press, Baltimore. MD USA.
79. Trimble M.R., Krishnamoorthy E.S. The use of ECT in neuropsychiatric disorders. — 2005. — In: *The ECT handbook (2<sup>nd</sup> edition).* Scott AIF (Ed.). The Royal College of Psychiatrists, London, UK. — P. 47–56.
80. Vieweg V., Shutty M., Hundley P., Leadbetter R. Combined treatment with lithium and carbamazepine. — *Am. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 148. — P. 398–399.
81. Wolf P. Manic episodes in epilepsy. — In: *Advances in Epileptology: 13<sup>th</sup> Epilepsy International Symposium.* Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward AA Jr (Eds). — 1982. — Raven Press, New York, USA. — P. 237–240.
82. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C.H., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupfershmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. — *Clinical Toxicology.* — 2010. — Vol. 48. — P. 207–212.

#### Сведения об авторах

**Мазо Галина Элевна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии. — СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Липатова Людмила Валентиновна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения органических психических заболеваний и эпилепсии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru

**Жуков Никита Эдуардович** — врач-интерн по специальности «нервные болезни» СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева с 2014 по 2015 годы. E-mail: doc@0x3.ru

## Клинические аспекты применения амисульприда и галоперидола при стационарном лечении больных с шизофренией

Алтынбеков К.С.

Центр психического здоровья города Алматы, Республика Казахстан

**Резюме.** Исследование было направлено на сравнительное изучение препаратов амисульприд и галоперидол с целью определения значимых различий по параметрам клинической эффективности и безопасности лечения больных с шизофренией на этапе стационарного лечения. Клинико-психопатологически и психометрически обследовано 90 пациентов с шизофренией, 1 группа (n=45) получала амисульприд, 2 группа (n=45) получала галоперидол. В ходе исследования продемонстрированы статистически значимые результаты эффективности и безопасности амисульприда при лечении больных шизофренией.

**Ключевые слова:** I и II поколение нейролептиков, респондеры, терапия больных шизофренией.

### Clinical aspects for the treatment of the amisulpride and haloperidol in inpatient treatment of patients with schizophrenia

Altynbekov K.S.

Center of mental health of Almaty, Kazakhstan

**Summary.** This trial was directed at a comparative study of efficacy of the drugs amisulpride and haloperidol with determination of significant differences by parameters of clinical efficacy and safety in the of hospital treatment stage. Clinical-psychopathological and psychometrical were explore 90 patients with schizophrenia (group 1 (45 patients) received amisulpride, group 2 (45 patients) received haloperidol). During research was evidence of a statistical significant difference between the groups by parameters of efficacy and safety amisulpride in the treatment patients with schizophrenia.

**Key words:** I and II generation antipsychotics, responders, therapy patients with schizophrenia.

В настоящее время шизофрения рассматривается как прогрессивное заболевание с неблагоприятным исходом, что отражается в стадийной модели шизофрении [7]. Наиболее частый возраст начала заболевания шизофренией — 25 лет и ранее у мужчин и 25–35 лет — у женщин [5]. Это приводит к наиболее выраженным клиническим и поведенческим нарушениям больных шизофренией, нарушениям их социальной адаптации и особенностям терапии [2–4]. Антипсихотическая терапия первого поколения нейролептиков была эффективна преимущественно в отношении позитивной симптоматики.

В этой связи, оптимизация подходов к раннему началу терапии, длительной профилактике рецидивов у больных шизофренией является актуальной задачей психиатрической службы Республики Казахстан.

Новые препараты для лечения шизофрении должны обладать доказанной эффективностью в отношении купирования позитивной и негативной симптоматики и хорошей переносимостью с относительно благоприятным профилем побочных эффектов терапии, а также повышать качество жизни больных и улучшать когнитивное функционирование.

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана нового представителя атипичных нейролептиков (амисульприда) расширило терапевтические

возможности в терапии пациентов с первичными негативными симптомами шизофрении [1, 6].

С учетом вышеизложенного, целью исследования было определение эффективности и безопасности препаратов амисульприд и галоперидол в условиях стационарного лечения больных шизофренией.

#### Материалы и методы

Исследование выполнялось в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, требованиями Надлежащей Клинической Практики (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством Республики Казахстан. Протокол исследования был предварительно одобрен Локальной этической комиссией **Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии** Министерства Здравоохранения Республики **Казахстан** (РНПЦ ППН) (протокол № 1-КИ от 08.04.2008).

Исследование носило прикладной характер, являлось малоинвазивным и не предусматривало дополнительной нагрузки на пациентов, так как оба препарата назначались в обычных терапевтических дозировках, согласно зарегистрированным показаниям. Методами исследования являлись клинико-психопатологический, клинико-инструментальный, с использованием

шкалы PANSS, клинической регистрацией нежелательных явлений терапии, что обеспечивало безопасность в исследовании. Длительность исследования составила 8 недель, оценка исследуемых параметров с использованием шкалы PANSS проводилась каждую неделю. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica-6.0, статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ .

Объектом исследования являлись 90 больных с диагнозом шизофрения в возрасте от 20 до 60 лет. В группе больных, принимавших амисульприд ( $n=45$ ), средний возраст заболевания составил  $37,0 \pm 4,0$  лет, длительность заболевания до года выявлена у 12 пациентов (26,7%), в течение 1–5 лет — у 18 пациентов (40,0%), более 5 лет — у 15 пациентов (33,3%). В группе больных, принимавших галоперидол ( $n=45$ ), средний возраст заболевания составил  $39,0 \pm 5,0$  лет, длительность заболевания до года обнаружена у 14 пациентов (31,1%), в течение 1–5 лет — у 19 пациентов (42,2%), более 5 лет — у 12 пациентов (26,7%).

Пациенты были госпитализированы в РНПЦ ППН в период 2013–2014 гг. Среди обследованных было 48 мужчин (53,3%) и 42 женщины (46,7%).

Критерии включения в исследование:

Диагноз «шизофрения» (установленный в соответствии с критериями МКБ-10).

Общий балл по шкале PANSS не менее 70.

Критериями исключения являлись:

1. Прием нейролептической терапии менее чем за неделю до поступления в стационар.
2. Индивидуальная непереносимость амисульприда и галоперидола.
3. Беременность и период лактации у женщин.
4. Наличие хронических соматических и неврологических расстройств в стадии суб- и декомпенсации.

Основным параметром оценки эффективности сравниваемых препаратов послужило изменение общего балла по шкале PANSS, полученного на сроке лечения 8 недель, по сравнению с исходной оценкой на 0 неделе. Дополнительные параметры оценки основывались на изменении общего балла по шкале PANSS в конце 1, 2, 3, 5, 6 и 7 недель по сравнению с исходной оценкой. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата. В нашем исследовании при бессоннице разрешалось применение золпидема (до 10 мг/сут), залеплона (до 20 мг/сут), зопиклона (до 7,5 мг/сут). Прием других психотропных препаратов являлся запрещенным в качестве сопутствующей терапии.

В зависимости от варианта течения заболевания были выделены 3 подгруппы пациентов. 1-я подгруппа ( $n = 20$ , 22,2%) — непрерывно-прогредиентное течение. В данной подгруппе в 12 случаях наблюдалось постепенно развитие шизофренического процесса от паранойального этапа к параноидному с манифестацией развернутых

проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо и нарастанием негативной симптоматики. При этом в 4-х случаях отмечались отчетливые кататонические включения, не достигавшие уровня завершённого симптомокомплекса. Госпитализация пациентов была обусловлена проявлением психотической симптоматики в виде синдрома психического автоматизма, парафренических и кататонических проявлений, хронологически связанных с несоблюдением режима терапии антипсихотическими препаратами. Для пациентов был характерен низкий удельный вес клинически очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) нарушений. У 8 пациентов наблюдались дезорганизация мышления, эмоциональная неадекватность, бродяжничество, нелепый, паралогичный характер высказываний, определявшие картину заболевания на всем ее протяжении, за фасадом которых выявлялись отчетливые негативные нарушения.

2-я подгруппа ( $n=40$  пациентов, 44,5%) — приступообразно-прогредиентное течение заболевания. В этой группе на начальных периодах заболевания отмечались циклотимоподобные колебания настроения. В последующих приступах к аффективным нарушениям присоединялись галлюцинаторно-параноидные проявления, эпизодические включения синдрома Кандинского-Клерамбо. На момент включения в обследование в клинической картине выявлялись депрессивно-параноидный синдром со статичными позами, избеганием незнакомой обстановки, предметов и аффективно-бредовыми нарушениями.

В 3-й подгруппе ( $n = 30$ , 33,3%) на момент обследования наблюдался первый эпизод заболевания, протекавший по типу аффективно-бредового приступа. На начальном этапе были характерны сверхценные опасения, граничащие с бредом отношения. Этап бредового аффекта возникал после длительной бессонницы и характеризовался появлением страха и тревоги, при этом высказывания больных утрачивали свойства сверхценных опасений и стремлений, характерных для начального этапа, и приобретали бредовой характер.

### Результаты и обсуждение

По результатам исследования клинической эффективности пациенты были распределены в 2 группы (рис. 1).

В группу респондеров (снижение общего балла по шкале PANSS более чем на 30%) вошли 46 больных, в частности, 20 пациентов (43%) с приступообразно-прогредиентным течением, 21 пациент (46%) с аффективно-бредовым приступом и 5 пациентов (11%) с непрерывно-прогредиентным течением заболевания. Из них получали амисульприд 31 пациент (67%); галоперидол — 15 пациентов (33%).

На рисунке 2 представлена динамика общего балла по шкале PANSS у пациентов с положительными результатами терапии, получавших различные препараты.

Исследования

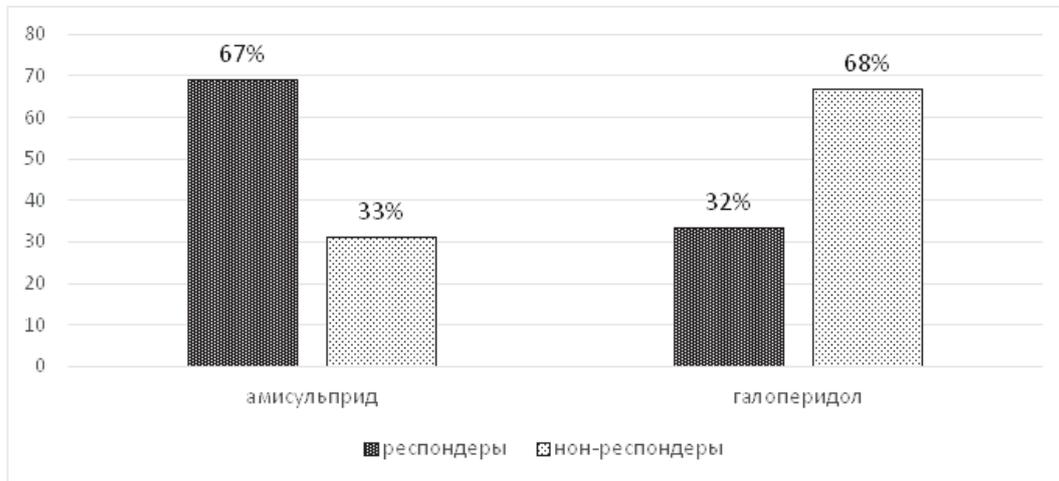


Рис. 1. Распределение респондеров и нон-респондеров в исследовательских группах

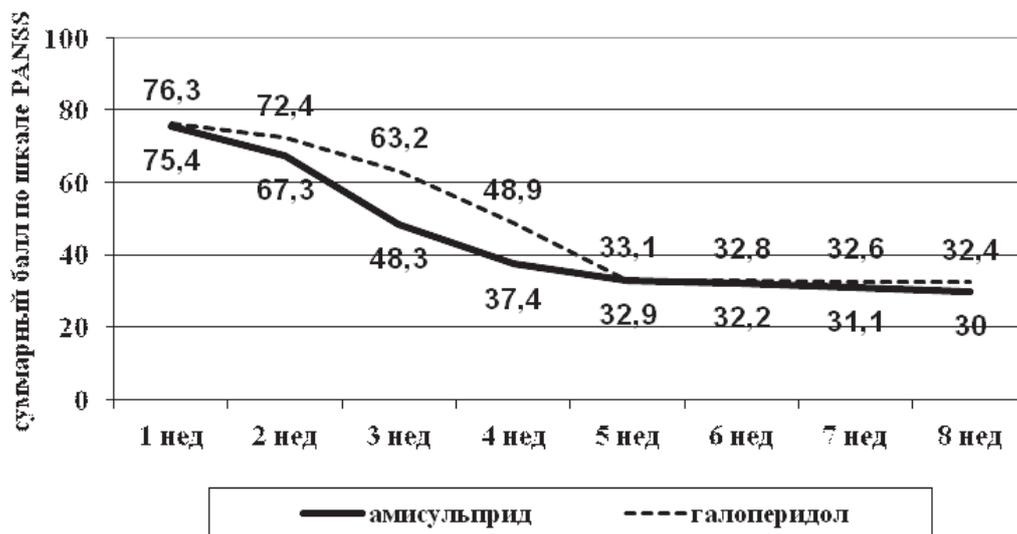


Рис. 2. Динамика общего балла по шкале PANSS в изучаемых группах

У пациентов-респондеров, получавших ами- сульприд (средняя дозировка 800,0 мг/сут, 31 па- циент), к середине второй недели терапии наблю- далось клиническое улучшение состояния, реги- стрируемое, в том числе, по шкале PANSS (средний балл на момент начала исследования  $75,4 \pm 4,0$ ). После недельного «латентного» периода отмеча- лось уменьшение аффективной напряженности, конфликтности, страха, поведение становилось более упорядоченным. Редукция галлюцинаторно- бредовых расстройств, явлений психического ав- томатизма, уменьшение загруженности болезнен- ными переживаниями проявлялась к началу 3 не- дели (средний балл PANSS  $48,3 \pm 4,1$ ;  $p = 0,001$ ). Постепенно нивелировались продуктивные пси- хотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомо- торного возбуждения и аффективной заряженно- сти), улучшался сон, уменьшались проявления не-

гативистичности. К началу 4-й недели более поло- вины пациентов ( $n = 17$ ) были включены в число респондеров. В последующем, на 5-й и последу- ющих неделях продолжалась гармоничная редук- ция психопатологической симптоматики, и к се- редине 7-й недели в 26 случаях (из 31 пациента, 83,9%) можно было говорить о формировании ме- дикаментозной ремиссии. У остальных пациентов формирование ремиссии происходило к концу 2 месяца терапии. В целом, у пациентов, прини- мавших амисульприд, наблюдалась плавное и не- уклонное снижение остроты психотической сим- птоматики.

Клиническая картина пациентов-респондеров, принимавших галоперидол (до 20,0 мг/сут), меня- лась несколько иначе (средний балл PANSS на мо- мент начала исследования  $76,3 \pm 4,9$ ). У большин- ства пациентов (77,8%) в первые дни после на- чала инъекционного приема препарата развивал- ся первичный седативный эффект. Больные были

заторможены, продолжали высказывать бредовые идеи, сохранялась выраженная подозрительность, однако аффективная напряженность практически не выявлялась, поведение характеризовалось, в целом, упорядоченностью. К середине 2-й недели больных переводили на пероральный прием препарата (средний балл PANSS  $72,4 \pm 4,1$ ). К середине 3 недели отмечался распад бредовых систем, сопровождавшийся некоторым увеличением активности, продуктивной деятельности, стремление к соблюдению «психической дистанции» между собой и окружающей действительностью. К 5 неделе 53,3% ( $n = 8$ ) пациентов было включено в число респондеров. В последующем положительные изменения психического состояния носили не столь выраженный характер, и к концу исследования в 5 случаях можно было говорить о формировании полноценной ремиссии, а у 10 пациентов состояние квалифицировалось как нестабильная ремиссия (тип С по М.Я. Серейскому).

Таким образом, были получены статистически достоверные различия на 2–4 неделе терапии амисульпридом и галоперидолом, дальше наблюдался сходный профиль без статистически достоверных различий.

В группу нон-респондеров вошли 44 пациента. Из них получали амисульприд 14 пациентов (32%), галоперидол — 30 пациентов (68%) ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что все пациенты этой группы страдали психическим расстройством более 5 лет.

У пациентов-нореспондеров, получавших амисульприд, на протяжении 2 недель не наблюдалось видимых улучшений состояния. Повышение суточной дозы до 1000,0 мг/сут также не принесло существенных изменений. Средний балл по шкале PANSS у пациентов, принимавших амисульприд, составлял  $77,3 \pm 4,9$  и на протяжении трех недель снижался до  $73,7 \pm 4,4$  балла ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что 10 из 14 пациентов (71,4%), получавших амисульприд, страдали гебефренической формой шизофрении. У остальных пациентов в структуре клинической картины выявлялись отчётливые идеи отношения и воздействия с кататоническими включениями, ассоциативные шперрунги, обнаруживаемые в ходе психиатрического интервью.

В подгруппе пациентов-нореспондеров, принимавших галоперидол (средняя дозировка 20 мг/сут), на фоне терапии отмечалась выраженная сонливость, однако инцизивное (антипсихотическое) действие нейролептика не обнаруживалось. Переход с инъекционных форм введения галоперидола на пероральный также не обуславливал качественных изменений в состоянии пациентов, после чего галоперидол сменялся на другой нейролептик. У данной группы пациентов выявлялись гебефреническая форма шизофрении (5

случаев, 17%) и параноидная форма (25 случаев, 83%).

Результаты мониторинга побочных эффектов при терапии амисульпридом не выявили клинически значимых нарушений, за исключением расстройства желудочно-кишечного тракта (1 пациент; 7,1%) на начальных этапах терапии. Субъективная оценка больным своего состояния, а также результаты клинико-лабораторного и клинико-инструментального обследования пациентов не выявляли данных, указывающих на наличие нежелательных эффектов терапии. Побочные эффекты галоперидола были представлены более заметно. В 14 случаях (46,7%) в первые дни был зарегистрирован острый экстрапирамидный синдром, требовавший незамедлительного купирования, в последующие дни у 7 (23,3%) пациентов эпизодически отмечались акатизия, сердечно-сосудистые нарушения, купирующиеся симптоматической терапией, однако, влияющие на качество жизни пациентов.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты применения амисульприда при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности препарата в 67% случаев (из общего числа пациентов, принимавших данный препарат). Вместе с тем, распределение пациентов по уровню эффективности терапии указывает, что наибольший антипсихотический эффект нейролептик оказывает на состояния, в структуре которых, наряду с галлюцинаторным и бредовыми проявлениями, отмечаются очерченные аффективные расстройства, а также на первые острые психотические эпизоды шизофрении. Необходимо отметить высокую эффективность данного препарата в случае давности заболевания менее 5 лет. В этих случаях наблюдалась достаточно быстрая гармоничная редукция психотических расстройств (а также аффективной уплощенности, волевых нарушений), фиксируемая как клинически, так и по динамике показателей шкалы PANSS.

Сравнение терапии галоперидолом и амисульпридом показывает преимущества последнего как по эффективности (количество респондеров), так и по профилю переносимости и безопасности (низкая частота побочных явлений), которые дают основания рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения стационарного контингента больных с шизофренией. Полученные данные указывают на необходимость дифференцированного подхода к назначению терапии с учетом психопатологической картины состояния пациентов, а также обуславливают продолжение исследований, направленных на дальнейшее уточнение показаний для эффективного применения новых препаратов.

## Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Купирующая и поддерживающая терапия шизофрении солианом (амисульпридом) // Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — Т. 19. — № 4. — С. 65–73.
2. Незнанов Н.Г., Иванов М.В. Роль пролонгированных лекарственных форм в улучшении клинической картины и социальной адаптации пациентов с диагнозом шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 3. — С. 19–24.
3. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Рахмазова Л.Д. и др. Биологические и клиникосоциальные механизмы развития шизофрении (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — № 4 (79). — С. 18–26.
4. Семке А.В., Рахмазова Л.Д., Лобачева О.А. и др. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2006. — № 3. — С. 17–21.
5. Buchanan R.W., Carpenter W.T. Concept of schizophrenia // Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th edn) / B.J. Sadock & V.A. Sadock (Eds.). — Lippincott: Williams & Wilkins — 2005. — P. 1329.
6. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 170. — P. 18–22.
7. McGorry P.D., Allot K., Jackson H.J. Diagnosis and the staging model of psychosis // The recognition and management of early psychosis / H.J. Jackson, P.D. McGorry (Eds.). — Cambridge University Press. — 2010. — P. 17–27.

## References

1. Avedisova A.S., Ahapkin R.V. Kupirujushhaja i podderzhivajushhaja terapija shizofrenii solianom (amisul'pridom) // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. — 2009. — T. 19. — № 4. — P. 65–73. (In rus.)
2. Neznanov N.G., Ivanov M.V. Rol' prolongirovannyh lekarstvennyh form v uluchshe-nii klinicheskoy kartiny i social'noj adaptacii pacientov s diagnozom shizofrenii // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. — 2012. — № 3. — P. 19–24. (In rus.)
3. Semke A.V., Vetlugina T.P., Rahmazova L.D. i dr. Biologicheskie i klinikosocial'nye mehanizmy razvitija shizofrenii (itogi kompleksnoj temy NIR FGBU «NIIPZ» SO RAMN, 2009–2012 gg.) // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. — 2013. — № 4. — P. 18–26. (In rus.)
4. Semke A.V., Rahmazova L.D., Lobacheva O.A. i dr. Klinicheskie i biologicheskie faktory formirovanija adaptacii bol'nyh shizofreniej // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. — 2006. — № 3. — P. 17–21. (In rus.)
5. Buchanan R.W., Carpenter W.T. Concept of schizophrenia // Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th edn) / B.J. Sadock & V.A. Sadock (Eds.). — Lippincott: Williams & Wilkins. — 2005. — P. 1329.
6. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 170. — P. 18–22.
7. McGorry P.D., Allot K., Jackson H.J. Diagnosis and the staging model of psychosis // The recognition and management of early psychosis / H.J. Jackson, P.D. McGorry (Eds.). — Cambridge University Press. — 2010. — P. 17–27.

## Сведения об авторе

**Алтынбеков Куаныш Сагатович** — к.м.н., директор Центра психического здоровья города Алматы, Республика Казахстан. E-mail: kuanysh\_altyn@mail.ru

## Объективизация эффективности применения противопаркинсонических препаратов в коррекции различных видов тремора

Захаров Д.В., Богачева В.А., Михайлов В.А., Ярыгина Ю.В., Хубларова Л.А.  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт  
им. В.М. Бехтерева

**Резюме.** Клиническая неоднородность тремора при болезни Паркинсона предполагает дифференцированный подход в выборе терапии для коррекции двигательных нарушений. В статье рассмотрены варианты применения разных видов противопаркинсонических препаратов в зависимости от вида тремора и давности заболевания у пациентов с болезнью Паркинсона. Приведены достоверные данные об эффективности и целесообразности выбранной терапии в обследуемых группах.

**Результаты:** На фоне назначенной терапии большинство пациентов отметили улучшение — уменьшение дрожания, улучшение движений.

Изученные нами противопаркинсонические препараты уменьшают тремор покоя, при этом эффект леводопы сопоставим с эффектом АДР, однако с возрастом эффективность АДР снижается, в то время как леводопы возрастает. Наименьшую эффективность при треморе покоя показал ПК-мерц. В лечении постурально-кинетического тремора эффективность холинолитиков была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. При недостаточной эффективности противопаркинсонической терапии у пациентов с наличием постурально-кинетического тремора целесообразно назначение к основной терапии других препаратов, обладающих противотреморной активностью: пропранолол, топамакс, примидон и др.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, тремор, лекарственная терапия.

### Objectivization of efficiency of antiparkinsonian drug administration in correction of different types of tremor

Zakharov D.V., Bogacheva V.A., Mikhailov V.A., Iarygina I.V., Khublarova L.A.  
St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** Clinical heterogeneity of tremor in Parkinson's disease suggests a differentiated approach in choosing a correction therapy for motor defects. The article focuses on a variety of patterns of antiparkinsonian drug administration depending on the type and duration of tremor in patients with Parkinson's disease. Reliable data on efficiency and advisability of the chosen therapy in the studied groups are provided.

**Findings:** Most patients noted improvement — reduced tremor, improved movements — during the received therapy.

The studied antiparkinsonian drugs reduce rest tremor, with the effect of levodopa being equivalent to that of dopamine agonists, however, the efficacy of dopamine agonists decreases, and that of levodopa increases, with age. The lowest efficiency in rest tremor was demonstrated by PK-Merz. In treatment of posturo-kinetic tremor cholinolytics proved more potent than in groups 1 and 2. Where antiparkinsonian drugs are not efficient enough in patients with posturo-kinetic tremor, a combined use of basic therapy and other antitremor drugs may be considered, such as propranolol, topamaks, primidon, etc.

**Key words:** Parkinson's disease, tremor, medication.

**Т**ремор покоя в качестве дебютного симптома встречается примерно у половины больных с болезнью Паркинсона (КЖ) [1] и является одним из основных двигательных нарушений (БП), значимо ухудшающих качество жизни [5]. Лекарственная терапия является основным методом лечения многих нейродегенеративных заболеваний, включая БП. Целью такого лечения является улучшение двигательных функций, уменьшение моторных симптомов болезни, в том числе тремора, и, как следствие, повышение качества жизни пациентов.

Принято считать тремор покоя классическим вариантом дрожательного гиперкинеза в виде тремора покоя, описанного еще Джеймсом Паркинсоном в 1817 году в «Эссе о дрожательном параличе».

Однако на практике мы видим клиническую неоднородность этого симптома при БП [3]. Ряд авторов [6] выделяет 4 разновидности тремора, встречающихся при БП: изолированный тремор покоя 3–6 Гц; сочетание тремора покоя с постуральным или кинетическим тремором той же частоты (40–60%); тремор покоя в сочетании с постуральным или кинетическим тремором более высокой частоты — до 9 Гц (15%); изолированный постуральный или кинетический тремор частотой 4–9 Гц.

При изолированной форме БП (без сочетания с эссенциальным тремором) тремор покоя и постуральный/кинетический тремор должны иметь одинаковую частоту, так как они имеют общую патофизиологию с единым центральным пейсмейкером [4]. Следовательно, более высокая частота

свидетельствует о присоединении другого по этиологии тремора. В отличие от частоты, амплитуда тремора величина более переменная. В.Л. Голубев и Р.К. Магомедова [2] приводят следующие данные: тремор покоя — 107 мВ, постуральный тремор — 221 мВ, кинетический — 103 мВ.

Следует отметить, что характеристики дрожательной формы БП не всегда точны, его оценка часто основана на субъективном мнении специалиста и/или пациента, и в настоящее время оценка воздействия тремора на жизнь пациента и лечение остаются сложными задачами. Учитывая неоднородность клинических проявлений, длительность заболевания, а возможно, и механизмов развития тремора при БП [13–15], можно предположить, что препараты, применяемые при БП, имеют разное влияние как на симптомы заболевания (ригидность, дрожание), так и на различные характеристики дрожательного гиперкинеза. Попытки выделить «симптом-ориентированные» препараты предпринимались давно. Так при лечении пациентов на ранних стадиях БП В.Л. Голубев [1] выделяет леводопу, как наиболее эффективный препарат для уменьшения акинезии, ригидности и тремора покоя. Начальная стадия заболевания сопровождается обычно слабо- или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые, согласно большинству современных рекомендаций [8, 9] вполне успешно можно контролировать не только препаратами L-допы, но и другими дофаминергическими средствами, не содержащими леводопу. А у лиц моложе 60–70 лет следует по возможности добиваться отсрочки её применения.

По субъективным данным (применение рейтинговых шкал, клинические наблюдения) [1], в отношении тремора наиболее эффективными после леводопы считаются холинолитики; чуть менее эффективными агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), а далее по убывающей — амантадины, ингибиторы МАО-*b* и т.д. О.С. Левин [7] также отмечает, что АДР, наряду с препаратами леводопы, являются самыми эффективными препаратами для лечения большинства симптомов при БП, включая тремор покоя. В тоже время исследование «МИРАЖ» продемонстрировало, что динамика выраженности тремора не зависела от изменений дозы леводопы в течение всего исследования. Также с целью уменьшения тремора рекомендуется применять холинолитики, пропранолол, амантадин, а в наиболее резистентных случаях — клозапин [8]. Эффективность терапии в большинстве исследований оценивалась на основе опросников и шкал, т.е. опираясь только на субъективных данных врача-исследователя и/или пациента, без учета качественных и количественных характеристик тремора. Отсутствие инструментального контроля и анализ только субъективных показателей динамики состояния пациентов существенно снижает значимость таких работ в век доказательной медицины.

Нами было проведено исследование, целью которого было оценить эффективность противо-

паркинсонических препаратов с учетом частотно-амплитудных характеристик в коррекции дрожательного гиперкинеза при БП под контролем треморографии.

### Материалы и методы

Обследовано 272 пациента в возрасте от 55 до 70 лет с длительностью заболевания БП (от начала первых двигательных нарушений) от 6 месяцев до 2 лет, с преобладанием в клинической картине дрожательного гиперкинеза в виде тремора покоя в сочетании с постурально-кинетическим тремором со средней частотой  $5,1 \pm 1,7$  Гц и амплитудой 4–52 мг/мс. До исследования пациенты не получали противопаркинсоническую терапию. Кроме того, тремор также не корректировался другими препаратами.

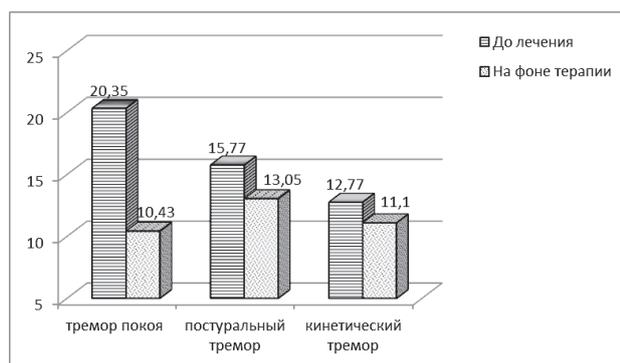
На первом этапе с учетом возраста и противопоказаний пациенты были разделены на 4 группы, получавшие один из четырех препаратов в монотерапии: 1) агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол); 2) препарат L-допы (тидомет форте); 3) холинолитики (акинетон); 4) амантадины (пк-мерц). До начала лечения пациентам проводилась треморография с исследованием частотно-амплитудных характеристик тремора в четырех стандартных пробах: 1) исследование постурального тремора; 2) исследование тремора покоя; 3) тест с использованием «груза» 135 граммов; 4) проведение пальценосовой пробы. Тремография проводилась до лечения и после подобранной терапии. Окончание подбора терапии обуславливалось достижением желаемого результата (практически полное исчезновение тремора), или достижением максимальной терапевтической дозы, или достижением максимально переносимой дозы. Также нами была выделена группа численностью 76 человек, к терапии которых добавлялся пропранолол. Результат также фиксировался треморографией. Всем пациентам проводилась оценка качества жизни до и после лечения с использованием опросника PDQ-39.

### Результаты

На фоне назначенной терапии большинство пациентов отметили улучшение — уменьшение дрожания, улучшение движений.

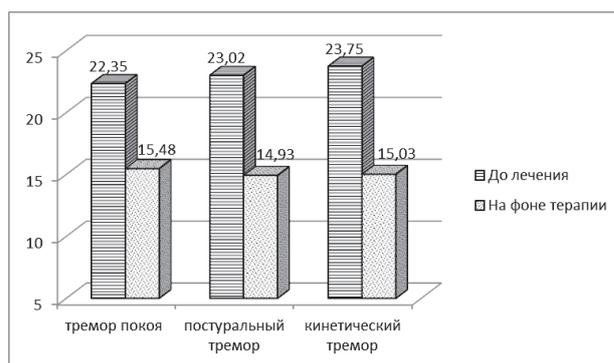
На диаграмме 1 представлены результаты 1-й группы (n=80), получавшей прамипексол в средней дозировке 4,27 мг/сут., при этом 68 пациентов получали прамипексол в максимальной дозировке (4,5 мг/сут.).

Результаты лечения отражают эффективность препарата в отношении всех видов тремора, с преимущественным влиянием на тремор покоя. При детальном анализе полученных результатов, было выявлено, что у пациентов с начальными проявлениями двигательных нарушений (общая брадикинезия 1–2 балла по UPDRS) (n = 41) — отмечалось уменьшение тремора покоя на 45% (на  $9,92 \pm 5,03$  мг/мс) от исходного, у пациентов (n = 32) с дли-



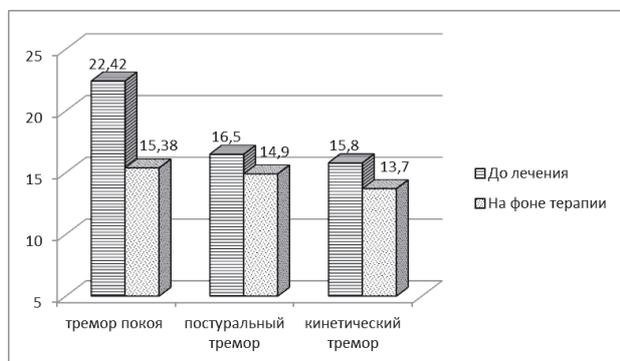
Достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения  $p < 0,05$ .

Диаграмма 1. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения прамипексолом



Достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения  $p < 0,05$ .

Диаграмма 3. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения акинетоном



Достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения  $p < 0,05$ .

Диаграмма 2. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения тидометом форте

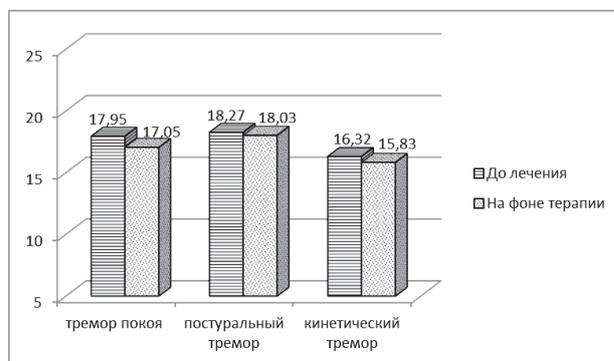


Диаграмма 4. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения пк-мерцем

тельностью заболевания более 1 года и (общая брадикинезия 3–4 балла по UPDRS) тремор покоя уменьшился всего на 13–16% (на  $3,18 \pm 1,2$  мг/мс), а у 7 пациентов даже увеличился в среднем на 9% (на  $3,14 \pm 1,3$  мг/мс). В среднем по группе, при анализе данных безотносительно к давности заболевания, постуральный тремор уменьшился на 16–19% (на  $2,72 \pm 5,03$  мг/мс), а кинетический — на 13% (на  $1,67 \pm 0,31$  мг/мс).

Полученные данные говорят о достоверной эффективности прамипексола, однако препарат больше ориентирован на пациентов с начальными проявлениями двигательных нарушений и преимущественно тремором покоя. Кроме того эффективность препарата снижается в старшей возрастной группе и при увеличении стажа заболевания. Также, следует помнить, что высокую эффективность прамипексола нельзя экстраполировать на все АДР в связи с разной аффинностью препаратов к разным дофаминовым рецепторам.

На диаграмме 2 приведены результаты 2-й группы пациентов ( $n=82$ ), получавших леводопу (тидомет форте) в средней суточной дозировке леводопы в группе 750 мг/сут.

Препарат оказывает большее влияние на тремор покоя. Амплитуда этого вида тремора на фоне лечения уменьшилась в среднем на 32–36% (на  $7,04 \pm 3,25$  мг/мс), причем более значимое уменьшение дрожательного гиперкинеза — на 40–42% (на  $13,25 \pm 4,46$  мг/мс) отмечалось у пациентов, длительность заболевания которых была более 1 года (51 человек), со средней суточной дозировкой леводопы до 750 мг. Постурально-кинетический тремор уменьшился на 10–11% (на  $1,6 \pm 1,2$  мг/мс). Большая эффективность препарата отмечена у пациентов старшей возрастной группы и с большей длительностью заболевания.

На диаграмме 3 приведены данные 3-й группы пациентов ( $n=71$ ), получавших акинетон в средней дозировке в группе 5,29 мг/сут. 46 пациентов получали акинетон в максимальной дозировке, у остальных пациентов (35% респондентов) титрация дозировки ограничивалась появлением побочных эффектов. Учитывая возрастание побочных эффектов холинолитиков у пациентов старшей возрастной группы [1], акинетон назначался пациентам до 65 лет.

В этой группе у большинства респондентов ( $n=57$ ) отмечалось значимое уменьшение всех видов тремора — на 29-32% ( $6,87 \pm 4,34$  мг/мс).

Акинетон, в отличие от других препаратов, показал большую эффективность в отношении постурального и кинетического видов тремора. Вместе с тем, в отношении тремора покоя холинолитики показывают также высокую эффективность, однако их применение ограничивается серьезными побочными эффектами.

На диаграмме 4 приведены результаты 4-й группы пациентов ( $n=39$ ), которые получали ПК-мерц в средней суточной дозировке в группе 551,28 мг/сут. При анализе полученных результатов, было выявлено, что тремор покоя в группе в среднем уменьшился на 5% (на  $2,05 \pm 1,9$  мг/мс), однако у 9 человек отмечено увеличение амплитуды тремора на 2%. На диаграмме 4 также можно видеть, что препарат не оказал значимого влияния на дрожательный гиперкинез.

Полученные данные не достигают степени достоверности. Субъективно пациенты отмечали некоторое улучшение, однако незначительное.

Из общей группы пациентов ( $n=272$ ) были выделены 76 человек с тремором покоя в сочетании с выраженным постурально-кинетическим тремором и недостаточным ответом на противопаркинсоническую терапию. Частотно-амплитудные характеристики в группе: средняя частота тремора покоя —  $4,4 \pm 0,6$  Гц, амплитуда колебалась от 12 до 52 мг/мс, средняя частота постурально-кинетического тремора —  $6,2 \pm 1,7$  Гц, амплитуда колебалась от 6 до 43 мг/мс. К основной терапии таких пациентов был добавлен пропранолол в средней дозировке 92,0 мг/сут. Титрация дозировки заканчивалась при получении желаемого результата или ограничивалась появлением побочных эффектов. В группе наблюдалось уменьшение амплитуды тремора покоя еще на 15%, а постурально-кинетического тремора — на 62%.

Полученные данные говорят о достаточно высокой эффективности пропранолола в первую очередь в отношении постурально-кинетического тремора. Однако применение  $\beta$ -блокаторов ограничивается побочными эффектами.

Частотные характеристики в группах на фоне лечения значимо не изменились.

### Обсуждение и выводы

Все указанные противопаркинсонические препараты уменьшают тремор покоя, при этом эффект леводопы сопоставим с эффектом АДР (прамипексолом). На фоне прогрессирования заболева-

ния и увеличения возраста респондентов старше 65 лет эффективность АДР снижается, в то время как эффект на фоне применения леводопы становится более значимым. Наименьшую эффективность при треморе покоя показал ПК-мерц. В отличие других исследований, проанализированных в современных публикациях [1, 7], холинолитики в применяемых дозировках не показали большей эффективности при треморе покоя, чем прамипексол. В лечении постурально-кинетического тремора эффективность холинолитиков была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах, тем не менее их назначение ограничено из-за увеличения побочных эффектов, особенно в старшей возрастной группе. Отмеченное нами в отдельных случаях некоторое увеличение тремора на фоне приема прамипексола и ПК-мерц, вероятно, связано с уменьшением мышечного тонуса и, вероятно, при наращивании терапии привело бы к удовлетворительному результату.

Основываясь на данных нашего исследования, в лечении дрожательного гиперкинеза болезни Паркинсона у пациентов необходимо учитывать вид тремора, возраст пациента и давность дебюта двигательных симптомов.

Молодым пациентам с начальными проявлениями двигательных нарушений с тремором покоя рекомендована инициация терапии с прамипексолом, а при невозможности назначения этого препарата и/или преобладании постурального/кинетического тремора, с холинолитиков. При недостаточном эффекте возможна комбинация этих препаратов или добавление леводопы.

У пациентов старшей возрастной группы с тремором покоя применение холинолитиков оправдано по эффективности, но существенно ограничено побочными эффектами. Лечение следует начинать с прамипексола. Учитывая снижение эффективности препарата по мере увеличения возраста пациента и стажа заболевания, целесообразна комбинация с препаратами леводопы.

При недостаточной эффективности противопаркинсонической терапии у пациентов с наличием постурально-кинетического тремора — т.е. тремора, возникающего при активном напряжении мышц (произвольное поддержание позы против силы гравитации), при выполнении произвольного движения (целенаправленные движения), особенно если его частота достигает 7–8 Гц целесообразно назначения к основной терапии других препаратов, обладающих противотреморной активностью: пропранолол, топамакс, примидон и др.

Таким образом, клиническая неоднородность тремора предполагает дифференцированный подход в выборе терапии.

### Литература

1. Голубев В.Л. Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона // *Атмосфера. Нервные болезни*. — Неврологический алгоритм. — 2005. — № 4. — С. 9–12.
2. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ вариабельности частотно-

амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — Т. 106, № 1. — С. 43–48.

3. Залялова З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина.* — М.: НЦН РАМН — 2011. — С. 55–59.
4. Залялова З.А. Что мы знаем о треморе // *Врач.* — 2011. — №14. — С. 7–11.
5. Качество жизни пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона / Д.В. Захаров, В.А. Богачева, В.А. Михайлов, Ю.В. Шубина // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии.* — 2015. — № 1. — С. 33–37.
6. Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы//*Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина.* — М.: МЕДпресс-информ. — 2002. — 608 с.
7. Левин О.С., Датиева В.К. Тремор при болезни Паркинсона: особенности феноменологии и лечения // *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* — 2014. — № 3. — С. 14–19.
8. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона (G20) // *утв. Минздравсоцразвития РФ 14.01.2005.* — 217 с.
9. Recommendations EFNS/MDS-ES for the diagnosis of Parkinson's disease / A. Berardelli, G.K. Wenning, A. Antonini et al. // *European Journal of Neurology.* — 2013. — Vol. 20. — P. 16–34.
10. Berendse H.W., van Laar T. Tremor // *Parkinsonism and Related Disorders / Ed. by E.Ch. Wolters, T. van Laar, H.W. Berendse.* — Amsterdam: VU University Press. — 2007. — P. 309–325.
11. Findley L.J. Handbook of Tremor Disorders / L.J. Findley, W.C. Koller (eds.). — New York: Marcel Dekker. — 1995. — 575 p.
12. Lyons K.E. Handbook of Essential Tremor and other Tremor Disorders / K.E. Lyons, R. Pahwa (eds.). — Boca Raton: Francis Group. — 2005. — 416 p.
13. Pollok B. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor / B. Pollok., H. Makhloufi, M. Butz et al. // *Mov. Disord.* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 91–98.
14. Raethjen J. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor / J. Raethjen, R.B. Govindan, M. Muthuraman et al. // *Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 120. — P. 1866–1872.
15. Timmer J. A test for a difference between spectral peak frequencies / J. Timmer, M. Lauk, W. Vach., C.H. Lücking // *Comp. Stat. Data Analysis.* — 1999. — № 30. — P. 45–55.

## References

1. Golubev V.L. Atmosfera. Nervnye bolezni. Nevrologicheskii algoritm, — 2005. № 4. — P.9–12.
2. Golubev V.L., Magomedova R.K., Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakov. — 2006. — T. 106. — P. 43–48.
3. Zalyalova Z.A. Drozhatel'nye fenotipy bolezni Parkinsona, Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii [Parkinson's disease and movement disorders], Moscow: NTsN RAMN. — 2011. — P. 55–59.
4. Zalyalova Z.A., Vrach. — 2011. — № 14. — P.7–11.
5. Zakharov D.V., Bogacheva V.A., Mikhailov V.A., Shubina Yu.V., Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii. — 2015. — № 1. — P. 33–37.
6. Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinезы, Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Extrapyramidal disorders: Guide on diagnosis and treatment], Moscow: MEDpress-inform. — 2002. — 608 p.
7. Levin O.S., Datieva V.K., Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii. — 2014. — № 3. — P. 14–19.
8. Protokol vedeniya bol'nykh. Bolezn' Parkinsona (G20), Utv. Minzdravsotsrazvitiya RF. — 14.01.2005. — 217 p.
9. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A., et al. Recommendations EFNS/MDS-ES for the diagnosis of Parkinson's disease. — *European Journal of Neurology.* — 2013. — Vol. 20. — P. 16–34.
10. Berendse H.W., Laar T. van. Tremor, Parkinsonism and Related Disorders, Amsterdam: VU University Press. — 2007. — P. 309–325.
11. Findley L.J. Handbook of Tremor Disorders, N.Y.: Marcel Dekker. — 1995. — 575 p.
12. Lyons K.E. Handbook of Essential Tremor and other Tremor Disorders, Boca Raton: Francis Group. — 2005. — 416 p.
13. Pollok B., Makhloufi H., Butz M., et al. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. — *Mov. Disord.* — 2009. — Vol. 24. — P. 91–98.
14. Raethjen J., Govindan R.B., Muthuraman M., et al. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor. — *Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 120. — P. 1866–1872.
15. Timmer J., Lauk M., Vach W., Lücking C.H. A test for a difference between spectral peak frequencies. — *Comp. Stat. Data Analysis.* — 1999. — № 30. — P. 45–55.

## Сведения об авторах

**Захаров Денис Валерьевич** — к.м.н., врач-невролог, заведующий отделением реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: zaharov\_dv@mail.ru.

**Богачева Вероника Андреевна** — врач-невролог, аспирант НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: ronika1988@mail.ru

**Михайлов Владимир Алексеевич** — д.м.н., врач-невролог, главный научный сотрудник НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: vladmikh@yandex.ru

**Ярыгина Юлия Владимировна** — врач-невролог, аспирант НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: judidu@rambler.ru

**Хубларова Ливия Артуровна** — врач-невролог отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: liviya\_a@mail.ru.

## Динамика нейромаркеров и когнитивные функции у больных терапевтически резистентной шизофренией

Зубов Д.С.<sup>1</sup>, Дорофейкова М.В.<sup>1</sup>, Петрова Н.Н.<sup>2</sup>, Дорофейков В.В.<sup>3</sup>, Иванов М.В.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ,

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,

<sup>3</sup> Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург

**Резюме.** В работе проанализирована динамика изменений ряда нейромаркеров в крови (нейронспецифичная енолаза и протеина S100B) на фоне проведения противорезистентных воздействий включавших применение ЭСТ у больных параноидной шизофренией. Установлены взаимосвязи между биологическими (уровни биомаркеров в сыворотке крови) и клиническими показателями, а также характеристикой когнитивного функционирования больных в процессе лечения.

**Ключевые слова:** шизофрения, электросудорожная терапия, нейромаркеры, когнитивное функционирование.

### Changes in levels of neuromarkers and cognitive functioning of patients with treatment-resistant schizophrenia

Zubov D.<sup>1</sup>, Dorofeikova M.<sup>1</sup>, Petrova N.<sup>2</sup>, Dorofeykov V.<sup>3</sup>, Ivanov M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University,

<sup>3</sup> Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health.

**Summary.** In this paper we analyze the changes in the blood levels of neuron-specific enolase and S100B protein during combined ECT and pharmacological treatment in patients suffering from treatment-resistant paranoid schizophrenia. Correlations between biomarkers' serum levels, clinical status and characteristics of cognitive functioning are analyzed.

**Key words:** schizophrenia, electroconvulsive therapy, biomarkers, cognitive functioning.

Несмотря на успехи современной психофармакотерапии, 20-50% больных шизофренией остаются терапевтически резистентными. В качестве одной из стратегий преодоления терапевтической резистентности при шизофрении рассматривается сочетанная электросудорожная (ЭСТ) и антипсихотическая терапия [1,2]. В настоящее время актуален поиск биомаркеров, служащих показателем физиологических и патофизиологических процессов или фармакологического ответа на лечение. Одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношениях является протеин S100B, который локализуется в астро- и олигодендроцитах [4, 14]. Эффекты внеклеточного протеина S100B дозозависимы: в наномолярных концентрациях белок оказывает аутокринное воздействие на астроциты, стимулируя их пролиферацию *in vitro*, а димер S100(ββ) модулирует долговременную синаптическую пластичность, оказывает трофическое влияние на развивающиеся и регенерирующие нейроны. В микромолярных концентрациях протеин S100B может вызывать как апоптоз, так и некроз нейронов и глиальных клеток, что связано со способностью S100B самостоятельно индуцировать провоспалительные цитокины, ферменты оксидативного стресса и усиливать другие сигналы, направленные на клетки нервной системы [3]. В норме протеин S100B в низких концентрациях

присутствует в ликворе и сыворотке крови, а при повреждении ткани головного мозга его концентрация возрастает в десятки раз, что позволяет использовать его для диагностики и определения прогноза заболеваний, в частности, при травматическом поражении головного мозга, инсульте, при повреждении гематоэнцефалического барьера или при вовлечении мозга в системную воспалительную реакцию.

Повышение уровня протеина S100 вне острого периода травматического повреждения головного мозга коррелирует с картиной персистирующего нейропсихологического дефицита. В экспериментах на животных показано, что изменение концентрации S100 сопряжено с поведенческими нарушениями и когнитивным дефицитом [11]. В ряде работ отмечают повышение концентрации S100B в сыворотке крови во время обострения шизофрении (в среднем до 98 нг/л) и ее снижение по мере выхода пациента из острого психотического состояния [16]. Данные указывают на роль S100B, скорее, как маркера патологических, а не пластических процессов, что согласуется с тем, что ген, кодирующий этот белок, является геном предрасположенности к расстройствам настроения, шизофрении и когнитивным нарушениям [18]. Снижение уровня белка S100B при шизофрении было отмечено у пациентов, длительно получавших антипсихотическую терапию [9]. Ис-

следование на культурах глиальных клеток показало, что воздействие антипсихотиков приводит к уменьшению его выделения из клеток [17].

Единственным известным в настоящее время общим биомаркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза (NSE) [13], внутриклеточный фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения. Среди известных нейронспецифических белков NSE является наиболее изученным и адекватно характеризующим собственно мембранные функции гематоэнцефалического барьера. Постепенная гибель нейронов при нейродегенерации приводит к выходу нейронспецифических изоферментов. При заболеваниях, связанных с вовлечением нейронов в патологический процесс, определение концентрации NSE в сыворотке крови и спинномозговой жидкости дает информацию о выраженности повреждения нейронов и нарушениях целостности гематоэнцефалического барьера.

**Цель исследования:** изучение динамики биомаркеров и показателей когнитивного функционирования у больных резистентной шизофренией в процессе сочетанной психофармакотерапии (ПФТ) и электросудорожной терапии (ЭСТ) с использованием клинико-шкальной оценки и современных лабораторных аналитических технологий.

#### Материал и методы

Исследование проводили на базе отделения биологической терапии психически больных ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». Критериями включения в исследование являлись: возраст 20-55 лет; уровень образования — не менее 9 классов общеобразовательной школы; наличие терапевтической резистентности. Критериями исключения служили: наличие органического заболевания головного мозга; злоупотребления психоактивными веществами или зависимости; острого или обострения хронического соматического заболевания. Обследованы 34 пациента, в том числе 20 мужчин, получавших стационарное лечение, с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10) в возрасте  $31,6 \pm 9,4$  года. Возраст начала заболевания —  $24,4 \pm 7,7$  года. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет ( $8,1 \pm 6,4$  года). Число пациентов с высшим и средним специальным образованием было одинаковым (по 14 пациентов, 41,1%). Работали 17,6% пациентов.

В курсе ПФТ преобладало использование комбинаций антипсихотиков обоих поколений (85,3% случаев), монотерапию получали 14,7% больных. Среди антипсихотиков первой генерации преобладал галоперидол (в дозе 10-30 мг/сутки), среди антипсихотиков второй генерации — азалептин (50-300 мг/сутки), рисперидон (4-6 мг/сутки), палиперидон (6-9 мг/сутки). У 88,2% пациентов для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов применялся тригексифенидил (2-12 мг/сутки).

Процедуру ЭСТ проводили по современной модифицированной методике. Большинству пациентов было проведено 10 процедур ЭСТ.

В исследовании применялся метод клинико-шкальной оценки с использованием PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Для оценки когнитивных особенностей пациентов использованы тесты «Комплексная фигура» Рея-Остеррита, «Шифровка» и цифровая корректурная проба в модификации Л.И. Вассермана.

Забор венозной крови для получения сыворотки у терапевтически резистентных пациентов проводили в трех временных точках: перед началом процедур ЭСТ и через 24 часа после третьей и шестой процедур, поскольку было показано, что максимальное повышение маркеров повреждения головного мозга следует ожидать в первые сутки после травмы или другого воздействия [6], а концентрация NSE в период 12-24 часа после нее коррелирует с исходом заболевания [8].

Определение концентрации NSE и протеина S100B проводили с использованием автоматического иммунохимического анализатора «ElecSys 2010» фирмы «Roche», Швейцария. В работе анализатора используется метод электрохемилюминисценции, реагенты содержат моноклональные антитела против определяемых в сыворотке белков. Метод является одним из наиболее чувствительных и точных из существующих лабораторных методик, хорошо стандартизован. Коэффициент вариации указанных тестов составлял не более 7%. Для тестирования использовали образцы сыворотки крови, которые хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  не более 6 месяцев.

Статистические методы исследования: программа Microsoft Excel 2007, пакет статистических программ SPSS, версия 20.0.

#### Результаты и их обсуждение

Как следует из табл. 1, редукция позитивной симптоматики составила 33,5%. Выраженность негативной симптоматики снизилась на 25,9%, а общих психопатологических симптомов — на 28,8%. Все эти показатели и суммарный заключительный балл статистически значимо различались до и после лечения ( $p < 0,0001$ ). Терапевтический ответ в виде 20% динамики по PANSS был достигнут у 85,3% пациентов. В среднем, динамика психопатологической симптоматики составила 29,1%.

При анализе клинико-анамнестических взаимосвязей было выявлено, что у пациентов с большей длительностью заболевания уровень общепсихопатологической симптоматики обнаружил большую терапевтическую динамику ( $r = 0,493$ ,  $p = 0,020$ ).

В результате исследования было выявлено снижение объема кратковременной зрительно-моторной памяти до  $32,7 \pm 14,3$  Т-баллов при среднем значении для здоровых 50 Т-баллов. Кратковременная память была снижена у 64,7% пациентов, преимущественно за счет снижения воспроизведения образующих элементов и кластеров до

27,2±35,3 и 21,1±31,7 Т-баллов. Долговременная зрительно-моторная память была ниже нормы у 70,1% пациентов (27,2±16,6 Т-баллов). У 55,9% пациентов было выявлено снижение исполнительских функций. У 10 (29,4%) больных значительно страдала аккуратность при копировании фигуры (8 и менее Т-баллов при норме от 40 Т-баллов). Значимые конфабуляторные дополнения, свидетельствующие о парамнестических расстройствах, присутствовали у 29,4% больных в задаче немедленного воспроизведения и у 32,4% пациентов в задаче отставленного воспоминания. Характерны снижение темпа работоспособности, активного внимания, зрительно-моторной координации, скорости формирования новых навыков (к примеру, по результатам «Шифровки» — 30,4±9,7 баллов при норме от 52 баллов). У большинства больных было выявлено снижение слухоречевой, рабочей памяти, речевой беглости и скорости обработки информации в тяжелой степени. Моторные навыки снижены у 58%, а проблемно-решающее поведение — у трети больных.

Определение концентраций нейромаркеров в крови в группе ЭСТ в динамике (до, после 3 и 6 процедур) выявило, что только у 6 пациентов (17,65%) и только однократно в разных вре-

менных точках было обнаружено повышение NSE выше нормы (максимальное — до 29,18 нг/мг), что не позволяет связать этот факт с влиянием ЭСТ. Эти результаты согласуются с данными о безопасности ЭСТ с точки зрения целостности клеток [12,15]. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют об отсутствии значимого изменения концентрации протеина S100B в крови в ходе противорезистентной терапии как после трех, так и после 6 процедур ЭСТ.

Не выявлено значимых различий между концентрацией протеина S100B у пациентов, соответствовавших критериям первого эпизода (39±18 нг/л), и у больных на этапе хронической шизофрении (44±21 нг/л). Установлены статистически значимые различия между концентрацией S100B у женщин и мужчин (60±18 и 43±23 нг/л, соответственно,  $p=0,029$ ), что согласуется с данными иностранной литературы [10]. Анализ взаимосвязей биохимических маркеров с клиническими характеристиками и нейропсихологическими параметрами позволил выявить, что в группе терапевтически резистентных больных шизофренией конструктивный праксис был менее сохранным у пациентов с более высокими концентрациями NSE в крови ( $r=-0,376$ ,  $p=0,041$ ), что позволяет

**Таблица 1. Характеристика психического состояния исследованных больных в динамике лечения**

Показатель PANSS	Выраженность (баллы)	
	Исходно	После окончания терапии
Позитивные симптомы	25,4±5,1	16,9±4,3
Негативные симптомы	28,2±6,1	20,9±3,3
Общие психопатологические симптомы	56,6±9,3	40,3±6,7
Депрессия	14,1±5,3	8,5±3,8
Дезорганизация мышления	14,8±3,3	9,6±2,2
Заключительный балл	110,2±15,3	78,1±12,1

**Таблица 2. Динамика концентраций NSE и S100B в сыворотке пациентов исходно и после 3 и 6 процедур ЭСТ.**

	NSE (нг/мг)			S100 (нг/л)		
	До ЭСТ	После 3 процедуры	После 6 процедуры	До ЭСТ	После 3 процедуры	После 6 процедуры
M±m	9,63±4,40	8,79±4,89	9,04±4,36	50±22	50±39	44±21
Минимум	4,42	3,83	3,34	20	18	20
Максимум	24,76	26,55	29,18	130	254	120

**Таблица 3. Динамика нейромаркеров в процессе комбинированной терапии**

Характеристика изменений концентрации нейромаркеров	Число больных			
	NSE		S100	
	После 3 сеанса ЭСТ	После 6 сеанса ЭСТ	После 3 сеанса ЭСТ	После 6 сеанса ЭСТ
Не изменилась (7%)	4 (11,7%)	7 (20,6%)	6 (17,7%)	13 (38,2%)
Понижилась более чем на 7%	18 (52,9%)	16 (47,1%)	16 (47,1%)	14 (41,2%)
Понижилась более чем на 50%	2 (5,9%)	4 (11,7%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
Повысилась более чем на 7%	12 (35,3%)	11 (32,4%)	12 (35,3%)	7 (20,6%)
Повысилась более чем на 50%	2 (5,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)

предположить чувствительность этой когнитивной функции к повреждению мембран нейронов. Отсутствие взаимосвязи показателя конструктивного праксиса с концентрацией S100 свидетельствует о преимущественной заинтересованности нейронов, а не астро- или олигодендроцитов. Обнаружена тенденция к повышению уровня S100 в крови с увеличением длительности заболевания ( $r=0,372$ ,  $p=0,062$ ). Полученные лабораторные данные позволяют сделать заключение об отсутствии у обследованных больных признаков грубого повреждения нервных клеток. Возможно, нейродегенеративный процесс и развитие нейрокогнитивных нарушений при шизофрении связан с другими патофизиологическими механизмами.

Несмотря на статистически значимое увеличение концентрации протеина S100B у пациентов с приступом шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых людей, показатели не достигли уровня, характерного для травматического поражения головного мозга [19]. Вероятно, при шизофрении имеют место нарушения нейропластических механизмов, в частности, роста дендритов и образования синапсов, но не непосредственная дегенерация нейронов и глиальных

клеток. В то же время, повышение уровня белка S100B при неврологической патологии и психических расстройствах различного генеза позволяет предположить общность патогенетических звеньев на определенных этапах течения различных заболеваний. Сохранение высокой концентрации белка S100B после купирования острого состояния было ассоциировано с персистирующими негативной симптоматикой и когнитивными нарушениями, в то время как значимых корреляций с выраженностью продуктивной симптоматики не наблюдалось. Взаимосвязи повышения концентраций нейромаркеров с проводимой терапией, как и в работах, изучавших воздействия ЭСТ, не обнаружено [7]. В отличие от данных литературы [5], в нашем исследовании у пациентов с более высоким уровнем NSE в крови конструктивный праксис менее сохранен.

Выводы: в целом, результаты свидетельствуют о достаточно высокой безопасности сочетанной лекарственной и электросудорожной терапии у больных шизофренией. Найдены взаимосвязи между биологическими (уровни биомаркеров в сыворотке крови) и клиническими показателями, а также характеристикой когнитивного функционирования больных в процессе лечения.

#### Литература

1. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: Социально-политическая мысль. — 2012. — С. 102-117.
2. Оленева Е.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофрении: Дис. ... канд.мед. наук. — Москва. — 2010.
3. Петрова Н.Н., Воинкова Е.Е., Дорофейкова М.В. Динамика и роль маркеров повреждения головного мозга в шизофреническом процессе. — Российский Психиатрический Журнал. — 2014. — №1. — С. 43-49.
4. Adami C., Sorci G., Blasi E., Agneletti A.L., Bistoni F., Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. — *Glia*. — 2001. — № 33. — P. 131-142. doi:http://dx.doi.org/10.1002/1098-1136(200102)33:2<131::aid-glia1012>3.3.co; 2-4
5. Agelink M., Andrich J., Postert T., Wurzinger U., Zeit T., Klotz P., Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. — *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2001. — № 71. — P. 394-396. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.3.394
6. Berger R.P., Bazaco M.C., Wagner A.K., Kochanek P.M., Fabio A. Trajectory Analysis of Serum Biomarker Concentrations Facilitates Outcome Prediction after Pediatric Traumatic and Hypoxic Brain Injury. — *Developmental Neuroscience*. — 2011. — № 32. — P. 396-405. doi: http://dx.doi.org/10.1159/000316803
7. Berrouschot J., Rolle K., Kühn H.J., Schneider D. Serum neuron-specific enolase level do not increase after electroconvulsive therapy. — *J Neurol Sci*. — 1997. — № 150. — P. 173-176. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00086-5.
8. Cheng F., Yuan Q., Yang J., Wang W., Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. — *Ai J*, ed. PLoS ONE. — 2014. — № 9. — e106680. doi:10.1371/journal.pone.0106680
9. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. — *Schizophr. Res.* — 2000. — №43. — P.91-95. doi:10.1016/s0920-9964(99)00146-2.
10. Gazzolo D., Michetti F., Bruschetini M., Marchese N., Lituania M. et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. — *Clin Chem*. — 2003. — № 49. — P. 967-970. doi:10.1373/49.6.967.
11. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. — *Front. Biosci*. — 2002. — № 7. — P. 356-1368. doi:http://dx.doi.org/10.2741/heizmann.
12. Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. — *J Neural Transm*. — 2014. — № 121. — P. 1411-5. doi:10.1007/s00702-014-1228-9.
13. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for

- neurons and neuroendocrine cells. — *Ann. Rev. Neurosci.* — 1987. — № 10. — P. 269–295.
14. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — №99. — P. 4037–4042. doi:10.1073/pnas.052020999
  15. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. — *Psychiatry Res.* — 2010. — № 177. — P. 97–100. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.027
  16. Rothermundt M., Falkai P., Ponath G. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. — *Mol Psychiatry.* — 2004. — №9. — P. 897–899. doi:10.1055/s-2005-918821
  17. Steiner J., Schroeter M.L., Schiltz K., Bernstein H.G., Müller U.J., Richter-Landsberg C., Müller W.E., Walter M., Gos T., Bogerts B., Keilhoff G. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. — *Neuroscience.* — 2010. — № 167. — P. 1025–31. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.010
  18. Streitbürger D-P, Arelin K., Kratzsch J., Thiery J., Steiner J., Villringer A., Schroeter M.L. Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain — A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study. — *PLoS ONE.* — 2012. — №7(8). — P. e43284. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043284
  19. Waterloo K., Ingebrigtsen T., Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum of protein S-100 after minor head injury. — *Acta Neurochir.* — 1997. — № 139. — P. 26–32.

## References

1. Mosolov S.N. *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike).* — Moscow: Sotsial'no-politicheskaya mysl'. — 2012. — P. 102–117.
2. Oleneva E.V. *Kombinirovannoe primeneniye EST i atipichnykh antipsikhotikov dibenzo-diazepinovogo ryada pri terapevticheskii re-zistentnoi shizofrenii [dissertation].* — Moscow. — 2010.
3. Petrova N.N., Voinkova E.E., Dorofeikova M.V. Dinamika i rol' markerov povrezhdeniya golovnogo mozga v shizofrenicheskom protsesse. — *Rossiiskii Psikhiatricheskii Zhurnal.* — 2014. — № 1. — P. 43–49.
4. Adami C., Sorci G., Blasi E., Agneletti A.L., Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. — *Glia.* — 2001. — № 33. — P. 131–142. doi:http://dx.doi.org/10.1002/1098-1136(200102)33:2<131::aid-glia1012>3.3.co;2-4
5. Agelink M., Andrich J., Postert T., Wurzinger U., Zeit T., Klotz P., Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. — *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 2001. — № 71. — P. 394–396. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.3.394
6. Berger R.P., Bazaco M.C., Wagner A.K., Kochanek P.M., Fabio A. Trajectory Analysis of Serum Biomarker Concentrations Facilitates Outcome Prediction after Pediatric Traumatic and Hypoxic Brain Injury. — *Developmental Neuroscience.* — 2011. — № 32. — P. 396–405. doi: http://dx.doi.org/10.1159/000316803
7. Berrouschot J., Rolle K., Kühn H.J., Schneider D. Serum neuron-specific enolase level do not increase after electroconvulsive therapy. — *J Neurol Sci.* — 1997. — № 150. — P. 173–6. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00086-5
8. Cheng F., Yuan Q., Yang J., Wang W., Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. — *Ai J, ed. PLoS ONE.* — 2014. — № 9(9). — e106680. doi:10.1371/journal.pone.0106680
9. Gattaz W.F., Lara D.R., Elkis H, Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. — *Schizophr. Res.* — 2000. — №43. — P.91–95. doi:10.1016/s0920-9964(99)00146-2
10. Gazzolo D., Michetti F, Bruschetini M., Marchese N., Lituanian M. et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. — *Clin Chem.* — 2003. — № 49. — P. 967–970. doi:10.1373/49.6.967
11. Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology. — *Front. Biosci.* — 2002. — № 7. — P. 1356–1368. doi:http://dx.doi.org/10.2741/heizmann
12. Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. — *J Neural Transm.* — 2014. — № 121(11). — P. 1411–5. doi:10.1007/s00702-014-1228-9
13. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. — *Ann. Rev. Neurosci.* — 1987. — № 10. — P. 269–295.
14. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — №99. — P. 4037–4042. doi:10.1073/pnas.052020999
15. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. — *Psychiatry Res.* — 2010. — № 177. — P. 97–100. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.027
16. Rothermundt M., Falkai P., Ponath G. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. — *Mol Psychiatry.* — 2004. — № 9. — P. 897–899. doi:10.1055/s-2005-918821

17. Steiner J., Schroeter M.L., Schiltz K., Bernstein H.G., Müller U.J., Richter-Landsberg C., Müller W.E., Walter M., Gos T., Bogerts B., Keilhoff G. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. — *Neuroscience*. — 2010. — № 167. — P. 1025-31. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.010>
18. Streitbürger D.-P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery J., Steiner J., Villringer A., Schroeter M.L. Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain—A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study. - *PLoS ONE*. — 2012. — № 7. — P. e43284. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043284>.
19. Waterloo K., Ingebrigtsen T., Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum of protein S-100 after minor head injury. — *Acta Neurochir.* — 1997. — № 139. — P. 26–32.

## Сведения об авторах

**Зубов Дмитрий Сергеевич** — аспирант, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [Dzubov@yandex.ru](mailto:Dzubov@yandex.ru).

**Дорофейкова Мария Владимировна** — младший научный сотрудник, отделение гериатрической психиатрии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: [mvdorofeykova@mail.ru](mailto:mvdorofeykova@mail.ru).

**Петрова Наталия Николаевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru).

**Дорофейков Владимир Владимирович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта. E-mail: [vdorofeykov@yandex.ru](mailto:vdorofeykov@yandex.ru).

**Иванов Михаил Владимирович** — д.м.н., профессор, руководитель отделения № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: [Mikhailivanov@bekhterev.ru](mailto:Mikhailivanov@bekhterev.ru).

## Клинические формы невротических развитий личности в городской популяции по данным клинико-эпидемиологического исследования

Сарсембаев К.Т.<sup>1</sup>, Алтынбеков К.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан,

<sup>2</sup> Городской Центр психического здоровья г. Алматы, Казахстан

**Резюме.** Проведено клинико-эпидемиологическое обследование городской популяции больных невротическими расстройствами, которые были катamnестически прослежены на протяжении 15 лет. Всего были обследованы 497 больных с невротическими расстройствами (116 мужчин и 381 женщина). В работе использовались клинический, эпидемиологический, статистический методы исследования. Приводимые результаты исследования статистически достоверны.

Катamnестическое исследование выявило варианты исходов невротических расстройств в зависимости от типа течения заболевания. Интенсивный показатель невротических развитий личности для городской популяции составил 0,5 на 1000 населения старше 16 лет.

Анализировалась значимость синдрома в дебюте невротических расстройств, для формирования невротического развития личности.

**Ключевые слова:** эпидемиологическое исследование, катamnез, динамика невротического развития личности, синдром дебюта невротических расстройств, варианты исхода невротических расстройств.

### Prognostic factors of clinical dynamics of neurotic disorders outcomes in urban population based on epidemiological study

Sarsembayev K.T.<sup>1</sup>, Altynbekov K.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (Kazakhstan)

<sup>2</sup> Chief of Almaty City Mental Health Center (Kazakhstan).

**Summary.** The clinical-epidemiological study was carried on patients of urban population with neurotic disorders who were traced to the prospective follow-up for 15 years. 497 patients with neurotic disorders (116 men and 381 women) have been surveyed. The clinical, epidemiological and statistical methods of study have been used. The results of the study are statistically reliable.

Catamnestic research has revealed options for outcomes of neurotic disorders depending on flow type of disease. Intensive index of neurotic personality development for the urban population was 0.5 per 1 000 population older than 16 years.

The significance of debut syndrome of neurotic disorders was analysed for the formation of neurotic personality development.

**Key words:** epidemiological study, catamnestic, dynamics of neurotic personality development, debut syndrome of neurotic disorders, outcomes options of neurotic disorders.

Имеющиеся в настоящее время данные различных авторов, свидетельствуют о том, что при длительном сохранении психотравмирующих ситуаций и наличии предрасполагающих факторов невротические расстройства могут трансформироваться в невротическое развитие личности. Критериями отграничения невротического развития личности от затяжных невротических расстройств является полиморфность симптоматики с последующей сменой эмоциональных, ситуационно обусловленных нарушений устойчивыми личностными особенностями [2, 3].

**Цель исследования.** Изучение исходов невротических расстройств при регрессирующем и прогрессирующем типах течения заболевания.

#### Материал исследования

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование городской популяции больных с невротическими расстройствами состоявших на

учете в психиатрическом диспансере. Обследовано 497 больных с невротическими расстройствами. Из них мужчин — 116 (23,3%) и женщин — 381 (76,7%). Срок катamnестического прослеживания составил 15 лет.

#### Методы исследования

В работе использовались клинический, катamnестический, эпидемиологический, статистический методы исследования. Приводимые результаты исследования статистически достоверны.

Клиническая квалификация психического состояния больных проводилась в соответствии с методическими материалами «Основные формы и синдромы для унифицированной клинической оценки состояния больных невротическими» [1] и «Указания по заполнению карты эпидемиологического обследования с глоссарием клинических терминов» [4].

## Результаты

К невротическим развитиям личности относились случаи постепенной, последовательной замены невротической симптоматики выраженными личностными чертами, носившими устойчивый, постоянный характер. Длительность формирования невротических развитий личности колебалась от 5 до 7 лет. В состав невротического развития личности входили синдромы, аналогичные структуре невроза (астенический, истерический, фобический, депрессивный).

Клиническая картина невротического развития личности отличалась от собственно невротических расстройств, прежде всего, видоизменением симптоматики: симптомы вегетативных, аффективных, двигательных нарушений теряли насыщенность проявлений. Собственная невротическая симптоматика начинала проявляться в тесной взаимосвязи с личностью больного, отмечалась повышенная утомляемость, трудности в сосредоточении, неустойчивость социальных интересов, в ряде случаев сопровождавшаяся общим снижением эмоциональной лабильности с последующим формированием эмоциональной ригидности.

Устойчивое изменение личности пациента в значительной мере меняло характер поведения и социальную адаптацию. Как правило, пациенты самостоятельно не связывали собственно личностные изменения с имевшими место ранее невротическими эпизодами, больше фиксируясь на перенесенных или хронических соматических заболеваниях. В конечном итоге все эти обстоятельства приводили к тому, что большинство пациентов с невротическими развитиями личности обращались за медицинской помощью в соматические стационары, часто оказываясь «вне поля зрения» врачей-психиатров.

Результаты катамнестического прослеживания динамики невротических расстройств выявили, что у пациентов с регрессирующим типом течения невротических нарушений практически не фиксировались невротические развития личности. В отдельных случаях отмечались определенные элементы изменения личности пациентов, но видоизменения личностных характеристик не достигали клинической выраженности.

У больных с прогрессивным типом течения невротических расстройств общее количество выявленных невротических развитий личности составило 102 чел. (20,5% от всей обследованной популяции больных). Интенсивный показатель невротических развитий личности для городской популяции составил 0,5 на 1000 населения старше 16 лет.

Клинические формы невротических развитий личности были представлены у больных следующими типами: истерическое у 35 больных (34,3%), ипохондрическое у 27 больных (26,5%), астеническое у 18 больных (17,6%), обсессивное у 13 больных (12,8%), эксплозивное у 9 больных (8,8%) (от всех больных с невротическими развитиями личности).

*Истерическое развитие личности* характеризовалось устойчивыми чертами демонстративности, сравнительно быстрым проявлением истерических реакций в психотравмирующих ситуациях любой интенсивности, а иногда при наличии одной только возможности возникновения такой ситуации. В клинической картине истерического развития личности доминировали соматоформные проявления — алгические, прежде всего, кардиалгические. Больные предъявляли множество соматических жалоб, интенсивность которых не соответствовала реальному физическому состоянию пациентов. Абсолютное большинство больных с истерическим развитием личности систематически проходило курсы терапии в различных лечебных учреждениях общесоматического профиля, негативно относясь к консультированию и лечению в психиатрических диспансерах и стационарах.

*Астенический тип невротического развития личности* характеризовался устойчивыми проявлениями общей астенизации пациентов, с относительным доминированием жалоб соматического характера. Больные, как правило, стремились консультироваться и наблюдаться в терапевтических и неврологических медицинских учреждениях, в ряде случаев изменяли профиль производственной деятельности. Пациенты, как правило, настаивали на курсах общеукрепляющей терапии. Больные связывали свое состояние с имевшими место ранее невротическими расстройствами, трактуя последние, как возможные предшественники или последствия соматических заболеваний.

*Эксплозивное невротическое развитие личности* больных характеризовалось регулярно возникавшими выраженными аффективными реакциями гетероагрессивного типа. Пациенты отмечали частые эмоциональные колебания настроения, состояния «неконтролируемых действий» в случаях психотравмирующих ситуаций. Больные, как правило, рассматривали собственные аффективные реакции как последствия имевших место психических (и физических) травм, «негативного отношения» окружающих, практически не считая себя больными. Однако, такие пациенты охотно обращались к врачам невропатологам, в меньшей степени к терапевтам и другим специалистам с целью «общего укрепления здоровья».

*Ипохондрическое невротическое развитие личности* характеризовалось устойчивыми тревожными переживаниями больных за состояние собственного здоровья, прежде всего соматического. У больных отмечалось постоянное стремление к консультированию и обследованию в различных терапевтических и неврологических стационарах. В ряде случаев больные охотно проходили курсы нетрадиционной терапии, после чего, как правило, возвращались в обычные городские стационары. Несмотря на положительные результаты проведенных клинических обследований, больные стремились к их повторе-

нию и прохождению дублирующих консультаций у различных специалистов. Кроме того, у ряда пациентов отмечалось стремление к разработке собственных лечебных схем и применяемых методов самолечения. Все, без исключения, пациенты с ипохондрическим невротическим развитием личности находились, в основном, под наблюдением врачей — терапевтов и не менее одного раза в год госпитализировались в соматические стационары. Отношение к обследованию у врачей- психиатров, в ряде случаев, носило негативный характер. Тем не менее, данные больные охотно консультировались у психиатров, рассматривая их рекомендации как часть необходимого общего комплекса лечения своих «трудно излечимых» заболеваний.

*Обсессивное невротическое развитие личности* характеризовалось повышенной тревожностью и остороженностью больных, а также их постоянным стремлением снизить любую физическую или психологическую нагрузку. Пациенты достаточно часто меняли место работы в поисках «спокойной ритмичной трудовой деятельности». Больные предъявляли жалобы на «трудности правильного выбора в жизни», «непосильной производственной нагрузки». У них соматические жалобы встречались реже, по сравнению с предыдущими типами невротических развитий. В случаях наличия соматических жалоб их специфика определялась особенностями психотравмирующей ситуации, чаще всего наличия тяжелых заболеваний у родственников или членов семьи. Больные не стремились к специализированным консультациям и лечению у врачей-психиатров. В то же время, в случаях осмотров психиатра и назначения терапии, они весьма скрупулезно выполняли предписанное лечение, а в последующем самостоятельно обращались в психиатрический диспансер в случаях ухудшения своего самочувствия. В целом, больные с обсессивным невротическим развитием личности чаще обращались к врачам-психиатрам, чем пациенты с другими типами невротических развитий личности.

Общей особенностью клинической картины выявленных невротических развитий личности, при сохранении структуры личностного акцента, было большее или меньшее проявление депрессивной симптоматики, отмечавшейся, практически у всех больных с невротическими развитиями личности. На отдаленных этапах катамнестического проследования в большинстве случаев у пациентов с невротическими развитиями личности фиксировались ипохондрические симптомы, достигавшие максимальной выраженности у больных с ипохондрическим невротическим развитием личности.

В целом, абсолютное большинство больных с невротическими развитиями личности систематически госпитализировались в терапевтические и неврологические стационары, где проходили кур-

совое лечение по поводу отдельных хронических соматических заболеваний (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени). В тех случаях, когда у больных с невротическими развитиями личности действительно выявлялись соматические заболевания (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени), пациенты регулярно госпитализировались в соматические стационары, даже в тех случаях, когда заболевания были вне обострения и стремились максимально продлить свое пребывание в лечебных учреждениях, вне зависимости от состояния своего самочувствия.

При анализе значимости синдрома в дебюте невротических расстройств, для формирования личностного развития, отмечалось, что в абсолютном большинстве случаев обсессивному типу невротического развития личности соответствовал фобический синдром. Практически, при прослеживании динамики фобического синдрома, от начала заболевания к формированию невротического развития личности, отмечалось сохранение структуры и усиление симптомов самого синдрома, при относительном снижении эмоциональной насыщенности переживаний больных с одновременным усилением и усложнением ритуальных действий и поведения пациентов.

В динамике формирования истерического, астенического невротических развитий личности отмечалось относительное сохранение общей структуры начального синдрома с одновременным развитием полиморфной картины нарушений и возникновением полиморфных состояний, включавших в себя как элементы истерических, так и астенических личностных черт.

Депрессивный синдром, в абсолютном большинстве случаев, трансформировался в различные виды невротических развитий личности (истерическое, обсессивное, эксплозивное). На начальных этапах формирования невротического развития личности у пациентов отмечались проявления депрессивного аффекта. В последующем, на этапе формирования типов невротических развитий личности, происходило замещение аффективных переживаний ипохондрическими.

**Выводы.** Таким образом, динамика формирования невротического развития личности может быть как детерминированной начальным невротическим синдромом, так и носить поливариантный характер, в меньшей степени завися от особенностей начального невротического синдрома.

Однако, в ряде случаев, структурные особенности манифестного синдрома, в той или иной степени, все же наблюдаются на конечном этапе формирования невротического развития личности.

## Литература

1. Глоссарий. Основные формы и синдромы для унифицированной клинической оценки состояния больных невротозами: методическое письмо/ МЗ РФ; управление по внедрению новых лекарственных средств и мед. техники; сост.: Б.Д. Карвасарский, Ю.Я. Тупицын. — М. — 1974. — 42 с.
2. Лакосина Н.Д. О критериях невротического развития//Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1968. — № 6. — С. 880-885.
3. Лакосина Н.Д. Клинические варианты невротического развития. — М.: Медицина. — 1970. — 222 с.
4. Либерман Ю.И., Шмаонова Л.М., Левит В.Г. Указания по заполнению карты эпидемиологического обследования с глоссарием клинических терминов / Акад. мед. наук СССР. Ин-т психиатрии. — М. — 1973. — 61 с.

## References

1. Glossarij. Osnovnye formy i sindromy dlja unificirovannoj klinicheskoj ocenki sostojanija bol'nyh nevrozami: metodicheskoe pis'mo/ MZ RF; upravlenie po vnedreniju novyh lekarstvennyh sredstv i med. tehniki; sost.: B.D. Karvasarskij, Ju.Ja. Tupicyn. — M. — 1974. — 42 p.
2. Lakosina N.D. O kriterijah nevroticheskogo razvitija//Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova. — 1968. — № 6. — P.880-885.
3. Lakosina N.D. Klinicheskie varianty nevroticheskogo razvitija. — M.: Medicina. — 1970. — 222 p.
4. Liberman Ju.I., Shmaonova L.M., Levit V.G. Ukazaniya po zapolneniju karty jepidemiologicheskogo obsledovanija s glossariem klinicheskikh terminov / Akad. med. nauk SSSR. In-t psihiatrii. — M. — 1973. — 61 p.

## Сведения об авторах

**Сарсембаев Кайратбек Талгатбекович** — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан. E-mail: kairatbek60@gmail.com

**Алтынбеков Куаныш Сагатович** — к. м. н., главный врач городского центра психического здоровья г.Алматы, Казахстан. E-mail: kuanysh\_altyn@mail.ru

## Характеристика этнических и возрастно-половых особенностей психосоматических расстройств у школьников Сибири

Эверт Л.С.<sup>1,3</sup>, Гришкевич Н.Ю.<sup>2</sup>, Бахшиева С.А.<sup>2</sup>, Зайцева О.И.<sup>1,2</sup>,  
Потупчик Т.В.<sup>2</sup>, Паничева Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск,

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ,

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» Министерства образования и науки РФ, г. Абакан

**Резюме.** С целью выявления этнических и возрастно-половых особенностей психосоматических расстройств у школьников, проживающих в южных (г. Абакан) и центральных (г. Красноярск) регионах Сибири, обследовано 1564 учащихся 12-17 лет (мальчиков и девочек), из них 331 человек хакасской и 1233 — русской национальности. Сравнительный анализ показателей, полученных методом анкетирования, проведен по возрасту, полу и этнической принадлежности.

Установлено, что синкопальные состояния, астенический синдром и панические расстройства значительно чаще встречаются у русских школьников в сравнении с хакасскими. При этом, все виды психосоматических расстройств чаще регистрируются у русских девочек, чем хакасских; у мальчиков значимых различий в зависимости от этнической принадлежности не выявлено. Среди школьников русской национальности все клинические варианты психосоматических нарушений значительно чаще встречались у девочек, чем у мальчиков, и чаще в старшей возрастной группе (15-17 лет), чем в младшей (12-14 лет). Проявления панических атак в анамнезе у 3/4 обследованных ассоциировались с наличием синдрома вегетативной дисфункции, и чаще — симпатикотонического типа.

**Ключевые слова:** школьники, психосоматические расстройства, астенический синдром, синкопальные состояния, панические атаки.

### Characteristics of ethnic and age-sexual features of psychosomatic disorders in schoolchildren siberia

Evert L.S.<sup>1,3</sup>, Grishkevich N.Y.<sup>2</sup>, Bahshieva S.A.<sup>2</sup>, Zaytseva O.I.<sup>1,2</sup>,  
Potupchik T.V.<sup>2</sup>, Panicheva E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal state budgetary scientific institution «Scientific Research Institute of Medical Problems of the North»,  
Krasnoyarsk;

<sup>2</sup> State budget educational institution of higher education «Krasnoyarsk State Medical University,  
prof. VF Voyno-Yasenetsky «Health Ministry;

<sup>3</sup> „Khakassia State University. NF Katanov“ of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation,  
Abakan

**Summary.** In order to identify the ethnic and age and sex characteristics of psychosomatic disorders in schoolchildren living in the southern (Abakan) and central (Krasnoyarsk) Siberian regions, surveyed 1564 students aged 12-17 (boys and girls), of which 331 Khakass people and 1233 — Russian nationality. Comparative analysis of the figures obtained by the survey, carried out by age, gender and ethnicity. It was established that syncope, asthenic syndrome and panic disorder is much more common in Russian students compared to the Khakas.

At the same time, all kinds of psychosomatic disorders are recorded more often in Russian girls than Khakass; boys no significant differences according to ethnicity have been identified. Among the pupils of Russian nationality all clinical variants of psychosomatic disorders were significantly more common in girls than in boys, and usually in the older age group (15-17 years) than in younger (12-14 years). The manifestations of panic attacks in the past history of 3/4 of the surveyed were associated with the presence of autonomic dysfunction syndrome, and more — sympathicotonic type.

**Key words:** students, psychosomatic disorders, asthenic syndrome, syncope, panic attacks.

**П**сихосоматические расстройства (синдромы) — группа болезненных состояний, обусловленных взаимодействием психических и физиологических факторов, в последнее время являются важной медико-социальной проблемой [1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 13]. Разные авто-

ры дают различные определения данной патологии. По мнению С.Ю. Терещенко (2015), психосоматическими можно считать заболевания, при которых: 1) отсутствуют доказанные органические (анатомические), метаболические, воспалительные или травматические изменения, кото-

рые являются причиной появления симптомов; 2) доказанной является большая частота психологических проблем и/или пограничных психических расстройств (генерализованного тревожного расстройства, депрессивного расстройства и др.); 3) доказанной является эффективность техник когнитивно-поведенческой психотерапии и/или психотропной фармакотерапии [26].

Психосоматические расстройства у детей и подростков являются одними из самых частых неинфекционных причин обращения к врачу педиатру. Наиболее частыми поводами обращения за медицинской помощью служат жалобы на болевые ощущения в области головы, живота, позвоночника, а также явления астенического синдрома (АС), синкопальных состояний (СС), панических расстройств (ПР). В большинстве случаев предъявляемые жалобы имеют функциональный характер и не обусловлены органическими или воспалительными процессами в органах и тканях организма ребенка [13, 19, 24, 27].

Детский организм высокочувствителен к влиянию факторов внешней среды. В условиях резко возрастающего влияния стрессовых воздействий на детей школьного возраста с одновременным снижением их адаптационных возможностей, изменяющейся системы общего среднего образования наблюдается тенденция к широкому распространению и постоянному росту психосоматических расстройств [13, 14], что в дальнейшем может привести к серьезным последствиям во взрослой жизни: трудностям социальной адаптации, асоциальному поведению и преступности. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что профилактические и коррекционные мероприятия в детском возрасте наиболее эффективны и своевременная диагностика психосоматических расстройств у детей и подростков позволит выявить не только сами нарушения у данной категории детей, но и своевременно скорректировать эти расстройства, предупредить их прогрессирование и трансформацию в хронические формы психосоматической патологии.

**Цель исследования:** выявить этнические и возрастно-половые особенности психосоматических расстройств у школьников, проживающих в южных и центральных регионах Сибири.

#### Материалы и методы

Объектом исследования были дети школьного возраста (мальчики и девочки) 12-17 лет, проживающие в южных (г. Абакан) и центральных (г. Красноярск) регионах Сибири. Всего обследовано 1564 школьника. Группы сравнения составили 331 школьник хакасской и 1233 — русской национальности. Сбор необходимой информации осуществлялся методом анкетирования. Для выявления и верификации клинических вариантов психосоматических расстройств (астенического синдрома, синкопальных состояний и панических расстройств) использовались критерии, представленные С.Ю. Терещенко с соавт. в описании ме-

дицинской технологии по оценке психосоматического статуса у детей и подростков [26] после предварительной оценки (в баллах) диагностически значимых для АС и ПР признаков. Для АС максимальное количество баллов составляло 21, при сумме баллов < 10 диагноз АС исключался, при сумме баллов  $\geq 10$  выставлялся диагноз АС. При оценке наличия или отсутствия ПР максимальная сумма баллов составляла 13, при ее величине < 4 — диагноз ПР исключался, при величине суммы баллов  $\geq 4$  делалось заключение о наличии у обследуемого ПР.

Сравнительный анализ показателей проведен по возрасту (12-14 и 15-17 лет), полу (мальчики и девочки) и этнической принадлежности. Анкетный опрос проводился после получения письменного информированного согласия на участие в исследовании родителей детей младше 15 лет или самих школьников в возрасте старше 15 лет. Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с применением ППП «Statistica 6.0 for Windows». Результаты представлены в виде процентной доли. Для сравнения частот бинарного признака в двух не связанных группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

В структуру психосоматических расстройств у детей и подростков включены эпизоды пароксизмальных нарушений сознания — нейрогенные синкопальные (обморочные) состояния. Синкопальное состояние — это кратковременная потеря сознания и постурального тонуса с последующим полным их восстановлением, наступающая в результате транзиторной и диффузной мозговой гипоперфузии (ESC, 2009). Обмороки широко распространены в человеческой популяции, около 30-40% людей имеют синкопе на протяжении жизни. Наличие синкопальных состояний, особенно неоднократно повторяющихся, существенно осложняет жизнь больного, влияя на ее качество и вызывая оправданную тревогу, как у самого пациента, так и у его близких. При этом многими исследователями отмечается высокая распространенность обмороков среди детей и подростков [9,15].

Сравнительный анализ нейрогенных синкопальных и предсинкопальных состояний у обследованных нами школьников показал более частую встречаемость данных состояний в группе школьников русской национальности в сравнении с обследованными хакасской национальности — соответственно 20,9% и 11,7% ( $p=0,0002$ ). У девочек синкопе чаще встречались в группе русской (29,8%), чем хакасской (11,3%,  $p<0,0001$ ) национальности, у мальчиков частота встречаемости анализируемых показателей была сопоставимой (12,7 и 12,1%). Среди хакасских школьников значимых различий синкопальных состояний по полу не выявлено: 12,1% у мальчиков и 11,3% у девочек ( $p=0,8242$ ). В группе обследованных русской

национальности синкопе и предсинкопе значительно чаще регистрировались у девочек (29,8%) в сравнении с мальчиками (11,9%,  $p < 0,0001$ ). В зависимости от возраста различий частоты встречаемости синкопе и предсинкопе среди хакасских школьников не установлено: 11,1% в возрастной группе 12-14 лет и 10,0% — в возрастной группе 15-17 лет ( $p = 0,8846$ ). В то же время, среди школьников русской национальности частота встречаемости синкопальных и предсинкопальных состояний была значительно выше в старшей возрастной группе (23,3%) в сравнении с младшей (18,6%,  $p = 0,0456$ ).

Астенический синдром (АС) является одним из клинических вариантов психосоматических расстройств у детей и подростков. Это психопатологический синдром, характеризующийся состояниями общей слабости, чрезмерной истощаемости, раздражительности, нарушением внимания и памяти. Это состояние имеет множество различных названий: «американский невроз», «неврастения», «синдром хронической усталости». Но, пожалуй, наиболее точным является, все же, определение «астения» или «астенический синдром». В переводе с греческого, астения означать слабость, бессилие. И это самый типичный симптом данного заболевания. Ребенок постоянно чувствует усталость, слабость, обессиленность, разбитость, нередко на этом фоне развивается апатия, раздражительность и нервозность.

Астения — психопатологическое состояние, характеризующееся слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, гиперестезией, нарушениями сна. Астенические состояния — наиболее многочисленная группа функциональных нарушений, приводящих к нарушениям адаптации детей к школе, а порой, — и к срыву адаптационных механизмов [18]. Наиболее часто астенические состояния возникают как следствие органических нарушений ЦНС (церебрастенические состояния), вследствие соматических причин (соматическая астенизация) и под влиянием стрессовых факторов (психогенная астения, неврастения).

Существует множество различных причин, которые провоцируют развитие астенического синдрома [10, 21]. Астения часто развивается на фоне повышенной нагрузки на ребенка, постоянных новых требований, быстрого и насыщенного ритма жизни. Ребенок не успевает адаптироваться к ситуации, начинает думать, что поставленные задачи ему не под силу и, в конце концов, перестает предпринимать попытки к их разрешению. И в таком напряжении он пребывает неделю за неделей, что в результате приводит к психологической неустойчивости и физическому истощению [4, 23, 25].

Самыми типичными признаками АС являются бессилие и усталость, потеря интереса к окружающему, ребенка беспокоят головные боли, может появляться сухость во рту, повышенная потливость, чувствительность к атмосферным и климатическим изменениям, а также к внешним раздражителям: яркому свету, прикосновениям, резким запахам, громким звукам. Аппетит снижается, ин-

терес к жизни падает. Ребенок при астеническом синдроме испытывает недостаток положительных эмоций, он становится очень мнительным, обидчивым, плаксивым, стеснительным и нерешительным, расстраивается по любому поводу.

Для астенического синдрома характерны различные нарушения сна: постоянная сонливость днем, бессонница ночью, беспокойство во сне, ночные кошмары, трудность засыпания вечером и трудность пробуждения утром. Даже ночью ребенок не в состоянии отключиться от довлеющей над ним нагрузки, чтобы к завтрашнему дню отдохнуть и восстановиться, потому что сон по большей части поверхностный, некрепкий. Ребенок становится невнимательным, рассеянным, заторможенным, очень быстро устает, плохо запоминает, медленно реагирует — и успешность в школе заметно снижается. Может развиваться апатия и депрессия — сильно падает самооценка.

В тяжелых случаях этот синдром может достигать степени полной утраты работоспособности с явлениями адинамии, апатии и безволия, напоминающей депрессию и другие психические расстройства; иногда отмечаются непроизвольные наплывы посторонних мыслей, ярких образных воспоминаний либо представлений (образный ментизм). Как правило, это состояние развивается постепенно, исподволь, с нарастающей интенсивностью; иногда — остро после массивного психологического стресса [7].

Причины астенического синдрома многообразны: острые и хронические психические травмы; умственное переутомление в результате чрезмерных психических, в том числе — школьных нагрузок [22, 23, 25]; инфекционные заболевания и болезни внутренних органов; острые и хронические интоксикации (отравления); органические заболевания мозга и черепно-мозговые травмы, их остаточные явления, и другие. Несмотря на неспецифический характер астенического синдрома, его особенности и динамика нередко отражают его происхождение. Кроме того, этот синдром в различных пропорциях может сочетаться с другими синдромами: астено-невротическим, астено-депрессивным, астено-ипохондрическим и др.

Сравнение частоты встречаемости астенического синдрома у обследованных нами школьников выявило более частую встречаемость астении среди школьников русской национальности в сравнении с обследованными хакасской национальности — соответственно 7,9% и 4,2% ( $p = 0,0198$ ). У девочек проявления астении чаще встречались в группе русской (12,0%), чем хакасской (4,6%,  $p = 0,0052$ ) национальности, у мальчиков частота встречаемости анализируемого показателя была сопоставимой (4,2% и 3,8%). Среди хакасских школьников значимых различий частоты встречаемости астенических состояний по полу не выявлено: АС регистрировался у 3,8% мальчиков и 4,6% девочек ( $p = 0,7089$ ). В группе обследованных русской национальности астенический синдром значительно чаще регистрировался у девочек (12,0%) в сравнении с мальчиками

(4,2%,  $p < 0,0001$ ). В зависимости от возраста различий частоты встречаемости астенических состояний среди хакасских школьников не установлено, тогда как среди школьников русской национальности частота встречаемости астенического синдрома была значительно выше в старшей возрастной группе (11,0%) в сравнении с младшей (4,9%,  $p = 0,0001$ ).

Еще одним представителем психосоматических нарушений является паническое расстройство. Паническое расстройство – это пограничное психическое расстройство, характеризующееся спонтанным возникновением панических атак от нескольких раз в год до нескольких раз в день и ожиданием их возникновения. Основным клиническим проявлением панического расстройства являются панические атаки – приступы сильнейшей тревоги, сопровождающейся соматическими и когнитивными симптомами. Основными диагностическими признаками панических атак служат пароксизмальность возникновения, полисистемность вегетативных симптомов, наличие эмоциональных расстройств, выраженность которых может колебаться от ощущения «дискомфорта» до «паники» [3].

Панические расстройства (ПР) достаточно широко распространены в популяции: по данным эпидемиологических исследований панические атаки отмечаются у 1,5–4% населения [20], хотя панику хотя бы раз в жизни испытали 35,9–46% человеческой популяции [6]. Паническое расстройство имеют 6% лиц, обращающихся за первичной медицинской помощью [6]. Паническое расстройство обычно начинается в молодом возрасте, реже в детском и зрелом. Женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины. Заболевание имеет волнообразное течение, около половины больных в целом выздоравливают, остальные ведут относительно нормальную жизнь, несмотря на сохранение симптоматики и наличие рецидивов.

Паническая атака (ПА) представляет собой необъяснимый, мучительный для больного, приступ тяжелой тревоги, сопровождаемый страхом, в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. Панические атаки обычно продолжаются около 10 минут, но могут быть и кратковременными (около 1–5 минут), и длительными (до 30 мин), однако ощущение тревоги может сохраняться в течение 1 часа. Панические атаки могут отличаться по набору симптомов или быть однотипными. У части пациентов данные состояния наблюдаются регулярно – иногда ежедневно или еженедельно. Внешние симптомы панической атаки часто ведут к негативным социальным последствиям (например, смущениям, общественным порицаниям, социальной изоляции и т. д.). Тем не менее, у знающих об этом пациентов часто могут быть интенсивные панические атаки с очень малыми внешними проявлениями этого состояния.

Отечественные врачи долгое время использовали и используют сейчас термины «вегетативный криз», «симптоадреналовый криз», «карди-

оневроз», «ВСД (вегетососудистая дистония) с кризовым течением», «НЦД – нейроциркуляторная дистония», отражающие представления о нарушениях вегетативной нервной системы в зависимости от ведущего симптома. Термины «паническая атака» и «паническое расстройство» имеют мировое признание и введены в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра. Паническое расстройство, согласно МКБ-10, – вариант тревожных расстройств, доминирующим признаком которого являются повторяющиеся психовегетативные пароксизмы, или панические атаки (эпизодическая пароксизмальная тревожность). В происхождении панического расстройства, наряду с психогенными факторами (особенности личности, повторяющиеся стрессогенные жизненные ситуации, ранний детский опыт разлуки с близким человеком), важную роль играют биологические механизмы.

Паническая атака характеризуется приступом страха, паники или тревоги и/или ощущением внутреннего напряжения в сочетании с 4 или более из списка паникоассоциированных симптомов: 1) сердцебиение, учащенный пульс; 2) потливость; 3) озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи; 4) ощущение нехватки воздуха, одышка; 5) удушье или затрудненное дыхание; 6) боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки; 7) тошнота или абдоминальный дискомфорт; 8) ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние; 9) ощущение дереализации, деперсонализации; 10) страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок; 11) страх смерти; 12) ощущение онемения или покалывания (парестезии) в конечностях; 13) бессонница; 14) спутанность мыслей (снижение произвольности мышления). Существуют и другие симптомы, не вошедшие в вышеуказанный список: боли в животе, расстройство стула, учащенное мочеиспускание, ощущение кома в горле, нарушение походки, нарушение зрения или слуха, судороги в руках или ногах, расстройство двигательных функций. Из приведенного перечня симптомов, определяющих состояние приступа паники, видно, что преобладающее их число определяется вегетативными, пароксизмально возникающими дисфункциями, носящими неспецифический характер.

Длительность заболевания должна составлять не менее 6 месяцев, симптомы должны вызывать значимый дистресс или влиять на социальную, профессиональную и другие сферы деятельности. Диагностическая оценка панических расстройств возможна только при исключении органических и интоксикационных (например, влияние кофеина или амфетамина) факторов, определяющих начало или течение заболевания. Сравнительный анализ частоты встречаемости панических расстройств у обследованных нами школьников показал более частую встречаемость данных нарушений в группе школьников русской национальности в сравнении с обследованными хакасской национальности – соответственно 20,4% и 15,7% ( $p = 0,0575$ ).

Следует отметить, что симптомы панических атак в анамнезе регистрировались преимущественно у школьников с синдромом вегетативной дисфункции (в 74,8% случаев) и были чаще ассоциированы с наличием симпатикотонического клинического варианта данного синдрома. У девочек панические расстройства чаще встречались в группе русской (29,3%), чем хакасской (17,3%,  $p=0,0017$ ) национальности, у мальчиков частота встречаемости анализируемых показателей была сопоставимой (11,9 и 13,9%,  $p=0,4865$ ). Среди хакасских школьников значимых различий частоты панических расстройств по полу не выявлено: данные нарушения выявлены у 13,9% мальчиков и 17,3% девочек ( $p=0,3935$ ). В группе обследованных русской национальности панические расстройства значительно чаще регистрировались у девочек (29,3%) в сравнении с мальчиками (11,9%,  $p<0,0001$ ). В зависимости от возраста значимых различий частоты встречаемости панических расстройств среди хакасских школьников не установлено: 15,0% в возрастной группе 12-14 лет и 10,0% — в возрастной группе 15-17 лет ( $p=0,5441$ ). Среди школьников русской национальности частота встречаемости панических расстройств была несколько выше в старшей возрастной группе (21,9%) в сравнении с младшей (18,5%,  $p=0,1323$ ).

#### Выводы

Таким образом, в результате проведенного нами исследования установлено, что в целом, частота встречаемости психосоматических расстройств (синкопальных состояний, астенического синдрома и панических расстройств) зна-

чительно выше у русских школьников в сравнении с хакасскими. При этом, данные психосоматические нарушения чаще регистрируются у русских девочек, чем хакасских, у мальчиков значимых различий анализируемых показателей в зависимости от этнической принадлежности не выявлено. В группе русских школьников установлены различия частоты встречаемости психосоматических расстройств по полу и возрасту: значительно чаще все клинические варианты психосоматических нарушений встречались у девочек, чем у мальчиков, и чаще в старшей возрастной группе (15-17 лет), чем в младшей (12-14 лет). Проявления панических атак в анамнезе в значительной степени ассоциировались с наличием у обследованных синдрома вегетативной дисфункции, и чаще — симпатикотонического типа.

Разработка оздоровительных программ по профилактике и охране здоровья школьников в условиях воздействия интенсивных информационных нагрузок, все более возрастающего темпа жизни, должна базироваться на точном знании состояния организма каждого ребенка. Изучение особенностей нарушений психосоматического статуса и оценка риска трансформации функциональных психосоматических расстройств в хронические формы психосоматической [6,11,13] и психической [16] патологии у современных школьников является чрезвычайно важной и актуальной проблемой. Полученные нами результаты могут быть использованы для подготовки организаторов здравоохранения [8], при разработке стандартов и протоколов ведения таких пациентов, для эффективной и своевременной диагностики и коррекции [17] данных нарушений.

#### Литература

1. Астенические расстройства в терапевтической практике: руководство по диагностике и лечению / Под ред. А.В. Шаброва, С.Л. Соловьевой. — СПб. — 2010. — 223 с.
2. Бороздун С.В., Паничева Е.С., Боброва Е.И., Кузнецов В.С., Эверт Л.С., Артюхова Т.Ю. Современные направления в исследовании этиопатогенеза идиопатического сколиоза у детей. — Якутский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 10-14.
3. Васильева Л.В., Эверт Л.С., Макарова М.В., Катушенко О.Г. Факторы, провоцирующие развитие первичной головной боли у детей. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 107. — С. 19-20.
4. Васильева Л.В., Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Мочалкина И.М. Пограничные психические расстройства у школьников. — Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — С. 16-19.
5. Васильева Л.В., Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Шубина М.В. Панические расстройства у школьников Сибири (на примере г. Красноярск). — Профилактическая и клиническая медицина. — 2014. — Т. 2. — С. 93-96.
6. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. — М.: Эйдос Медиа. — 2004. — 408 с.
7. Винокуров Л.Н. Клинические аспекты психолого-педагогических проблем школьной практики. [depositfiles.com/files/7bigjv16b](http://depositfiles.com/files/7bigjv16b).
8. Гончарова Г.Н., Семенова Н.Б., Горбач Н.А. Преподавание психологии управления организаторам здравоохранения. Здравоохранение РФ. — 2002. — № 5. — С. 19-21.
9. Гуков А.О., Жданов А.М. Синдром каротидного синуса и вазовагальные синкопе. Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств: материалы II науч.-практ. конф. Москва. — 2005. — С. 53-64.
10. Долодаренко А.Г., Фатхутдинова Л.М., Гараева Л.Т. Проспективное исследование влияния занятий за компьютером на состояние здоровья детей среднего школьного возраста. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 3. — С. 157-161.
11. Зайцева О.И., Деревцова С.Н., Эверт Л.С., Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Вариации психовегетативного статуса и адаптационные возможности школьников, проживающих в различных регионах Сибири. Вестн. новых мед. технол. — 2012. — Т. 2. — С. 139-141.

12. Зайцева О.И., Колодяжная Т.А., Пуликов А.С., Эверт Л.С., Деревцова С.Н., Москаленко О.Л. Варианты психовегетативных взаимоотношений у здоровых школьников. Современные проблемы науки и образования (Электронный журнал). 2015. 3. С. 53. Дата публикации: 23.03.2015. URL: [www.science-education.ru/123-18004](http://www.science-education.ru/123-18004).
13. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. — СПб., Специальная литература. — 2000.
14. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. (ред). Научно-методические основы изучения адаптации детей и подростков к условиям жизнедеятельности (монография). — М.: Изд-во Научного Центра Здоровья Детей РАМН. — 2006.
15. Лыткин В.А., Эверт Л.С. Вазовагальные и ортостатические обмороки у детей и подростков. — Сиб. мед. обозрение. — 2011. — Т.1. — С. 106-109.
16. Макаров И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста. — СПб.: Наука и Техника. — 2013. — С. 84-134.
17. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С., Крысенко Л.В., Паничева Е.С. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — Т3. — С. 109-113.
18. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Мирошниченко Е.В., Паничева Е.С. Характеристика и факторы риска дезадаптации и нервно-психических расстройств у детей первого года обучения в школе. — Профилактическая медицина. — 2014. — №6. — С.45-50.
19. Терещенко С.Ю., Эверт Л.С., Лыткин В.А., Боброва Е.И. Синкопальные состояния у детей и подростков: вопросы дифференциальной диагностики. Педиатрия. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. — 2010. — №2. — С. 42-49.
20. Шувалов А.В. Психиатрия, наркология, сексопатология. Новая классификация МКБ-10. — М.: Советский спорт. — 2001.
21. Эверт Л.С., Зайцева О.И., Петрова И.А., Паничева Е.С., Боброва Е.И. Показатели психоэмоционального статуса в оценке адаптации детей северян к новым климатогеографическим условиям проживания. — Вестн. новых мед. технол. — 2013. № 2. — С. 64-69.
22. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Бахшиева С.А., Гришкевич Н.Ю., Паничева Е.С. Социально-гигиенические и клинико-функциональные аспекты компьютерных нагрузок у студентов. — Рос. мед. журн. — 2015. — № 4. — С. 4-8.
23. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Зайцева О.И., Паничева Е.С., Соловьева А.А., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А. Социально-психологическая адаптация подростков в современной образовательной среде. — Российский педиатрический журнал. — 2015. — Т. 18. — С. 16-19.
24. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Крысенко Л.В., Паничева Е.С. Характеристика астенического синдрома у детей первого года обучения в школе. — Российский педиатрический журнал. — 2014. — Т. 17. № 2. — С. 37-40.
25. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Паничева Е.С. Характеристика психосоматических расстройств у детей с разными вариантами адаптации к школе. — Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. URL: <http://www.science-education.ru/127-21207>.
26. Эверт Л.С., Реушева С.В., Зайцева О.И., Терещенко С.Ю., Паничева Е.С., Прахин Е.И., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Боброва Е.И., Власова Е.Н., Быкова Е.В. Способ оценки психосоматического статуса у детей с дисплазией соединительной ткани (медицинская технология). — Красноярск-Абакан. — 2015.
27. Эверт Л.С., Реушева С.В., Паничева Е.С., Зайцева О.И., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Боброва Е.И. Эмоционально-поведенческие расстройства у школьников южных регионов Сибири с синкопальными состояниями. — Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 9. — С. 140-144.

#### Сведения об авторах

**Эверт Лидия Семеновна** — д.м.н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Минобрнауки РФ, г. Абакан. E-mail: [lidiya\\_evert@mail.ru](mailto:lidiya_evert@mail.ru)

**Гришкевич Наталья Юрьевна** — к.м.н., доц. кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, e-mail: [grishkevitch@mail.ru](mailto:grishkevitch@mail.ru)

**Бахшиева Светлана Алексеевна** — ассистент кафедры ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. E-mail: [s.bahshieva@mail.ru](mailto:s.bahshieva@mail.ru)

**Зайцева Ольга Исаевна** — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера» E-mail: [1081959@mail.ru](mailto:1081959@mail.ru)

**Потупчик Татьяна Витальевна** — к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и курсом ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск. E-mail: [potupchik\\_tatyana@mail.ru](mailto:potupchik_tatyana@mail.ru)

**Паничева Елена Сергеевна** — к.м.н., ассистент кафедры-клиники стоматологии ИПО Института стоматологии-НОЦ инновационной стоматологии ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. E-mail: [lena\\_evert@mail.ru](mailto:lena_evert@mail.ru)

## Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы

Насырова Р.Ф.<sup>1</sup>, Сивакова Н.А.<sup>1</sup>, Иващенко Д.В.<sup>1</sup>, Сосин Д.Н.<sup>1</sup>, Ершов Е.Е.<sup>2</sup>, Сосина К.А.<sup>1</sup>, Ахметова Л.Ш.<sup>3</sup>, Воликова О.В.<sup>4</sup>, Бейбалаева Т.З.<sup>3</sup>, Незнанов Н.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»,

<sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет,

<sup>4</sup> Алтайский государственный медицинский университет

**Резюме.** Антипсихотики являются основными лекарственными препаратами при лечении шизофрении и других психических расстройств. По литературным данным до 60% больных шизофренией имеют антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения. Основной задачей фармакогенетических исследований является поиск предикторов ответа на терапию, а так же определение вероятности развития нежелательных явлений. Проанализированы основные результаты в области фармакогенетики метаболических нарушений. В последнее время был достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений, которые подтвердили результаты предыдущих исследований и выявили новые гены-кандидаты. Неоднозначные результаты в фармакогенетических исследованиях, вероятно, являются отражением сложности патогенеза, влиянием множества эпигенетических факторов на механизмы развития, что требует усложнения дизайна исследований, направленных на выявление генов-кандидатов, участвующих в реализации метаболических нарушений при приеме нейролептиков. Включение фармакогенетического подхода в клинические рекомендации необходимо, но в настоящее время затруднено, что связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркеров и их этнической гетерогенностью. Применение фармакогенетического тестирования совершенствует рациональную терапию и способствует обеспечению максимально эффективного и безопасного лечения.

**Ключевые слова:** антипсихотики, персонализированная медицина, шизофрения, метаболические нарушения, фармакогенетика.

### Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art

Nasyrova R.F.<sup>1</sup>, Sivakova N.A.<sup>1</sup>, Ivashchenko D.V.<sup>1</sup>, Sosin D.N.<sup>1</sup>, Ershov E.E.<sup>2</sup>, Sosina K.A.<sup>1</sup>, Akhmetova L.Sh.<sup>3</sup>, Volikova O.V.<sup>4</sup>, Beybalayeva T.Z.<sup>3</sup>, Neznanov N.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St.-Petersburg V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute

<sup>2</sup> St.-Petersburg Psychiatric Hospital №1 named after P.P. Kaschenko

<sup>3</sup> Kazan State Medical University

<sup>4</sup> Altai State Medical University

**Summary.** Antipsychotics are the main pharmaceutical agents in treatment of schizophrenia and other mental disorders. According to literature data up to 60% of patients with schizophrenia have antipsychotic-induced metabolic disturbances. The main objective of pharmacogenetic studies is search for predictors of the response to therapy and definition of likelihood of development of undesirable phenomena. The main findings in the field of pharmacogenetics of metabolic disturbances were analysed. Recently, significant progress in the field of pharmacogenetic research was made which confirmed results of the previous studies and revealed new candidate genes. Ambiguous results in pharmacogenetic studies may be a reflection of complexity of pathogenesis of antipsychotic-induced weight gain, an influence of a set of epigenetic factors on mechanisms of its development. All this complicates design of the studies directed at identification of the candidate genes participating in realization of metabolic disturbances during intake of neuroleptics. Improvement of pharmacogenetic studies will provide the best understanding of how these genes are associated with antipsychotic-induced metabolic disturbances. Inclusion of pharmacogenetic approach in clinical guidelines is necessary, but now it is complicated that is associated mainly with the insufficient level of validity of the genetic markers studied and their ethnic heterogeneity. Use of pharmacogenetic testing improves rational therapy and contributes to the most efficient and safe therapy.

**Key words:** antipsychotics, personalized medicine, schizophrenia, metabolic disturbances, pharmacogenetics.

В последние десятилетие все больше внимание уделяется персонализации терапии, как пониманию необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту. В настоящее время при выборе антипсихотической терапии отмеча-

ется важная роль генетических факторов [14, 30]. Антипсихотики (нейролептики) являются основными лекарственными препаратами при лечении шизофрении, а также они применяются при различных аффективных нарушениях, обсессивно-

компульсивном расстройстве и нарушениях поведения [2, 74]. При применении антипсихотиков, помимо эффективности препарата, достаточно большое значение придаётся его безопасности [3]. Проведённые раннее исследования показали, что метаболические расстройства и набор веса у пациентов зависят от получаемого нейролептика и его дозы [1, 5, 40, 71]. Большинство антипсихотиков, в большей степени II поколения, связаны с существенным набором веса, что является ведущим фактором нон-комплаентности пациентов и представляет значительный риск развития метаболических изменений таких как, нарушения углеводного и липидного обменов и сердечно-сосудистых расстройств, в том числе внезапной смерти [5, 45]. Центральным звеном регуляции пищевого поведения являются системы про-опиомеланокортина и нейропептида Y в дугообразном ядре гипоталамуса, синтез которых регулируется грелином, лептином, серотонином, гистамином, фактором некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Влияние на любой из перечисленных гормонов и медиаторов приводит к дисбалансу синтеза нейропептида Y и про-опиомеланокортина, выражаясь в сдвиге пищевого поведения в сторону увеличения или снижения приёма пищи [3]. По литературным данным до 60% больных шизофренией имеют антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения [5]. В связи с выраженностью побочных эффектов, несмотря на эффективность антипсихотиков, длительное лечение часто прерывается.

По данным исследований последнего десятилетия, именно индивидуальные особенности каждого пациента играют важную роль при применении антипсихотиков. Их недооценка может привести к неудовлетворительному эффекту антипсихотической терапии по причине неэффективности или раннего развития серьёзных побочных эффектов [40]. Однако, до настоящего времени подбор терапии антипсихотиками осуществляется эмпирическим определением оптимальной дозы между максимально эффективной и минимально токсичной [44]. Вероятно, поэтому основной задачей фармакогенетических исследований является поиск предикторов ответа на терапию, а так же определение вероятности развития побочных эффектов [19]. В многочисленных исследованиях отмечено, что выраженность побочных эффектов от одного препарата по-разному проявляется у пациентов. Это привело к поиску биомаркёров, влияющих на переносимость нейролептиков. С развитием фармакогенетики, наиболее активно стали изучаться именно генетические факторы риска развития побочных эффектов [19].

Дизайн большинства фармакогенетических исследований основан, как правило, на изучении генов-кандидатов. Исследуются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) или больший участок ДНК, кодирующий ген, который задействован в механизме реализации терапевтического ответа или побочных эффектов. Всему этому способствует развитие лабораторных методов, GWAS-

анализа. Однако, несмотря на некоторые данные достижения, существует несоответствие научных исследований, а также трудности при переводе различных открытий в применение практическом здравоохранении [19].

В настоящей статье мы предприняли попытку проанализировать успехи, достигнутые в области фармакогенетики метаболических нарушений и антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела. В последнее время был достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики исследований, подтвердив результаты предыдущих изучений и открытие новых генетических факторов. Наиболее вероятно, что на выраженность побочных эффектов при приёме нейролептиков влияют генетические факторы, которые подразделяются на фармакокинетические и фармакодинамические.

К факторам, задействованным в **фармакокинетике** антипсихотиков, относятся: комплекс ферментов цитохрома P450 и гликопротеин P. Большинство психотропных препаратов, включая нейролептики, метаболизируются ферментами системы цитохромов. Антипсихотики являются субстратами следующих цитохромов: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5 и CYP3A7. Для ферментов системы цитохрома традиционно выделяют следующие генетически детерминированные фенотипы: «медленные» метаболизаторы (PM от англ. poor metabolizers) с низкой активностью ферментов, (носители двух неактивных аллелей), «быстрые» метаболизаторы (EM от англ. extensive metabolizers) с нормальной активностью, имеющих две функциональные аллели, «промежуточные» метаболизаторы (IM от англ. Intermediate metabolizers), имеющих умеренную активность ферментов, сопряжённую с двумя дефектными аллелями или одной нефункциональной аллелью. Также выделяют группу «ультрабыстрых» метаболизаторов (UEM от англ. ultraextensive metabolizers), имеющих более двух функциональных аллелей [10, 15]. За «медленный» тип метаболизма фермента CYP2D6 отвечают, как правило, 4 аллеля: CYP2D6\*3, \*4, \*5 и \*6. «Быстрый» тип формируется при наличии CYP2D6\*1 (дупликация этого аллеля приводит к «ультрабыстрому» метаболизму). Наконец, «промежуточный» метаболизм чаще ассоциирован с CYP2D6\*2, \*9 и \*10 [6]. Распространение различных вариантов гена CYP2D6 отличается в зависимости от расы: 1-2 % европейцев относятся к ультрабыстрым метаболизаторам и 5-10% к медленным, тогда как 1-2% азиатов являются медленными метаболизаторами, а 30-40% населения Северной Африки принадлежат к числу ультрабыстрых метаболизаторов и 1% к медленным [84]. По данным исследования фармакогенетических факторов, которые влияют на увеличение веса посредством изменения метаболизма нейролептика, проведённого в азиатской популяции установлено, что полиморфизм CYP2D6\*10 (медленный метаболизатор) встречается почти у 50% представителей азиатских субпопуляций [33]. Дикий тип (\*1/\*1) ассоциирован с меньшим

набором веса при приёме нейролептиков, чем гетеро- или гомозиготное носительство аллеля *CYP2D6\*10* [35]. Корреляции между полиморфизмами *CYP2D6\*4*, *CYP1A2\*1C*, *CYP1A2\*1F* и набором веса выявлено не было [35]. Но в одном из исследований были получены сведения о том, что полиморфизмы *CYP2D6\*3* и *\*4* приводят к значительному набору веса у европейцев, получающих оланзапин [18].

Другой фармакокинетический фермент — гликопротеин P — кодируется геном *MDR1*. Данный фермент участвует в транспорте активных веществ в ЦНС. Гликопротеин P является представителем семейства ABC-переносчиков и участвует в трансмембранном транспорте различных веществ, включая токсины, пептиды и лекарственные препараты. В частности именно он обеспечивает перенос лекарственных веществ в системе гематоэнцефалического барьера [54]. Изменение его транспортной активности влияет на внутриголовную концентрацию препаратов — тем самым воздействует на лекарственный ответ [19]. D.W. Boulton с коллегами еще в 2002 году показали в условиях *in vitro*, что *ABCB1* существенным образом влияет на прохождение различных антипсихотиков через гематоэнцефалический барьер [7].

Клинически гликопротеин P влияет на фармакокинетику своих субстратов, ограничивая абсорбцию из кишечника, пенетрацию в ткани и ускоряя элиминацию [46]. Наиболее известные субстраты гликопротеина P: оланзапин, клозапин, кветиапин, рисперидон [21]. Работы, посвященные влиянию полиморфизмов *MDR1* на ассоциированный с антипсихотиками набор веса, были рассмотрены в обзоре A.J. Risselada et al. (2011) [60]. В статье M.R. Kuzman et al. (2008) был сделан вывод, что полиморфизмы G2677T (rs2032582, экзон 21) и C3435T (rs045642, экзон 26) гена *MDR1* связаны с набором веса при приёме рисперидона. Аллели 2677T и 3435T приводят к снижению функции гликопротеина P, что выражается в повышенной концентрации его субстратов в сыворотке и, возможно, в ЦНС. Как следствие, приём рисперидона у таких пациентов приводил к набору массы тела [34]. Для оланзапина аналогичная связь не подтвердилась [32]. Однако есть мнение о влиянии полиморфизмов *MDR1* на выраженность побочных эффектов при приёме оланзапина [9]. Так или иначе, сниженная активность гликопротеина P приводит к повышению уровня его субстратов в сыворотке и в ЦНС, что означает лучший ответ на терапию, но и больший риск побочных эффектов [21].

Основными **фармакодинамическими факторами** считаются серотониновые (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>) и гистаминовые (H<sub>1R</sub>) рецепторы, блокада которых влияет на набор веса. Однако обнаружена связь и многих других медиаторных систем с набором веса при приёме нейролептиков, представленные в таблицах 1-4.

*Серотонинергическая система*, как известно, является мишенью антипсихотиков второго поколения. Рецепторы серотонина, как наиболее тесно

связанные с эффективностью и побочными эффектами нейролептиков второго поколения, достаточно хорошо исследованы (табл. 1). Наибольший уровень доказательности демонстрируют работы, посвященные полиморфизму гена 5-HT<sub>2C</sub>-759C/T (rs3813929) [37]. По результатам проведенных мета-анализов, V. de Luca et al. (2007), а позднее M.N. Sicard et al. (2010) установили, что -759C/T влияет на антипсихотик-ассоциированный набор веса, больший риск наблюдается у носителей аллеля C [13, 64]. В современной литературе встречаются работы, изучающие влияние на набор веса при приёме нейролептиков и других полиморфизмов гена 5-HT<sub>2C</sub>: Cys23Ser (rs6318), 697 G/C (rs518147), 997 G/A (rs3813928), rs1414334 и 1165 A/G (rs498207), а так же гена 5-HT<sub>2A</sub> (102T/C) и гена 5-HT<sub>6</sub> (267T/C), результаты которых представлены в таблице 1 [22, 25, 50, 55, 64, 76, 82]. См. таблицу 1.

*Гистаминергическая система* вовлечена в реализацию эффекта лептина. Наибольшим средством к H<sub>1</sub> рецепторам обладают оланзапин и клозапин, как следствие, эти нейролептики приводят к большему набору веса [85]. Основные данные проведенных исследований, подтверждающие и опровергающие связь полиморфизмов генов рецепторов гистамина H<sub>1R</sub>/H<sub>2R</sub>/H<sub>3R</sub> с прибавкой массы тела при приёме нейролептиков, представлены в таблице 2.

Также, имеются сведения, что агонисты гистаминовых рецепторов приводят в действие гипоталамическую АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK1) [17]. Этот фермент исследуется совсем недавно, однако уже есть положительные результаты генетических исследований. Имеются работы, посвященные разработке методов лечения ожирения у пациентов, получающих нейролептики, путём воздействия на систему H<sub>1R</sub>-AMPK [27]. R.P. Souza et al. (2012) доказали наличие связи полиморфизмов генов субъединиц PRKAB2 и PRKAA2 с набором веса при терапии клозапином и оланзапином [68].

*Лептин* также достаточно активно изучается с генетической точки зрения. Наиболее активно изучается полиморфизм 2548A/G (rs7799039) гена LEP. Результаты проведенных исследований на азиатской и европейской популяциях данного полиморфизма гена лептина представлены в таблице 3. Предполагается половой фактор во влиянии экспрессии лептина на увеличение массы тела. См. таблицу 3.

Исследования на азиатской популяции показали влияние этого полиморфизма на прибавку веса, причём достоверно у мужчин [39, 48, 89]. У европейских пациентов генотип GG увеличивал риск набора веса у мужчин, а генотип AA — у женщин [24]. есть данные о строгом взаимодействии полиморфизмов 5-HT<sub>2C</sub>-759C/T и LEP 2548G/A, их влиянии на увеличение массы тела [88]. В литературе есть исследования других полиморфизмов гена LEP — rs4731426 C/G [69]. При изучении гена рецептора лептина LEPR, выявлено, что полиморфизмы rs137101 (аллель 223Arg)

**Таблица 1. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: гены рецепторов серотонина**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число пациентов (человек)	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
5-HTR2C	-759C/T (rs3813929)	Шизофрения	НД	139	НД	Европеоиды	Ассоциация с набором веса	De Luca V et al. (2007)	12
5-HTR2C	697 G/C (rs518147)	Шизофрения	НД	205	НД	Европеоиды	Ассоциация с набором веса	Sicard MN et al. (2010)	64
5-HTR2C	Cys23Ser (rs6318)	Шизофрения	Оланзапин	164	8-24 недели	Монголоиды	Ассоциация с высоким риском набора веса	Ujike H et al. (2008)	82
5-HTR2C	rs498207, rs3813928 и rs3813929	Шизофрения	рисперидон, амисульприд или кветиапин, клозапин, оланзапин	128	6 недель	Европеоиды	Ассоциация с набором веса	Opgen-Rhein C et al. (2010)	55
5-HTR2C	-759C/T (rs3813929), 697 G/C (rs518147), Cys23Ser (rs6318)	шизофрения шизоаффективное расстройство	Клозапин Оланзапин	46	6 месяцев	Европеоиды	Гаплотип С (-759C, -697C, 23Ser) ассоциирован с большим риском увеличения ИМТ. Гаплотип А (-759C, -697G, 23Cys) ассоциирован с ожирением	Gunes A et al. (2009)	25
5-HTR2A	102T/C	Шизофрения	Оланзапин	164	8-24 недели	Монголоиды	102C ассоциирован с высоким риском набора веса	Ujike H et al. (2008) [...]	82
5-HTR2A	102T/C, 452His/Try (rs6314), 1438A/G rs6311 (rs6311)	НД	Клозапин Оланзапин	46	6 месяцев	Европеоиды	Гаплотип 2 (-1438A, 102T,452His) ассоциирован с большей концентрацией С-пептида в плазме и метаболическими нарушениями	Gunes A et al. (2009) [...]	25

или -2548G и rs8179183 (656N/K) были ассоциированы с прибавкой веса, получавших респиридон и оланзапин [16, 24, 62]. Помимо положительных, есть и негативные результаты относительно гена *LEPR* [58]. Из описанного можно заключить, что полиморфизмы генов лептина и его рецепторов ещё недостаточно хорошо изучены, несмотря на их доказанную важную роль в реализации побочного эффекта.

*Нейропептид Y* секретируется в гипоталамусе и оказывает орексигенный эффект. При изучении полиморфизмов гена нейропептида Y (rs1468271) и рецептора Y5 (rs6837793, rs1100494) было выявлено, что только rs6837793 был связан с при-

бавкой массы тела у пациентов, принимавших респиридон; для оланзапина аналогичной ассоциации не было показано (табл. 4) [62]. A.K. Tiwari et al. (2013) при изучении 5 полиморфизмов гена нейропептида Y (*NPY*(rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574 и rs16475), выявил связь трёх полиморфизмов с набором веса у пациентов: аллель С rs16147, rs5573 и rs5574 [78]. См. таблицу 4.

Однако исследований генетических полиморфизмов данного нейромодулятора ещё очень мало. Многие современные исследования изучают влияние нейропептида Y на набор веса путём определения его концентрации в плазме крови или в тканях мозга. Таким образом, несмотря на много-

**Таблица 2. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: гены рецепторов гистамина**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число пациентов	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
H1R	rs346074 rs346070	Психические расстройства, за исключением аффективных	Клозапин Оланзапин Рisperидон Кветиапин Арипипразол	430	12 недель	Европейцы	Ассоциация аллеля А rs346074 и аллеля Т rs346070 с увеличением ИМТ	Vehof J et al. (2011)	83
H1R	449Leu/Ser	Шизофрения	Оланзапин	164	8-24 недели	Монгоиды	Нет ассоциации с набором веса	Ujike H et al. (2008)	82
H1R	Glu349Asp	НД	НД	85	НД	Монгоиды	Нет ассоциации с набором веса	Wu R et al. (2011)	87

**Таблица 3. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: ген лептина**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
LEP	2548A/G (rs7799039)	Шизофрения	НД	73	9 месяцев	Европейцы	Ассоциация с набором веса при длительной терапии (более 3 мес)	Templeman LA et al. (2005)	75
LEP	НД	Шизофрения	Клозапин	102	НД	Монгоиды	Ассоциация с набором веса у мужчин	Zhang XY et al. (2007)	90
LEP	НД	1-й эпизод	галоперидол, оланзапин, рисперидон, зипразидон, арипипразол кветиапин	205	12 месяцев	Европейцы	Нет ассоциации с набором веса	Perez-Iglesias R et al. (2010)	58
LEP	rs7799039, rs10954173, rs3828942	Шизофрения/ Шизоаффективное расстройство	НД	181	НД	Европейцы	Ассоциация rs7799039-G и rs3828942-G с набором веса	Brandl EJ et al. (2012) [44]	8
LEPR	Q223R (rs1137101)	Шизофрения	Оланзапин	37	6 недель	Европейцы	Ассоциация с набором веса при носительстве аллеля G и высоком уровне Оланзапина в плазме	Ellingrod VL et al. (2007) [...]	16
LE LEPR PR	Q223R (rs1137101), 2548G/A SNP (rs7799039)	НД	НД	141	НД	Европейцы	Ассоциация с набором веса у женщин, у мужчин ассоциации с набором веса не выявлено	Gregoor JG et al. (2011)	24
LEPR	656N/K (rs8179183)	НД	Оланзапин	67	НД	Европейцы	Нет ассоциации с набором веса	Ruaño G et al. (2007)	62
LEPR	НД	НД	Рisperидон	101	НД	Европейцы	Ассоциация с набором веса		

**Таблица 4. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: ген нейрпептида Y**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число пациентов (человек)	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
NPY	rs10551063 rs16147 rs5573 rs5574 rs16475	НД	Клозапин/ Оланзапин	226	14 недель	Европеоиды	Ассоциация аллеля С rs16147, rs5573, rs5574 с набором веса	Tiwari AK et al. (2013)	78
	rs1468271	НД	Оланзапин Рисперидон	67 101	НД НД	Европеоиды	Нет ассоциации с набором веса	Ruaño G et al. (2007)	62
NPYR5	rs6837793 rs11100494	НД	Оланзапин	67	НД	Европеоиды	Нет ассоциация с набором веса	Ruaño G et al. (2007)	62
NPYR5	НД		Рисперидон	101	НД	Европеоиды	Ассоциация с набором веса		

обещающие результаты, участие данного гормона в реализации антипсихотик-индуцированных метаболических нарушениях требует более тщательного изучения.

**Адренергическая система.** Блокада адренорецепторов приводит к снижению липолиза и набору веса. Наиболее изучаемыми являются альфа-2-адренорецепторы, кодируемые геном *ADRA2A* [82]. Выявлено, что полиморфизм 1291 C/G (rs1800544) в промоторной области *ADRA2A* связан с набором веса при терапии клозапином или оланзапином, при этом для пациенты азиатской популяции характерно наличие аллеля 1291G [56], для европейцев-аллеля 1291C [65], что говорит об этнических особенностях данного гена. Имеются также результаты исследований, проведенных на европеоидах, опровергающие влияние полиморфизмов 1291 C/G на увеличение массы тела при приеме антипсихотиков [12, 61]. Полиморфизмы Trp64Arg (rs4994) гена *ADRB3*, кодирующего бета-3-адренорецепторы, пока еще мало изучены, имеются доказательства связи генотипа Arg/Arg с набором веса при лечении оланзапином [82], а есть опровержения какого-либо влияния *ADRB3* на метаболические расстройства [81]. Работа S. Takeuchi et al. (2012) выявила связь генотипа Arg/Arg с увеличением индекса массы тела, но на здоровых добровольцах вне связи с приемом нейролептиков [73]. Данный полиморфизм встречается редко, возможно, имеет значение только для азиатской популяции.

**Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor — BDNF)** оказывает влияние на пищевое поведение, злоупотребление пищей и контроль веса. Работы по изучению полиморфизма *BDNF* 66Val/Met (rs6265) показывают противоречивые результаты. Наряду с отрицанием роли данного полиморфизма в увеличении веса при приеме нейролептиков [80], есть положительные результаты, с разным мнением о том,

какой конкретно аллель связан с набором веса: Met или Val [60]. Проведенный расширенный геномный ассоциативный анализ (GWAS) показал наличие связи rs6265 ( $P = 5,1 \times 10^{10}$ ; размер эффекта =  $4,58 \pm 0,73$ ) и rs925946 ( $P = 8,5 \times 10^{10}$ ; размер эффекта =  $3,85 \pm 0,63$ ) с индексом массы тела, без учета приема нейролептиков [77].

**Дофаминергическая система.** Относительно немного исследований говорят о связи полиморфизмов генов рецепторов дофамина и прибавки массы тела при приеме нейролептиков [60]. Н.У. Lane et al. (2006) не подтвердили влияния полиморфизмов генов рецепторов дофамина D1, D2 и D3 (соответственно, *DRD1*, *DRD2* и *DRD3*) на увеличение веса при приеме рисперидона [35]. В свою очередь, работа С. J. Hong et al (2010) обнаружила четкую связь между носительством *DRD2* rs4436578 C/C и набором веса по сравнению с носителями аллеля Т [26]. Другой полиморфизм гена *DRD2* rs2440390(A/G), был изучен J.P. Houston et al. (2012) на пациентах без шизофрении. Носители аллеля А продемонстрировали значимо большую прибавку массы тела при приеме оланзапина [38]. Исследования полиморфизма — 141C Ins/ Del (rs1799732) также дали положительный результат: носители аллеля Del более склонны к набору веса ( $p=0,024$ ) [38]. D.J. Muller et al. (2012) установили значимую связь трёх полиморфизмов гена *DRD2*: rs6277 (C957T), rs1079598 и rs1800497 с набором веса [51]. Гипофункциональный аллель 7R *DRD4* exon 3 VNTR также обсуждается в контексте влияния на набор веса. Есть как положительные [59], так и отрицательные [51] результаты. Таким образом, работы по роли генетических особенностей дофаминергической системы в связанном с антипсихотиками набором веса только обозначают их значимость. Но необходимы дальнейшие исследования для более точного выделения значимых полиморфизмов.

*Грелин* — гормон, продуцируемый клетками желудка, приводит к повышению аппетита. Так как атипичные нейрорептины способны повысить уровень грелина в плазме [61], появился интерес к полиморфизмам генов самого гормона и его рецепторов в гипоталамусе. Результатов на данный момент немного: сообщается о связи гена рецептора грелина *GHS-R1a* с набором веса [90]. Также есть работы, отрицающие влияние грелина на набор веса при лечении оланзапином и ризперидоном [67].

Большой интерес представляет *эндоканнабиноидная система*, участвующая в регуляции энергетического баланса. А.К. Tiwari et al. (2010) показали связь аллеля Т полиморфизма rs806378 с набором веса (5,96% vs 2,76%,  $p=0,008$ ) при приеме клозапина или оланзапина [79]. Более позднее крупное исследование на детях, больных аутизмом, подтвердило данный результат ( $p=9,6 \times 10^{-5}$ ) [86]. Но есть и опровержения: Р. Monteleone et al. (2010) указывают на роль гена эндоканнабиноидфермента 385C/A (rs324420) в наборе веса более 7% от изначальной массы тела, отрицая участие полиморфизма *CNR1* 1359 G/A (rs1049353) [70]. Говорить об определенных полиморфизмах, связанных с набором веса, можно будет при накоплении более серьезной доказательной базы.

*Меланокортин-4 рецептор (MC4R)* является ключевым регулятором лептинергической системы контроля энергетического гомеостаза. Меланокортин-4 рецептор представляет собой семь трансмембранных G-белков, экспрессируется в центральной нервной системе, в первую очередь в гипоталамусе. Через этот рецептор запускается сигнал о подавлении аппетита и снижении потребления пищи. Лигандом для этого рецептора является один из продуктов про-опиомеланокортина, а именно  $\alpha$ MSH (альфа-меланоцитстимулирующий гормон). Гетерозиготные мутации в *MC4R* участвуют в раннем начале или тяжелом формировании ожирения, выявленные у 0,5-6,3% популяции [20, 42]. Распространенный генетический вариант гена *MC4R* (rs17782313) связан с увеличением жировой массы, веса и риска развития ожирения [47]. Кроме того, полиморфизм rs17782313 связан с более высоким потреблением общей энергии и пищевых (диетических) жиров, что приводит к более длительному увеличению веса у здорового населения. GWAS-анализ популяции подростков и юношей показал ассоциацию гена *MC4R* с набором веса [23]. Две недавно опубликованные работы подтвердили влияние рецессивного аллеля А полиморфизма rs489693 на увеличение массы тела при приеме атипичных нейрорептинов [11, 43]. Интерес к полиморфизмам *MC4R* продолжает расти. Возможно, скоро будут получены более значимые взаимосвязи вариантов данного гена с риском индуцированного нейрорептиками набора веса.

*G-протеиновая система*. G-белки являются универсальными посредниками при передаче сигналов от рецепторов клеточной мембраны к эффекторным белкам, функционируют в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сиг-

нальных каскадах, имеют гетеротримерную структуру, состоящие из 3-х субъединиц альфа ( $\alpha$ ), бета ( $\beta$ ) и гамма ( $\gamma$ ). Ранее ген (*GNB3*) был ассоциирован с артериальной гипертензией и ожирением [66]. Кроме того, было установлено, что сплайсинг 825C/T субъединицы бета-3 G-белка (RS5443) является предиктором снижения веса у пациентов проходящих терапию сибутрамином [28]. В трех проведенных исследованиях выявлена взаимосвязь между *GNB3* 825C/T с антипсихотик-индуцированным увеличением веса. По данным исследования проведенном в Японии на азиатской популяции, при приеме оланзапина, установлено, что аллель 825T ассоциирован с увеличением веса ( $P = 0,043$ ) [82]. Однако, в двух других исследованиях, проведенных на меньшем объеме выборки, результаты были отрицательные [57]. Очевидная ассоциация между 825C/T и метаболическими побочными эффектами предполагает, что дальнейший анализ гена *GNB3* с увеличением размера выборки оправдан, с возможным более подробным исследованием других областей гена.

*Synaptic signaling*. Синаптосомально-ассоциированный белок 25 кДа (SNAP-25) является одним из трех белков, участвующих в формировании растворимого N-этилмалеимид-чувствительного рецептора белка (N-ethylmaleimide-sensitive protein receptor SNARE). SNARE образует комплекс, который функционирует в пузырьке на пресинаптической мембране, осуществляющего стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и их слияние, тем самым модулирует высвобождение нейротрансмиттеров [72].

SNAP-25 экспрессируется в  $\beta$ -клетках островка Лангерганса и участвует в реализации эффектов инсулина [53]. Кроме того, SNAP-25 расположен в инсулин-чувствительных тканях и, следовательно, может влиять на липолиз [29]. Поскольку межклеточная сигнализация имеет сложную связь с гомеостазом голода/сытости, 6 полиморфизмов гена *SNAP25*, были проанализированы в трех исследованиях. В исследовании Muller DJ (2005) проведенного на европеоидной популяции, у полиморфизмов, rs3746544 (MnlI T/G) и rs8636 (TatI T/C) гена *SNAP25* выявлена связь с увеличением веса; однако, полиморфизм rs1051312 (Ddel T/C) *SNAP25* был не значимый [49]. Musil R и др. сообщили об ассоциации между rs3746544 и rs8636 с уровнем триглицеридов в сыворотке. Полиморфизм rs1051312 был связан с увеличением индекса массы тела после терапии антипсихотиками в течение 5 недель [80]. Тот факт, что полученные результаты лишь частично реплицировались обследованных и более коротким временем наблюдения в последнем исследовании. Кроме того, для других 3 полиморфизмов (401C/T, 1065 T/G и 1069T/C) не была показана ассоциация [82].

Полиморфизмы *SNAP25* способны оказывать влияние на увеличение веса и на развитие метаболического синдрома при терапии антипсихотическими препаратами. Это потенциальное влияние также подтверждается полученными данными

ми о роли SNAP-25 в выделении инсулина клетками поджелудочной железы и изменению чувствительности к инсулину периферических тканей. Дальнейшие исследования в больших выборках, являются перспективными с целью выяснения роли полиморфизмов rs3746544, rs8636 и rs1051312 в возникновении увеличения массы тела и дислипидемии.

Среди других рассматриваемых медиаторных и метаболических систем — фактор некроза опухоли альфа, гормон промелатонина, факторы метаболизма липидов. Однако в настоящее время доказательная база для них недостаточна, поэтому рано говорить о четких ассоциациях между данными биологическими маркерами и реализацией антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений.

**Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies GWAS).** В настоящее время имеются сведения только об одном опубликованном GWAS-исследовании метаболических побочных эффектов антипсихотических препаратов. Adkins et al. сообщили некоторые обнадеживающие результаты в исследовании CATIE [4]. Самым интересным представляется значимая связь между SNP в гене *MEIS2* (*Meis homeobox 2*) и окружностью талии и бедер при лечении rispидоном. Тем не менее, не были обнаружены полиморфизмы достигающие необходимого уровня значимости для ассоциации с изменением индекса массы тела у пациентов, находящихся на антипсихотической терапии.

### Заключение

Антипсихотические препараты у большинства пациентов, страдающих шизофренией, применяются на протяжении всей жизни. Несмотря на их преимущества в редукции позитивных и негативных симптомов шизофрении, антипсихотик-индуцированное увеличение веса является серьезным побочным эффектом. К сожалению, надежных генетических маркеров, связанных с увеличением веса вследствие терапии антипсихотиками в настоящее время не найдено. Фармакогенетические исследования сосредоточены на нескольких генетических факторах. В 2006 году было зарегистрировано 18 генов-кандидатов, по последним данным, исследовано порядка 58 генов. Некоторые из этих генов показали многообещающий результаты. Например, полиморфизмы гена *HTR2C* rs3813929 (-759 C/T) и гена лептина *LEP* rs7799039 (-2548G/A) являются наиболее изученными с позиций взаимосвязи с антипсихотик-индуцированным набором веса, что установлено в нескольких исследованиях [13, 37, 64]. В последнее время также был достигнут определенный прогресс в поиске многочисленных новых кандидатов. Предыдущие исследования гена *DRD2* (дофаминовый рецептор D2) не дали положительных результатов. Тем не менее, важно отметить, что эти исследования не охватывали изучение гена с помощью таргетного секвенирования однонукле-

отидных полиморфизмов. В двух исследованиях на азиатской и европейско-американской выборках с использованием данного метода исследования были найдены два новых маркера, которые были связаны с увеличением массы тела [26, 51]. Таким образом, ген *DRD2* является одним из наиболее перспективных генов и требует дальнейших исследований. Кроме того, были показаны обнадеживающие результаты, нуждающиеся в дальнейших исследованиях, для следующих генов как *CNR1*, *MC4R*, *NPY*, *ADRA2A* и *INSIG2* [39].

Неоднозначные результаты в некоторых фармакогенетических исследованиях, вероятно, являются отражением сложности патогенеза антипсихотик-индуцированного увеличения веса, влиянием множества негенетических факторов на механизмы его развития. Все это усложняет дизайн исследований, направленных на выявление фармакодинамических и фармакокинетических генов-кандидатов, участвующих в реализации метаболических нарушений при приеме нейролептиков. Вполне вероятно, что каждая аллель вносит лишь небольшую часть изменений predisполагающих к возникновению побочных эффектов в результате лечения. Кроме того, экологические факторы, которые могут быть связаны с антипсихотик-индуцированным увеличением веса, плохо изучены и потенциально могут искажать получаемые результаты. Имеются данные, что в начале терапии антипсихотиками пациенты с преморбидным весом ниже среднего индекса массы тела (ИМТ) набирают больше веса, тогда как пациенты с весом выше среднего уровня ИМТ имеют наименьшее увеличение веса и это должно быть принято во внимание в будущих исследованиях. Другими факторами, влияющими на антипсихотик-индуцированное увеличение веса являются пол, возраст, а также курение, которое может дополнительно увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, требует внимание при проведении фармакогенетических исследований изучение эпигенетических факторов, такие как метилирование ДНК, которые могут существенно изменять экспрессию генов [39].

Несмотря на эти ограничения, начинают использоваться новые подходы для повышения специфичности и качества результатов фармакогенетических исследований. Ruan<sup>o</sup> и др. использовали новый метод статистического анализа — *physiogenomics* для адекватной обработки комплексных геномных данных и повышения статистической мощности [62]. С помощью этого метода авторы выяснили независимый набор факторов риска для пациентов, получавших различные антипсихотики второго поколения. Le Hellard и др. использовали функциональный *convergent genomic* подход, в котором пять генов, участвующие в биосинтезе липидов, были проанализированы с помощью таргетного секвенирования [36]. Эта стратегия позволила более детально изучить характеристики функции генома в биосинтезе липида. Такая методология может быть использова-

на в качестве парадигмы для будущих персонализированных генетических скрининговых алгоритмов.

Liu YR et al. изучили всесторонне ген *ADRA1A* обнаружили, что большинство SNP, которые связаны с изменениями ИМТ расположены в промоторных и интронных регионах, а не только связаны с точечными мутациями [41]. Преимуществом этого подхода заключается в характеристике полных вариаций в одном гене. Анализ GWAS при антипсихотик-индуцированном увеличении веса и ожирении может рассматриваться в качестве дополнительного подхода к исследованиям генов-кандидатов, которые могут позволить идентифицировать новые кандидаты и хромосомные области интереса.

Усовершенствование фармакогенетических исследований обеспечит лучшее понимание того, как эти гены относятся к антипсихотик-индуцированному увеличению веса, тем самым улучшая предыдущие результаты, и преодолевая недостатки традиционных ген-кандидат исследований. Таким образом, эти подходы, вероятно, могут установить новый стандарт для будущего анализа.

На сегодняшний день, принимая во внимание результаты, повышенного концептуального понимания антипсихотик-индуцированного увеличения веса по данным прошлых исследований, и новые разработки в области научно-исследовательских стратегий и методов, можно утверждать, что персонализированные рекомендации основанные на генетическом скрининге обещают быть применимы в ближайшем будущем. Фармакогенетика интенсивнее прогрессирует в психиатрии, чем в любой другой области, за исключением, возможно, онкологии. Это связано с рядом причин и, прежде всего, с доста-

точно низкой эффективностью психофармакотерапии при высокой частоте побочных явлений и стоимости препаратов. Несмотря на предпринятые первые шаги, остаются проблемы внедрения фармакогенетических тестов в клинических условиях. Генетический скрининг с достаточной чувствительностью и специфичностью требуют существенно длительного этапа разработки.

Этические проблемы являются еще одним неизбежным фактором, требующим особого внимания, чтобы избежать генетической дискриминации специалистами в области здравоохранения, страховыми компаниями и попечителями (опекунами). Также необходимо повышать компетенцию врачей и социальных работников в этой области.

Сейчас ДНК-тесты уже доступны, фармакогенетика подает существенные надежды в прогнозировании эффективности и безопасности психофармакотерапии. Тем не менее генетическое тестирование при назначении психофармакотерапии не получило широкого распространения и врачи в клинической практике продолжают назначать психотропные препараты эмпирическим методом. Включение фармакогенетического подхода в клинические рекомендации в настоящее время затруднено, что связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркеров и их этнической гетерогенностью. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что фармакогенетика совершенствует рациональную терапию на основании соответствия психофармакопрепарата с генетическим профилем пациента и способствует обеспечению эффективно-го лечения с минимальными побочными эффектами. Все это делает широкое внедрение фармакогенетического подхода в реальную клиническую психиатрию не более чем делом времени.

### Литература

1. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств — 2014. — № 3. — С. 8-14. / Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhensky M.Ya., Mosolov S.N. [Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review)]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystva* [Modern Therapy of Mental Disorders]. 2014; 3: 8-14. (In Russ.).
2. Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Кирничная К.А., Ершов Е.Е., Иванов М.В., Тараскина А.Е., Аточин Д.Н., Насырова Р.Ф., Незнамов Н.Г. Центральные и периферические механизмы реализации антипсихотик-индуцированного набора веса // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — № 1. — С. 3-10.
3. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств / Доказательная медицина — клинической практике // Москва, 2012. — 1078 с.
4. Adkins D.E., Aberg K., McClay J.L., Bukszar J., Zhao Z., Jia P. et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs / *Mol Psychiatry* 2010; 16: 321-332.
5. Alp Üçok, Wolfgang Gaebel. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry*. — 2008 Feb. — Vol. 7(1). — P. 58-62.
6. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // *Mol. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 12(8). — P. 707-747.
7. Boulton D.W., DeVane C.L., Liston H.L., Markowitz J.S. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics // *Life Sci*. — 2002. — Vol. 71(2). — P. 163-169.
8. Brandl E.J., Frydrychowicz C., Tiwari A.K., Lett T.A., Kitzrow W., Büttner S., Ehrlich S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Müller D.J., Puls I. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 38(2). — P. 134-141.

9. Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Ochoa D., Román M., Novalbos J., Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects // *Hum Psychopharmacol.* — 2013. — Vol. 28(3). — P. 205-214.
10. Coutts R.T., Urichuk L.J. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry // *Cell Mol Neurobiol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 325-355.
11. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2013. — Vol. 16(9). — P. 2103-2109.
12. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2007. — Vol. 10(5). — P. 697-704.
13. De Luca V., Souza R.P., Viggiano E., Sickert L., Teo C., Zai C., Tiwari A.K., Müller D.J., Lieberman J.A., Volavka J., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Genetic interactions in the adrenergic system genes: analysis of antipsychotic-induced weight gain // *Hum Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 26(6). — P. 386-91.
14. De Miranda D.M., Mamede M., de Souza B.R., et al. Molecular medicine: a path towards a personalized medicine // *Rev. Bras. Psiquiatr.* — 2012. — Vol. 34(1). — P. 82-91.
15. Eichelbaum M., Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1996. — Vol. 23 — P. 983-985.
16. Ellingrod V.L., Bishop J.R., Moline J., Lin Y.C., Miller D.D. "Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* — 2007. — Vol. 40(1). — P. 57-62.
17. Ellingrod V.L., Perry P.J., Ringold J.C., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F., Holman T.L., Miller D. "Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine" // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2005 Apr 5. — 134B(1):76-8.
18. Ellingrod V.L., Miller D., Schultz S.K., Wehring H., Arndt S. "CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain" // *Psychiatr Genet.* — 2002. — Vol. 12(1) — P. 55-58.
19. Eva J. Brandl, M.D.; James L. Kennedy, M.D., FRCPC; Daniel J Müller, MD, PhD. Pharmacogenetics of Antipsychotics // *Can. J. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 59(2) — P. 76-88.
20. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans // *Annu Rev Med.* — 2005. — Vol. 56. — P. 443-458.
21. Foster A., Miller D.D., Buckley P.F. Pharmacogenetics and schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 30(3) — P. 417-435.
22. Godlewska B.R., Olajossy-Hilkesberger L., Ciwoniuk M., Olajossy M., Marmurowska-Michałowska H., Limon J., Landowski J. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene // *Pharmacogenomics J.* — 2009 Aug. — Vol. 9(4). — P. 234-241.
23. Graff M., Ngwa J.S., Workalemahu T., Homuth G., Schipf S., Teumer A., Völzke H., Wallaschofski H. et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course // *Hum. Mol. Genet.* — 2013. — Vol. 22(17). — P. 3597-3607.
24. Gregoor J.G., van der Weide J., Looovers H.M., van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting // *Pharmacogenomics.* — 2011. — Vol. 12(6). — P. 919-923.
25. Gunes A., Melkersson K.I., Scordo M.G., Dahl M.L. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 29(1). — P. 65-68.
26. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2010. — Vol. 20(6). — P. 359-366.
27. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Ostbye K.M., Zhao F., Conley R.R., Poole Hoffmann V., Fijal B.A. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 73(8). — P. 1077-1086.
28. Hsiao D-J, Wu LS-H, Huang S-Y, Lin E. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the GNB3 gene. *Pharmacogenetics Genomics.* — 2009. — Vol. 19. — P. 730-733.
29. Jagadish M.N., Fernandez C.S., Hewish D.R., Macaulay S.L., Gough K.H., Grusovin J. et al. Insulin-responsive tissues contain the core complex protein SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25) A and B isoforms in addition to syntaxin 4 and synaptobrevins 1 and 2. // *J. Biochem.* — 1996. — Vol. 317. — P. 945-954.
30. Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* — 2011. — Vol. 104. — P. 325-54.
31. Kang S.G., Lee H.J., Park Y.M., Choi J.E., Han C., Kim Y.K., Kim S.H., Lee M.S., Joe S.H., Jung I.K., Kim L. Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 32(1). — P. 160-163.
32. Kastelic M., Koprivsek J., Plesnicar B.K., et al. MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2010. — 34(2). — P. 387-392.
33. Kurose K., Sugiyama E., Saito Y. "Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* — 2012. — Vol. 27(1). — P. 9-54.

34. Kuzman M.R., Medved V., Bozina N., Hotujac L., Sain I., Bilusic H. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* — 2008. — Vol. 160(3). — P. 308-315.
35. Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L., Chang Y.C., Wu P.L., Lu C.T., Chang W.H. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 26(2). — P. 128-34.
36. Le Hellard S., Theisen F.M., Haberhausen M., Raeder M.B., Fernø J., Gebhardt S. et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? // *Mol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 14. — P. 308-317.
37. Lencz T., Malhotra A.K. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 11(4). — P. 405-415.
38. Lencz T., Robinson D.G., Napolitano B., Sevy S., Kane J.M., Goldman D., Malhotra A.K. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics.* — 2010. — Vol. 20(9). — P. 569-572.
39. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Mol. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 17(3). — P. 242-266.
40. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353(12). — P. 1209-1223.
41. Liu Y.R., Loh E.W., Lan T.H., Chen S.F., Yu Y.H., Chang Y.H. et al. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics // *J. Pharmacogenomics.* — 2010. — Vol. 10. — P. 30-39.
42. Lubrano-Berthelie C., Cavazos M., Dubern B., Shapiro A., Stunff C.L., Zhang S. et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations // *Ann NY Acad Sci.* — 2003. — Vol. 994. — P. 49-57.
43. Malhotra A.K., Correll C.U., Chowdhury N.I., Müller D.J., Gregersen P.K., Lee A.T., Tiwari A.K., Kane J.M., Fleischhacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Meltzer H.Y., Lencz T., Kennedy J.L. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain // *Arch Gen Psychiatry.* — 2012. — Vol. 69(9). — P. 904-12.
44. Marland G.R., Cash K. Long-term illness and patterns of medicine taking: are people with schizophrenia a unique group? *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* — 2001. — Vol. 8(3). — P. 197-204.
45. Martynikhin I., Sokolian N., Neznanov N., Tanyanskiy D., Denisenko. A., Rotar O., Solntsev V., Konradi A., Shlyakhto E. Risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: comparative study with population of bank employees in russia // *Archives of Psychiatry and Psychotherapy.* — 2013. — T. 15. — № 2. — C. 15-20.
46. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 75(1). — P. 13-33.
47. Meyre D., Delplanque J., Chevre J.C., Lecoeur C., Lobbens S., Gallina S. et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 157-159.
48. Mou X.D., Zhang Z.J., Zhang X.R., Shi J.B., Sun J. -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2008. — Vol. 33(4). — P. 316-320.
49. Müller D.J., Klempan T.A., De Luca V., Sicard T., Volavka J., Czobor P. et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia // *Neurosci. Lett.* — 2005. — Vol. 379. — P. 81-89.
50. Mulder H., Cohen D., Scheffer H., Gispen-de Wied C., Arends J., Wilms F.W., Franke B., Egberts A.C. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study // *J. Clin. Psychopharmacol.* — Feb. — Vol. 29(1). — P. 16-20.
51. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E., Souza R.P., Tiwari A.K., Hwang R., Likhodi O., Shaikh S., Freeman N., Arenovich T., Heinz A., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J.* — 2012. — Vol. 12(2). — P. 156-164.
52. Musil R., Spellmann I., Riedel M., Dehning S., Douhet A., Maino K. et al. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients // *J. Psychiatr. Res.* — 2008. — Vol. 42. — P. 963-970.
53. Nagamatsu S., Nakamichi Y., Yamamura C., Matsushima S., Watanabe T., Ozawa S. et al. Decreased expression of t-SNARE, syntaxin 1, and SNAP-25 in pancreatic beta-cells is involved in impaired insulin secretion from diabetic GK rat islets: restoration of decreased t-SNARE proteins improves impaired insulin secretion // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2367-2373.
54. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2007. — Vol. 9(4). — P. 313-318.
55. Opgen-Rhein C., Brandl E.J., Müller D.J., Neuhaus A.H., Tiwari A.K., Sander T., Dettling M. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample // *Pharmacogenomics.* — 2010 Jun. — Vol. 11(6). — P. 773-80.
56. Park Y.-M., Chung Y.-C., Lee S.-H., Lee K.-J., Kim H., Choi J.-E. et al. G-protein beta3 subunit gene 825C/T polymorphism is not associated with olanzapine-induced weight gain in Korean schizo-

- phrenic patients // *Psychiatry Invest.* — 2009. — Vol. 6 — P. 39-43.
57. Park Y.M., Chung Y.C., Lee S.H., Lee K.J., Kim H., Byun Y.C., Lim S.W., Paik J.W., Lee H.J. Weight gain associated with the  $\alpha 2a$ -adrenergic receptor 1291C/G polymorphism and olanzapine treatment // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2006. — Vol. 141B. — P. 394-397.
  58. Perez-Iglesias R., Mata I., Amado J.A., Berja A., Garcia-Unzueta M.T., Martínez García O., Arranz M.J., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2010 Dec. — Vol. 30(6). — P. 661-666.
  59. Popp J., Leucht S., Heres S., Steimer W. DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT 2C Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J.* — 2009 Feb. — Vol. 9(1). — P. 71-77.
  60. Risselada A.J., Mulder H., Heerdink E.R., Egberts T.C. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review // *Pharmacogenomics.* — 2011 Aug. — Vol. 12(8). — P. 1213-1227.
  61. Risselada A.J., Vehof J., Bruggeman R., Wilffert B., Cohen D., A Hadithy A.F., Arends J., Mulder H. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic  $\alpha$ -2a receptor and the metabolic syndrome // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2010. — Vol. 30(6). — P. 667-671.
  62. Rúaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M., Windemuth A., de Leon J. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients // *Mol Psychiatry.* — 2007 May. — Vol. 12(5). — P. 474-482.
  63. Sentissi O., Epelbaum J., Olié J.P., Poirier M.F. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review // *Schizophr. Bull.* — 2008 Nov. — Vol. 34(6). — P. 1189-1199.
  64. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Müller D.J. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* — 2010 Nov. — Vol. 11(11). — P. 1561-1571.
  65. Sickert L., Müller D.J., Tiwari A.K., Shaikh S., Zai C., De Souza R., De Luca V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Association of the  $\alpha 2A$  adrenergic receptor -1291 C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European Americans // *Pharmacogenomics.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1169-1176.
  66. Siffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — Vol. 5. — P. 47-53.
  67. Smith R.C., Rachakonda S., Dwivedi S., Davis J.M. Olanzapine and risperidone effects on appetite and ghrelin in chronic schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* — 2012 Oct. — Vol. 199(3). — P. 159-163.
  68. Souza R.P., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Ceddia R.B., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain // *J. Psychiatr. Res.* — 2012 Apr. — Vol. 46(4). — P. 462-468.
  69. Srivastava V., Deshpande S.N., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes // *Pharmacogenomics.* — 2008 Aug. — Vol. 9(8). — P. 1055-1068.
  70. Steck H. Extrapiramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments // *Ann Med Psychol (Paris).* — 2006. — Vol. 112. — P. 737-744.
  71. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P., Swartz M.S., Davis S.M., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic // *Am. J. Psychiatry.* — 2006 Apr. — Vol. 163(4). — P. 611-22.
  72. Sudhof T.C. The synaptic vesicle cycle // *Ann Rev Neurosci.* — 2004. — Vol. 27. — P. 509-54
  73. Takeuchi S., Katoh T., Yamauchi T., Kuroda Y. ADRB3 polymorphism associated with BMI gain in Japanese men // *Exp Diabetes Res.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 1-5.
  74. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J. Jr., Okasha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischhacker W.W., Moeller H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* — 2008. — Vol. 100(1-3). — P. 20-38.
  75. Templeman L.A., Reynolds G.P., Arranz B., San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis // *Pharmacogenet Genomics.* — 2005 Apr. — Vol. 15(4). — P. 195-200.
  76. Thomas P., Srivastava V., Singh A., Mathur P., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B.K., Deshpande S.N. Correlates of response to Olanzapine in a North Indian schizophrenia sample // *Psychiatry Res.* — 2008. — Vol. 161(3). — P. 275-283.
  77. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F., Steinthorsdottir V., Sulem P., Helgadóttir A., Styrkarsdóttir U., Gretarsdóttir S., Thorlacius S., Jonsdóttir I. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity // *Nat. Genet.* — 2009 Jan. — Vol. 41(1). — P. 18-24.
  78. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2013 Feb. — Vol. 33(1). — P. 11-17.
  79. Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R.P., Batra P., Zaidi S.H., Chen S., Liu F., Puls I., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L.,

- Müller D.J. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. — 2010 May. — Vol. 35(6). — P. 1315-1324.
80. Tsai A., Liou Y.J., Hong C.J., Wu C.L., Tsai S.J., Bai Y.M. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and body weight change in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Neuromolecular Med.* — 2011 Dec. — Vol. 13(4). — P. 328-333.
81. Tsai S.J., Yu Y.W., Lin C.H., Wang Y.C., Chen J.Y., Hong C.J. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment // *Neuropsychobiology*. — 2004. — Vol. 50(1). — P. 37-40.
82. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T., Kodama M., Ishihara T., Kuroda S. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study // *J. Clin. Psychiatry*. — 2008 Sep. — Vol. 69(9). — P. 1416-1422.
83. Vehof J., Risselada A.J., Al Hadithy A.F., Burger H., Snieder H., Wilffert B., Arends J., Wunderink L., Knegtering H., Wiersma D., Cohen D., Mulder H., Bruggeman R. Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2011 Jul. — Vol. 216(2). — P. 257-265.
84. Vetti H.H., Molven A., Eliassen A.K. et al. Is pharmacogenetic CYP2D6 testing useful? // *Tidsskr Nor Laegefore.* — 2010. — Vol. 130(22). — P. 2224-2228.
85. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L., Berisford M.A., Goldstein D., Pashdag J., Mintz J., Marder S.R. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60. — P. 358-363.
86. Woodward N.D., Jayathilake K., Meltzer H.Y. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia // *Schizophr Res.* — 2007 Feb. — Vol. 90(1-3). — P. 86-96.
87. Wu R., Zhao J., Shao P., Ou J., Chang M. Genetic predictors of antipsychotic-induced weight gain: a case-matched multi-gene study // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2011 Aug. — Vol. 36(8). — P. 720-723.
88. Yevtushenko O.O., Cooper S.J., O'Neill R., Doherty J.K., Woodside J.V., Reynolds G.P. Influence of 5-HT2C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia // *Br J Psychiatry*. — 2008 Jun. — Vol. 192(6). — P. 424-428.
89. Zhang Q., Deng C., Huang X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology*. — 2013 Nov. — Vol. 38(11). — P. 2423-2438.
90. Zhang X.Y., Tan Y.L., Zhou D.F., Haile C.N., Cao L.Y., Xu Q., Shen Y., Kosten T.A., Kosten T.R. Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population // *J. Clin Psychopharmacol.* — 2007 Jun. — Vol. 27(3). — P. 246-251.

## References

1. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhensky M.Ya., Mosolov S.N. [Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review)]. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroystva. — Modern Therapy of Mental Disorders.* — 2014. — Vol.3. — P. 8-14. (In Russ.).
2. Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Kirnichnaya K.A., Ershov E.E., Ivanov M.V., Taraskina A.E., Atochin D.N., Nasyrova R.F., Neznanov N.G. The central and peripheral mechanisms of realization of antipsychotic-induced weight gain. — *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2015. — Vol.1. — P. 3-10. (In Russ.).
3. Mosolov S.N. Biological methods of therapy of mental disorders. In: [Evidence-based medicine for clinical practice]. — Moscow. — 2012. — 1078 p. (In Russ.).

## Сведения об авторах

**Насырова Регина Фаритовна** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение биологической терапии психических больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

**Сивакова Наталья Александровна** — канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение лечения органических психических заболеваний и эпилепсии. E-mail: sivakova-natali@rambler.ru

**Сосин Дмитрий Николаевич** — младший научный сотрудник, отделение биологической терапии психических больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: sosin.dmitriy@gmail.com

**Ершов Евгений Евгеньевич** — зав. отделением №7, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко». E-mail: e.e.ershov@mail.ru

**Ивашченко Дмитрий Владимирович** — клинический ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: dvi1991@yandex.ru

**Сосина Кристина Анатольевна** — аспирант, отделение реабилитации психосоматических больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: kristinasosina89@gmail.com

**Ахметова Лилия Шамильевна** — ординатор, кафедра психиатрии с курсом наркологии, Казанский государственный медицинский университет. E-mail: akhmetova.lil@yandex.ru

**Воликова Ольга Владимировна** — аспирант, кафедра психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ФПК и ППС, Алтайский государственный медицинский университет. E-mail: ar-feiniel@mail.ru

**Бейбалаева Тангюль Загировна** — аспирант, кафедра психиатрии с курсом наркологии, Казанский государственный медицинский университет. E-mail: tanguel123@gmail.com

**Незнанов Николай Григорьевич** — д-р мед. наук, профессор, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Исследование поддержано грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — докторов наук (МД-7471.2016.7).

## Новые аспекты применения глиатилина у больных с лёгким когнитивным расстройством

Мороз С.М., Кириченко А.Г., Рожкова И.В.

Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности

**Резюме.** Термином «лёгкое когнитивное расстройство» (ЛКР) обозначают состояния, характеризующиеся нарушением, по меньшей мере, в одной из характеристик когнитивной сферы, оно не приводящие к нарушению самостоятельности в повседневной жизни, поэтому созданная современная концепция мягкого когнитивного снижения — «mild cognitive impairment» (МЦИ) идентифицирует категорию пациентов с промежуточной стадией между возрастной нормой и деменцией.

У пациентов с легким когнитивным расстройством (ЛКР) восстановление и улучшение интеллектуальных способностей достоверно быстрее и более выражено было в группе получавших глиатилин.

Применение глиатилина в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии улучшает локомоторные, нейродинамические и когнитивные функции пациентов. Препарат хорошо переносится, не вызывает нежелательных явлений, что очень важно при лечении больных преклонного возраста.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, когнитивные и психологические нарушения, глиатилин.

### New aspects of gliatilin' application for treating of patients with mild cognitive impairment

Moroz S.M., Kirichenko A.G., Rozhkova I.V.

**Summary.** The term «MCI» (MCI) denote the condition characterized by disturbance, at least one of the characteristics of cognitive sphere, it does not lead to the violation of autonomy in daily life, so it created the modern concept of mild cognitive decline «mild cognitive impairment» (MCI) identifieret category of patients with intermediate stage between normal age and dementia.

In patients with light cognitive disorder (MCI) restoration and improvement of intellectual abilities significantly faster and was more pronounced in the group treated with gliatilin.

Gliatilin application in complex therapy of discirculatory encephalopathy improves locomotor, neural, and cognitive function. The drug is well tolerated, does not cause undesirable effects, which is very important when treating patients of advanced age.

**Key words:** cerebrovascular disease, cognitive and psychological impairments, gliatilin.

Несмотря на актуальность изучения проблем заболеваемости, инвалидности, смертности, расстройств психики и поведения при болезнях системы кровообращения (БСК), не разработаны меры, в достаточном объеме, направленные на сохранение и улучшение психического здоровья нации, профилактику цереброваскулярных заболеваний, как чрезвычайно значимых в сохранении здоровья общества (1,2,3,4).

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) сами по себе могут вызывать когнитивные нарушения (КН) или ускорять развитие и клиническую манифестацию дегенеративного процесса головного мозга (5). Когнитивные нарушения являются самым распространённым синдромом в неврологической и психиатрической практике, которые довольно часто сопровождают острую и хроническую патологию головного мозга (4,5). Однако, в большинстве случаев они не являются грубыми и не вызывают социальной дезадаптации, их обозначают термином «умеренные когнитивные расстройства» или «лёгкое когнитивное расстройство» (ЛКР). Этот термин широко используется для обозначения состояния, характеризующегося нарушением, по меньшей мере, в одной из характеристик когнитивной сферы, оно не приво-

дит к нарушению самостоятельности в повседневной жизни (3,5). В большинстве случаев ЛКР проявляется изолированной недостаточностью заучивания (кратковременной памяти). Поэтому и созданная современная концепция мягкого (умеренного) когнитивного снижения — «mild cognitive impairment» (МЦИ) идентифицирует категорию пациентов с промежуточной стадией между возрастной нормой и деменцией, а также имеет повышенный риск перехода в деменцию в течение ближайших 3-5 лет (3).

Целью данного исследования было изучение и определение наличия синдрома ЛКР у больных ЦВЗ с дальнейшей оценкой эффективности применения препарата глиатилин при лечении когнитивных расстройств.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проведено в клинике УкрГосНИИ-ИМСПИ. Обследованы 164 больных с ЦВЗ, 38-60 лет (средний возраст  $46,2 \pm 12,4$  лет). Критерием включения больных в исследование было наличие цереброваскулярного заболевания (дисциркуляторной энцефалопатии I и II ст.), возраст до 60 лет (включительно). Критериями исключения

из исследования служили наличие тяжёлых соматических или неврологических расстройств в стадии декомпенсации.

Для оценки неврологического статуса и когнитивных функций всем больным проводилось неврологическое обследование, включавшее последовательное исследование двигательной, чувственной, координационной сферы, вегетативного обеспечения и когнитивных функций. Эти исследования проводились до назначения препарата глиатилин и после окончания курса лечения (60 суток). Для комплексного исследования нервной системы использовалась шкала Линдмарка—LS (Lindmark B. Et al., 1995). Когнитивную функцию и уровень общей интеграционной деятельности мозга (память на слова и образы) исследовали при помощи 10 стандартных методик нейропсихологического тестирования: 1) вербальные ассоциации (звуковые и категориальные); 2) повторение цифр; 3) шкала деменции Маттиса; 4) краткое исследование психического статуса; 5) батарея лобовой дисфункции; 6) тест «5 слов»; 7) тест рисования часов; 8) тест Бостона; 9) тест «10 слов»; 10) распознавание рисунков.

Все полученные результаты были статистически обработаны с использованием методов математической статистики и корреляционного анализа.

#### Обсуждение результатов исследования

Все обследованные больные ЦВЗ по совокупности анамнестических данных и результатов клинико-неврологического исследования были разделены на две клинические группы: I группа — пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) II ст. — 108 человек; II группа (контрольная) — пациенты с ДЭП II ст. — 56 человек. По половому составу: I группа — 70 мужчин и 38 женщин; II группа — 37 мужчин и 19 женщин.

Больным I-й группы назначался препарат глиатилин в дополнение к стандартному протоколу лечения в дозе по 1 г в сутки, в/м, в течение 20 суток, затем по 1200 мг перорально, в течение 40 суток. Пациентам II-й группы (контрольная группа) назначалась только стандартная терапия без глиатилина. Срок курса терапии составлял 2 месяца. Исследования проводили открытым методом. Состояние больных оценивали до назначения препарата, через 20 дней и в конце лечения.

Во время каждого визита проводился замер АД и пульса, фиксировались все нежелательные проявления.

По когнитивным и моторным нарушениям в обеих группах до лечения не было достоверной разницы, т.е. группы были одинаковыми. После терапии глиатилином была выявлена достоверная разница между основной и контрольной группами по шкале Линдмарка и результатам нейропсихологического обследования.

Нежелательные явления были отмечены у 1-го больного в виде диспепсических расстройств.

Анализ неврологической симптоматики до назначения глиатилина показал, что ведущими кли-

ническими синдромами у больных I и II клинических групп были следующие: цефалгический — у 81 больного (45,0%); вестибуло-атактический — у 95 больных (52,7%); экстрапирамидный — у 14 больных (7,7%), сенсорно-пирамидный — у 91 человека (50,5%); псевдобульбарный — у 3 человек (1,6%).

У исследуемых пациентов при нейропсихологическом тестировании были получены следующие результаты: вербальные ассоциации (максимальная оценка — 20 баллов) — количество баллов составило от 10 до 15 баллов у 54 человек пациентов; повторение цифр (максимально — 4 балла) — до 2 отмечалось у 39 пациентов, до 4 баллов у 51 человека. Шкала деменции Маттиса (максимально — 144 балла, меньше 124 — признаки лёгких когнитивных нарушений, менее 50 — это умеренные когнитивные нарушения): 130-144 балла имели 10 человек, 116-129 баллов имели 136 человек, 102-115 баллов имели 9 человек.

Исследование когнитивного статуса (ориентация, восприятие, концентрация внимания, память, язык): максимально 24-30 баллов — у 21 пациента; 15-18 баллов — у 97 человек.

Анализ полученных результатов показал, что у всех больных ЦВЗ наблюдалось интеллектуально-мнестическое снижение лёгкой степени выраженности (начальные проявления), то есть снижение мышление, функции счёта, памяти на зрительные образы и слова в пределах 1-2 баллов.

У больных I группы (108 пациентов) установлены вербальные нарушения у 13 пациентов и мнестические непрофессиональные нарушения — у 43 пациентов;

у больных II клинической группы: мнестические нарушения — у 39 пациентов и вербальные — у 27 пациентов.

Нарушение познавательных процессов отмечалось у большинства пациентов в виде нарушения внимания и интеллекта, преобладало снижение способностей к решению проблем и мышления — у 77 пациентов.

Снижение интеллектуальных способностей было выявлено почти у всех пациентов обеих клинических групп (рис. 1). При этом невозможно было выявить закономерности логического пространственного воспроизведения, что, вероятно, было связано с прогрессивным снижением интеллектуальных способностей. По группам эти показатели расположились таким образом: у 85,3% пациентов I-й группы отмечалось снижение интеллекта до средних значений и лишь у 8,8% больных интеллект был выше среднего. Поэтому общий индекс составил 31 балл. Во II группе у 94,5% пациентов отмечалось снижение интеллекта до средних значений, у 5,5% больных показатели были выше среднего, при этом значительных нарушений у пациентов этой группы не было выявлено. Общий индекс составил 33 балла. Таким образом, в обеих клинических группах не наблюдалось снижения интеллекта до интеллектуально-го дефекта.

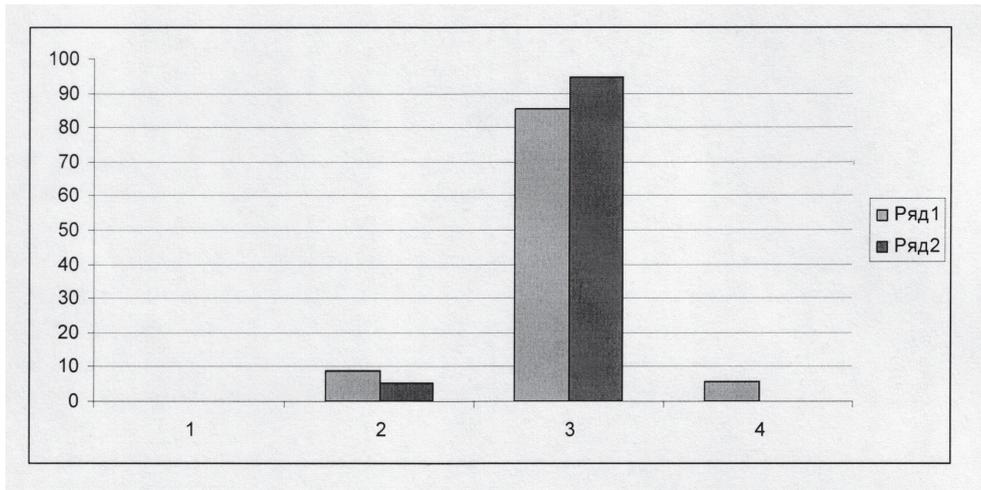


Рис. 1. Показатели степени снижения интеллекта у больных ЦВП.  
Примечание: 1 ряд- I-я группа; 2 ряд—II-я группа (степень развития интеллекта: 1—высокоразвитый, 2—выше среднего, 3-снижение интеллекта в средней степени, 4—значительное снижение).

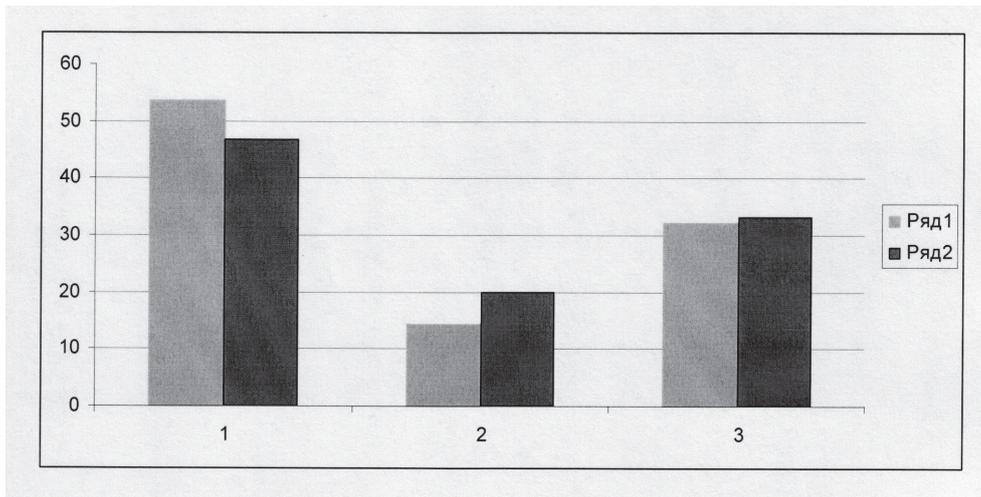


Рис. 2. Показатели нарушения внимания у больных ЦВЗ.  
Примечание: 1 ряд—I-я группа; 2 ряд—II-я группа.  
1-без нарушений, 2—нарушения внимания средней степени, 3—значительные нарушения внимания.

Такой показатель, как «исследование внимания» выявил снижение общей психической работоспособности у 81,0% больных, нарушение устойчивости—у 39,0% пациентов, усталость—у 91,0% больных, что выражалось в допущении ошибок, характерных для больных с сосудистыми или другими органическими поражениями головного мозга. Однообразные зрительные раздражители в условиях долгосрочных перегрузок зрительного анализатора у данной группы пациентов вызывали усталость и увеличение времени на выполнение задания, это отмечалось у 66,9% пациентов I клинической группы и у 78,2% больных II клинической группы (рис. 2).

После назначения глиатилина анализ неврологической симптоматики показал, что ведущие не-

врологические клинические синдромы (цефалический, вестибуло-атактический, экстрапирамидный, сенсорно-пирамидный и псевдобульбарный) у больных I клинической группы регрессировали на 2-й неделе применения препарата, в контрольной группе частичный регресс неврологической симптоматики отмечался к 20-30 суткам.

У исследуемой группы пациентов после окончания курса лечения глиатилином при нейропсихологическом тестировании были получены следующие результаты: вербальные ассоциации (максимальная оценка—20 баллов)—количество баллов составляло от 10 до 15 баллов у 14 пациентов; повторение цифр (максимально—4 балла)—от 2-х отмечалось у 21 пациента; до 4-х баллов у 13 человек. Шкала деменции Маттиса (максималь-

но — 144 балла, менее 124 — признаки лёгких когнитивных нарушений, менее 50 — умеренные когнитивные нарушения). Таким образом, распределение больных I исследуемой группы: 130-144 балла имели 68 человек и 116-129 баллов имели 35 человек, 102-115 баллов имели 5 человек.

Исследование когнитивного статуса (ориентация, восприятие, концентрация внимания, память, речь) после курса лечения глиатилином — максимум 24-30 баллов) — у 95 пациентов, 15-18 баллов — у 13 человек.

Анализ полученных результатов показал, что у всех больных ЦВЗ, имевших интеллектуально-мнестическое снижение лёгкой степени выраженности (начальные проявления), то есть снижение мышления, функции счёта, памяти на зрительные образы и слова в пределах 1-2 баллов, после лечения глиатилином отмечалось улучшение нейродинамических и когнитивных функций.

На фоне лечения глиатилином также отмечалось улучшение познавательных процессов у большинства пациентов в виде восстановления способности к решению проблем — у 104 пациентов.

Анализ полученных результатов показал, что положительный эффект от лечения глиатилином

наблюдался через 2 недели назначения препарата и продолжался, как минимум, в течение 2-х месяцев.

### Выводы

Проведенное исследование показало, что у пациентов с легким когнитивным расстройством (ЛКР) не наблюдалось снижения интеллекта до уровня интеллектуального дефекта, однако, восстановление и улучшение интеллектуальных способностей достоверно быстрее и более выражено было в группе пациентов, которые получали курс лечения глиатилином.

Применение глиатилина в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии улучшает локомоторные, нейродинамические и когнитивные функции пациентов. Препарат хорошо переносится, не вызывает нежелательных явлений, что очень важно при лечении больных преклонного возраста.

Результаты исследования позволяют рекомендовать применение глиатилина для лечения нарушений когнитивного функционирования («mild cognitive impairment») у больных ЦВЗ.

### Литература

1. Гайдаев Ю.О. Проблеми здоров'я та напрямки його покращення в сучасних умовах [Текст] / Ю.О.Гайдаєв, В.М.Корнацький // Український кардіологічний журнал. — Київ, 2007. — № 5. — С. 12-16.
2. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих [Текст] / В.М. Коваленко, М.І.Лутай, Ю.М. Сіренко // Асоціація кардіологів України. — Київ: «Серв'є Україна» — 2007. — 112 с.
3. Москаленко В.Ф. Принципи побудови оптимальної системи охорони здоров'я (Український контекст). — Київ: «Книга плюс». — 2008. — 320 с.
4. Одинак М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. — СПб.: ВМедА, 2006. — 158 с.
5. Хомская Е.Д. Нейропсихология: Учебник — 4-е изд. (Серия: Классический университетский учебник) / под. ред. Хомской Е.В. — Питер-Юг, 2008 г. — 496 с.

Перевод с украинского языка

## Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков

Мазо Г.Э.<sup>1,3</sup>, Кибитов А.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

<sup>2</sup> ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России,

<sup>3</sup> СПбГУ

**Резюме.** Метаболические нарушения и связанные с ними сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа высоко распространены у пациентов с шизофренией. В статье проведен анализ связи риска формирования метаболических нарушений с генетическими факторами, поведенческими нарушениями, связанными с шизофренией, и используемой терапией. Уменьшение рисков развития обменных нарушений при использовании антипсихотической терапии связано с разработкой специализированных комплексных программ для создания условий своевременного выявления и коррекции метаболических дисфункций. Предложен комплексный подход к данной проблеме и представлена программа минимизации риска развития обменных нарушений.

**Ключевые слова:** метаболические нарушения; антипсихотики; индуцируемая антипсихотиками прибавка веса; терапевтический менеджмент; зипрасидон.

### Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics

Mazo G.E.<sup>1,3</sup>, Kibitov A.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

<sup>2</sup> Serbsky Federal Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions,

<sup>3</sup> St.-Petersburg state university

**Summary.** Cardio-metabolic risk factors and diabetes mellitus type 2 are highly prevalent in patients with schizophrenia. Decrease of metabolic risks associated with use of atypical antipsychotics is connected with the development of specialised programs. They can prevent and treat metabolic disorders. This article presents a comprehensive approach to the problem and proposes a solution to minimise the risk of metabolic disorders. The analysis dependence risk of formation of metabolic disorders with genetic factors, behavioral disorders, associated with schizophrenia and therapy presented in the article.

**Key word:** adverse metabolic effects; antipsychotics; antipsychotic-induced weight gain; therapeutic management; ziprasidone.

В последние годы в научной литературе можно считать устоявшимся термин «терапевтический менеджмент». Действительно, терапевтический процесс можно рассматривать с позиции управления, т.к. он представляет собой сложный комплекс мероприятий, нацеленных на решение поставленной задачи — уменьшения выраженности болезненных проявлений, достижения и сохранения ремиссии, улучшение качества жизни и социального функционирования пациентов. Любой менеджмент сопровождают определенные риски, которые должны учитываться при выработке базовых принципов, обеспечивающих его эффективность. Именно поэтому в настоящее время в теории управления такое внимание уделяется риск-менеджменту или управлению рисками. Разнообразие рисков дает возможность разделить их на явные (ожидаемые) и скрытые. Это объединяет медицинский менеджмент с любым другим. К явным рискам в медицине относятся резистентность к терапии, побочные эффекты психотропных препаратов и отказ пациентов от проводимого лечения. Вместе с тем, существует огромное количество скрытых рисков (личностные, средовые, генетические), отсутствие внимания к которым препятствует эффективности достижения поставленной задачи.

Фармакологические воздействия — основные средства терапевтического управления. Поэтому принципы теории управления рисками применимы не только в экономике, их полезно учитывать и при разработке терапевтической стратегии. К ним относятся — оценка актуальности проблемы; оценка вероятности развития риска; изучение внешних и внутренних факторов, сопряженных с развитием риска; разработка стратегических моделей минимизации побочных эффектов.

Именно с этих позиций предполагается рассмотреть возможность минимизации рисков развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков.

#### Оценка актуальности проблемы

Середина 90-х годов прошлого столетия характеризуется обращением исследователей к вопросу качества жизни пациентов с психическими заболеваниями, что включало и оценку соматических проблем. Продолжительность жизни пациентов с шизофренией на 10 лет меньше, чем в общей популяции [28]. Основные причины смерти, не связанные с суицидом — сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Избыточный вес — проблема, которая широко распространена в об-

шестве в целом и у пациентов, страдающих шизофренией. В популяции больных шизофренией, избыточная масса тела регистрируется в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Причем ИМТ более 30 (свидетельствующий об наличии ожирения) существенно чаще преобладает в этой популяции [7]. Диабет в популяции больных шизофренией распространен выше, чем в общей популяции. И это касается всех возрастных групп — в возрасте 15–25 лет различия составляют 2%, в то время как в возрастной группе 55–65 лет — 20% [18]. Столь критическое нарастание заболеваемости диабетом может быть сопряжено как с влиянием шизофрении на риски формирования диабета, так и с приемом антипсихотиков.

В медицине широкое распространение получила концепция метаболического синдрома, которая привлекает внимание клиницистов, работающих в различных областях медицины [21]. Термин «метаболический синдром» был выделен в связи с тем, что его клинический фенотип — нарушение углеводного и жирового обмена, а также абдоминальная форма ожирения помогает выявить лиц, подверженных повышенному риску диабета 2 типа и сердечно-сосудистым заболеваниям.

По данным Всемирной организации здравоохранения, метаболический синдром среди европейского населения выявляется у 15,7% мужчин и 14,2% женщин в возрасте от 30 до 89 лет [38]. Однако, в группе пациентов с психическими расстройствами отдельные проявления и сформированный метаболический синдром встречается чаще. Были получены убедительные данные, что у пациентов, страдающих шизофренией, выявляемость метаболического синдрома достигает 60 % [39], что отражает повышенные риски сердечно-сосудистой патологии и диабета у данной категории пациентов. Недавно проведенный мета-анализ показал, что избыточную массу тела и ожирение имеют 50% пациентов с шизофренией, гипергликемию — 20%, нарушения липидного обмена — 40% [45]. Причем, нарастание пациентов с сформированным метаболическим синдромом происходит не только в старших возрастных группах, но и существенно зависит от длительности болезненного процесса [24], что определяет необходимость оценки роли препаратов, используемых в лечении шизофрении в формировании метаболических нарушений.

#### **Оценка вероятности риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков**

В течение длительного времени антипсихотики первой генерации (традиционные антипсихотики) оставались единственным средством для лечения больных шизофренией. В настоящее время ограничения их применения часто связывают с большим количеством неврологических побочных эффектов, сопряженных с их использованием. Но кроме этого, большое количество пациен-

тов с хронической формой заболевания были резистентны к терапии и, несмотря на способность нейролептиков первого поколения купировать острую психотическую симптоматику и предотвращать их рецидив, они мало влияли на долгосрочные перспективы и не улучшали прогноз [36].

Антипсихотики второй генерации (АВГ) или атипичные антипсихотики — препараты, которые в настоящее время широко используются в психиатрии. На современном этапе они являются препаратами первого выбора при терапии шизофрении, включая пациентов с первым эпизодом психоза [52]. Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность АВГ, сравнимую с традиционными антипсихотиками, в отношении контроля над продуктивными шизофреническими симптомами [17]. В настоящее время определены и преимущества атипичных антипсихотиков. Это относится к их способности оказывать влияние на негативные [51] и когнитивные [68] нарушения.

С применением АВГ в психиатрии связано и усиление внимания врачей к ожирению и метаболическим нарушениям у пациентов с психическими расстройствами. Были получены результаты, что антипсихотики (в большей степени второй генерации) негативно воздействуют на все компоненты метаболического синдрома (повышение массы тела, нарушение углеводного и липидного обмена) [6; 9].

Все это определяет необходимость особой эндокринной настороженности при назначении АВГ, т.к.:

- Атипичные антипсихотики позиционируют как препараты выбора для проведения противорецидивной терапии, что определяет необходимость длительного, а, зачастую, и пожизненного использования этих препаратов.
- При недостаточном внимании и отсутствии корректирующих мероприятий нейроэндокринные дисфункции ведут к развитию таких серьезных заболеваний как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, что уменьшает продолжительность жизни пациентов;
- Эндокринные дисфункции (увеличение массы тела, половые нарушения) существенно влияют на комплаенс и могут являться причиной отказа пациентов от приема терапии;
- Нейроэндокринные нарушения оказывают влияние на качество жизни и уровень социального функционирования пациентов;

#### **Изучение внешних и внутренних факторов, сопряженных с развитием риска**

Выявляемость метаболического синдрома у пациентов, страдающих шизофренией, выше, чем в общей популяции, и это нельзя связать только

с приемом психотропных препаратов. Большинство исследований, оценивающих риски формирования метаболических нарушений у пациентов с шизофренией, проведены на популяции пациентов, принимающих психотропные препараты. Вместе с тем, существует ограниченное количество публикаций, оценка метаболических рисков в которых проводилась у пациентов, не получавших терапию. При таком анализе метаболический синдром выявлялся у 11—69% на фоне антипсихотической терапии и 4—26% нелеченых пациентов [45]. Эти данные с одной стороны подтверждают роль антипсихотиков в формировании метаболических нарушений, но с другой — свидетельствуют о задействованности и других механизмов. Шизофрению, связанный с ней образ жизни, негативное влияние психотропных препаратов можно ли рассматривать в качестве отдельных независимых факторов риска формирования метаболического синдрома — остается вопросом открытым. Кроме этого, нельзя исключить и генетической связи шизофрении с ожирением и нарушениями углеводного и липидного обмена.

### 3.1. Генетические факторы

Связь шизофрении и метаболического синдрома была показана еще до начала применения антипсихотиков. Имеются доказательства генетической общности шизофрении и метаболического синдрома, что дает основания предполагать более сложный характер его возникновения, чем простой эффект приема атипичных антипсихотиков [12]. Существуют предположения о наличии общих генетических факторов для шизофрении и диабета 2 типа, отмечаемые задолго до оценки эффектов образа жизни и фармакологической терапии [29].

Однако, генетические и эпигенетические исследования, направленные на поиск общих механизмов шизофрении и кардиоваскулярной патологии — частого осложнения метаболического синдрома, обеспечивающего высокий уровень летальности, у пациентов с первым эпизодом шизофрении или пациентов без фармакотерапии не увенчались успехом [23].

Высокий уровень межиндивидуальной вариабельности метаболических нарушений у пациентов с шизофренией на фоне терапии АВГ предполагает значительное влияние генетических факторов [49]. Согласно данным близнецовых исследований, вклад генетических факторов в уровень количественного показателя метаболических нарушений — индуцированной антипсихотиками набора веса (ИАНВ) оценивается в 60-80%, однако оценка учитывает общий набор веса с начала терапии (АПГ и АВГ совместно), а отдельный эффект АВГ (клозапин, оланзапин и рисперидон) оценить не удалось, [26]. Тем не менее, имеется прямое доказательство существенного генетического контроля риска ИАНВ, что делает возможным и адекватным применение генетических и фармакогенетических методов для его анализа.

Уровень генетического риска метаболических нарушений при терапии АВГ у пациентов с шизофренией как вероятность развития этих нарушений, обусловленная только генетическими причинами, может быть связан с их сложной генетической архитектурой и несколькими аспектами многостороннего генетического контроля: 1) эффекта самого препарата в рамках фармакогенетической модели; 2) метаболических нарушений; 3) связи метаболических нарушений с шизофренией; 4) опосредованного эффекта препарата на патофизиологические механизмы развития метаболических нарушений. Не исключено, что имеется значительное перекрытие генетических систем, отвечающих как за фармакогенетические эффекты, так и контролирующих этиологию и патогенез самого заболевания [12].

Важным аспектом является проблема генетического риска формирования метаболических нарушений как таковых — нарушений липидного, углеводного и энергетического обмена, а также метаболического синдрома и его основных компонентов. Возможно, имеются как независимые механизмы их генетического риска, так и механизмы, взаимосвязанные, пересекающиеся и взаимодействующие с генетическим риском шизофрении с аддитивным эффектом, который усиливается при применении антипсихотиков.

### 3.2. Факторы, связанные с заболеванием и образом жизни пациентов

Присутствие негативной симптоматики определяет поведенческие стереотипы (малоподвижный образ жизни, отсутствие физической нагрузки), которые способствуют формированию ожирения и связанных с ним соматических проблем. Пациенты, страдающие шизофренией, чаще чем в общей популяции, курят, имеют несбалансированный пищевой рацион, употребляют высококалорийную пищу с избытком соли. Каждый из этих факторов в отдельности и их совместное влияние способствуют ухудшению физического состояния и могут способствовать развитию серьезных, приводящих к инвалидизации и смерти от соматических заболеваний [48]. Пациенты, страдающие шизофренией, уделяют недостаточное внимание своему соматическому здоровью, редко обращаются к врачам общей практики [57], что препятствует диагностике соматических проблем на ранних этапах и ухудшает терапевтический прогноз.

### 3.3. Факторы, связанные с терапией

В настоящее время большинством исследователей признается критическая роль антипсихотической терапии в увеличении рисков развития метаболических нарушений у этой категории пациентов [53; 3]. Наибольший акцент делается на связь повышения массы тела с фармакологической активностью этих препаратов.

В первую очередь, необходимо признать, что в настоящее время нет антипсихотика, который

можно было бы признать полностью интактным в отношении возможности повышения веса тела пациентов в течении его применения. Это связано, фармакодинамическими характеристиками препаратов (табл. №1).

Рецепторная активность	Клинические эффекты
Антагонист серотонин 5-HT <sub>2C</sub>	Увеличение веса, диабет
Антагонист серотонин 5-HT <sub>2a</sub>	Нарушения эякуляции
Антагонист серотонин 5-HT <sub>1A</sub>	Увеличение веса, снижение уровня инсулина, гипергликемия
Антагонист гистамин H <sub>1</sub>	Увеличение веса, диабет
Антагонист допамин D <sub>2</sub>	Увеличение веса, гиперпролактинемия
Антагонист мускарин M <sub>3</sub>	Диабет

Nasrallah H. et al., 2007

По основному механизму действия атипичные антипсихотики (за исключением арипипразола) являются серотонин-дофаминовыми антагонистами. Влияние препаратов на дофаминовые (D<sub>2</sub>) и серотониновые рецепторы может стимулировать центр аппетита в мозге, что ведет к изменению пищевого поведения. Блокада гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов может провоцировать ассоциированное с антипсихотиками повышение веса [51]. Профиль рецепторного влияния каждого отдельного антипсихотика существенно отличается. Прямая экстраполяция экспериментальных данных о влиянии на рецепторы отдельных представителей группы атипичных антипсихотиков, полученных *in vitro*, не всегда правомерна [2], что обусловлено как сложными медиаторными взаимодействиями, так и наличием других факторов, участвующих в развитии метаболических нарушений. В механизме ИАПВ может быть задействовано повышение поглощения жирных кислот из жирового депо, полиморфизм генов лептина, изменения метаболических регуляторных сигналов в гипоталамусе и стволе мозга [56]. Изучение генетических факторов высокой коморбидности шизофрении и метаболического синдрома выявило ряд генов риска в нескольких системах: ген, связанный с ожирением (FTO), связь которого с ожирением показана в общей популяции; система лептина, гормона гипоталамуса, регулирующего пищевое поведение и энергетический обмен — гены лептина и рецептора лептина (LEP, LEPR); система метаболизма фолата — ген фермента метилентетрафолатредуктазы (MTHFR); и система серотонина, активно вовлеченная в регуляцию пищевого поведения, нейроэндокринные процессы, энергетический обмен и мишень многих АБГ — ген рецептора серотонина типа 2C (5HTR<sub>2C</sub>) [44].

Существует мнение, что повышение веса при использовании атипичных антипсихотиков зависит от их влияния на половые гормоны и связано с индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемией [11]. Однако, не все пациенты, получающие терапию атипичными антипсихотиками, демонстрируют повышение массы тела, что дает возможность предположить определенную, а может и критическую роль генетического фактора.

На основании проведения клинических исследований было доказано, что как при краткосрочной, так и при длительной терапии наиболее высокие риски повышения массы тела регистрируются при применении клозапина, наименее значимые — у пациентов, получающих зипрасидон [53; 27]. Остальные антипсихотики второй генерации можно разделить на препараты с высоким риском повышения массы тела (оланзапин), умеренным риском (кветиапин, рисперидон) и с низким риском (арипипразол, зиспрасидон) [19]. За исключением клозапина, у большинства антипсихотиков второй генерации наиболее значимые нарастания массы тела регистрируются на первых этапах терапии, спустя определенный промежуток времени (от нескольких месяцев до 1 года) масса тела стабилизируется [31].

При длительном, часто пожизненном приеме важна оценка влияния препарата на экспрессию генов, изменения которой могут быть критическим этапом развития побочных эффектов. Оланзапин, кветиапин, арипипразол, но не галоперидол, существенно активируют синтез синтетических белков, а зипрасидон активирует синтез синаптофизина. АБГ, в отличие от галоперидола, способствуют росту дендритов в культуре гиппокампальных нейронов [55].

Арипипразол способен изменять активность промотера гена BDNF и увеличивать экспрессию гена и синтез BDNF, оказывая существенное нейротрофическое действие [55]. Зипрасидон также имеет определенный нейротрофический эффект. В отличие от галоперидола, который снижает экспрессию гена BDNF в гиппокампе и неокортексе, вне зависимости от стресса, зипрасидон повышает экспрессию, сниженную в результате имобилизационного стресса [55]. В клетках жировой ткани зипрасидон, в отличие от клозапина, кветиапина и арипипразола, не вызывает повышение экспрессии генов клеточной дифференцировки адипоцитов и повышение уровней лептина и адипонектина, что говорит о различном влиянии этих препаратов на метаболизм углеводов и жиров на уровне регуляции экспрессии генов [60].

С позиции эффективного менеджмента важно выделить индикаторный показатель, к которому предъявляются следующие требования:

- Должен являться предиктором развития рисков.
- Должен быть удобным для оценки.
- Должен быть интегральным.
- При эффективном контроле и минимизации должен способствовать снижению риска.

Этим требованиям отвечает показатель «фармакогенная прибавка веса» или «клинически значимое увеличение массы тела» (более чем на 7%), т.к. такие метаболические нарушения как дислипидемия, инсулинорезистентность рассматриваются как вторичные, и предполагается их связь прежде всего с развитием ожирения (в большей степени его абдоминальной формы) [30]. Рациональность использования для этих целей показателя, свидетельствующего о нарастании массы тела, является:

- Экстремальное повышение массы тела (более чем на 7%) в течение первых 6 недель терапии года приема препарата оказывает негативное соматическое влияние [54], т.к. в дальнейшем снижение массы тела будет крайне проблематичным [10]. Возможно, уровень генетического влияния связан с предыдущей терапией и это влияние можно рассматривать как критическое. Риск ожирения в общей популяции связывают с вариантами гена, в частности, полиморфизма rs9939609, гена FTO, кодирующего белок семейства ферментов альфа-кетоглутарат — зависимой диоксигеназы, активно вовлеченной в энергетический гомеостаз. Его экспрессия усиливается в гипоталамусе в результате пищевой депривации, но не связана с мотивацией потребления пищи. Важным свойством FTO является его активность в отношении деметилирования ДНК и в особенности РНК, что имеет большое значение для эпигенетических процессов.
- Показатели, характеризующие ожирение (прежде всего абдоминальную форму), обязательный компонент метаболического синдрома. [4].
- Нарастание массы тела — показатель, влекущий за собой развитие других компонентов метаболического синдрома (нарушений углеводного и липидного обмена).
- На ранних стадиях метаболический синдром является потенциально обратимым состоянием и, при соответствующем лечении, можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности его основных проявлений. [5].
- Доступность его оценки, как при каждом посещении врача, так и самим пациентом.

В таблице № 2 приведен анализ клинических исследований, репрезентативных с точки зрения доказательной медицины, о влиянии антипсихотиков как на риски развития отдельных компонентов, так и сформированного метаболического синдрома [34].

Эти данные убедительно доказывают связь фармакогенной прибавки веса с риском формирования метаболического синдрома и могут служить основанием для разработки стратегических моделей минимизации риска у пациентов, принимающих антипсихотическую терапию.

### Разработка стратегических моделей минимизации побочных эффектов

Несмотря на то, что в научной литературе широко обсуждается возможное влияние антипсихотиков второй генерации на риски развития метаболических нарушений у пациентов с психическими заболеваниями, в практическом здравоохранении этому вопросу уделяется недостаточно внимания. Об этом свидетельствует тот факт, что показатели липидного спектра и характеризующие инсулинорезистентность не входят в спектр обязательных скрининговых исследований при назначении терапии. Учитывая высокую распространенность у пациентов с шизофренией отдельных проявлений метаболического синдрома, их связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, роль в этом не только терапевтического фактора, но и поведенческих особенностей, необходима разработка специализированных комплексных программ, нацеленных на минимизацию рисков. Такая программа должна включать несколько модулей для создания условий своевременного выявления и коррекции метаболических нарушений.

#### 4.1. Модуль 1 — выбор инициального антипсихотика

Сравнение эффективности современных антипсихотиков, даже при анализе возможности их влияния на когнитивные и негативные нарушения, позволяют говорить только о преимуществах, выделенных в работах, проведенных на малых выборках пациентов. Проведенные мета-анализы, с учетом двойных слепых контролируемых исследований показывают сравнимую эффективность АПГ АВГ. В настоящее время при ле-

Таблица № 2

антипсихотик	Повышение массы тела	Нарушения углеводного обмена	Нарушения липидного обмена	Метаболический синдром
арипипразол	Низкий	низкий	Низкий	низкий
клозапин	Высокий	высокий	Высокий	высокий
рисперидон	Средний	От среднего до низкого	Низкий	Данных нет
кветиапин	Средний	От среднего до низкого	Средний	средний
сертиндол	Низкий	Данных нет	Данных нет	Данных нет
зипрасидон	Низкий	низкий	Низкий	низкий

чении шизофрении все современные антипсихотические препараты имеют больше сходства, чем различий, примерно одинаково эффективны при глобальной оценке и различаются, в основном, по вызываемым побочным эффектам, в частности по соотношению эффективности и переносимости, не являясь, таким образом, ни строго специфичными, ни идеальными [17; 46]. Именно это определяет тенденцию, которая четко контурируется в последние годы — выбор антипсихотика, опираясь на спектр побочных эффектов [52]. Необходимо отметить, что различия в побочных эффектах антипсихотических препаратах хорошо изучены и имеют доказательную базу. Такой подход имеет дополненное преимущество — тщательный анализ соматического состояния пациента позволяет выделить пациентов, составляющих группу риска по развитию тех или иных побочных эффектов.

Американская Диабетическая Ассоциация совместно с Американской Психиатрической Ассоциацией разработали специальный документ с указанием основных скрининговых критериев для назначения антипсихотиков и протокол мониторинга пациентов в процессе их длительного использования (табл. №3).

При решении вопроса назначения атипичных антипсихотиков необходимо провести скрининговое обследование пациентов для оценки имеющегося риска развития метаболических нарушений. Обследование включает: оценку наследственной предрасположенности к диабету, ожирению, гипертонической болезни и сердечно-сосудистым заболеваниям; антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ, объем талии); лабораторные показатели (определение глюкозы в крови натощак, липидный спектр) и артериальное давление. При отклонении этих показателей от нормы, т.е. наличия настороженности в отношении развития метаболических нарушений, предпочтение должно отдаваться антипсихотикам с низким риском развития метаболических нарушений, например, zipрасидону.

Особое внимание следует уделять пациентам, имеющим наследственность, отягощенную сердечно-сосудистой патологией (ранние инфаркты, инсульты). В отличие от концентраций холестерина и триглицеридов, которые в значительной степени зависят от факторов среды (диеты, образа жизни, физиологического состояния орга-

низма), уровни Апо-А и Апо-В, а особенно их соотношение, находится под генетическим контролем и является более стабильными. Исследования взаимосвязей между содержанием апопротеинов и наличием атеросклероза выявило обратную для Апо-А и прямую для Апо-В корреляцию между уровнем этих апопротеинов и риском развития коронарного атеросклероза [63; 64]. Отношение Апо-В/Апо-А считается более эффективным показателем нарушений липопротеидного обмена и превосходит диагностическое и прогностическое значение индивидуальных апо-белков. Определение аполипопротеинов и их соотношения позволяет выявить нарушение обмена липопротеидов даже при нормальном содержании липидов в крови.

Кроме того, необходимо учитывать, что определенные категории пациентов (женщины, пациенты молодого возраста и пациенты, у которых резкое повышение массы тела может оказать влияние на их социальное функционирование) особенно негативно относятся к риску повышения массы тела, что может повлиять на приверженность к лечению. В этих случаях при выборе конкретного антипсихотика можно использовать метод, «совместного принятия решения» (shareddecisionmaking-SDM). Его суть заключается в том, что врач предлагает пациенту для терапии несколько препаратов, подробно обсуждая преимущества и недостатки каждого. Особое внимание уделяется возможным побочным эффектам каждого из предложенных лекарств. Таким образом, пациент участвует в выборе лечения, понимает его цели и осведомлен о возможных побочных эффектах, что определяет более лояльное отношение при их развитии [22]. Такой подход делает пациента равноправным участником фармакотерапевтического процесса, что способствует развитию навыков партнёрского сотрудничества и самоконтроля развития побочных эффектов на ранних стадиях заболевания.

#### 4.2. Модуль 2 — Мониторинг в процессе фармакотерапии

Согласно принятым рекомендациям, пациенты, получающие атипичные антипсихотики, нуждаются в регулярной оценке показателей, свиде-

**Таблица 3. Протокол мониторинга для пациентов, получающих атипичные антипсихотики**

	исходное	4 недели	8 недель	12 недель	ежеквартально	ежегодно	каждые 5 лет
Анамнез/ наследственность	X					X	
Вес (ИМТ)	X	X	X	X	X		
Окружность талии	X					X	
Артериальное давление	X			X		X	
Уровень глюкозы натощак	X			X		X	
Липидный спектр	X			X			X

Рекомендации ADA/APA (2004) [9]

тельствующих о риске развития метаболических нарушений. Учитывая, что резкое нарастание массы тела и развитие метаболических нарушений наиболее вероятно на первых этапах терапии, более пристальный контроль необходим именно на этих этапах (1 раз в месяц), в дальнейшем проведение лабораторных анализов рекомендовано с меньшей частотой.

Так у пациентов, у которых в процессе проведения терапии антипсихотическими препаратами наблюдается увеличение массы тела более чем на 7% или ухудшение показателей липидного спектра, возрастает опасность развития метаболических нарушений. Частота мониторинга для пациентов, имеющих метаболические нарушения, будет продиктована принципами коррекции конкретного нарушения.

Тактика ведения таких пациентов зависит от результативности применяемой фармакотерапии. В случае появления фармакогенной прибавки массы тела на фоне хорошего терапевтического

результата целесообразно уменьшение дозы препарата, т.к. этот побочный эффект является дозозависимым [1].

В случае недостаточного эффекта от применяемой терапии — актуален вопрос о замене препарата. Сравнения побочных эффектов проводится как в прямых сравнительных исследованиях, так и в switch-исследованиях. Возможно, последние являются более точными, т.к. оценивают вероятность редукции или нарастания побочных эффектов, а, следовательно, и потенциальные риски при применении тех или иных препаратов. В следующей таблице представлены данные switch-исследований, на которые можно ориентироваться при развитии фармакогенной прибавки массы тела в процессе терапии и необходимости замены антипсихотической терапии. При этом необходимо принять во внимание, что повышение массы тела может быть сопряжено с повышенной седацией и гиперпролактинемией. Таким образом очевидно на необходимость дополнительных исследований

Таблица № 4. Сравнительная оценка изменения побочных эффектов при замене антипсихотика

	После переключения						
	АПГ	ОЛЗ	РИСП	КВЕТ	АРИП	СЕРТ	ЗИПР
До переключения	АПГ	↑↑ вес ↓↓ ЭПС ↓ пролактин	↑ вес ↓ ЭПС	↑ вес ↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓ вес ↓ ЭПС ↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓ седация ↓↓ пролактин ↓↓ седация	↑ вес ↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин ↓ седация ↓ Пролактин
	ОЛЗ	↓↓ вес ↑↑ ЭПС ↑ пролактин	↓↓ вес ↓ седация ↑ пролактин	↓ вес ↓ ЭПС ↓ пролактин	↓↓ вес ↓ седация ↓ пролактин	↓ вес ↓ седация ↓ ЭПС ↓ Пролактин	↓↓ вес ↓↓ седация ↓↓ пролактин
	РИСП	↓ вес ↑ ЭПС	↑↑ вес ↑ седация ↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓ вес ↓↓ пролактин
	КВЕТ	↓ вес ↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ вес ↑ ЭПС ↑ пролактин	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↓ вес ↓ седация	↓ седация	↓↓ седация
	АРИП	↑↑ ЭПС ↑ седация ↑↑ пролактин	↑↑ вес ↑ седация ↑ пролактин	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ вес ↑ седация	↓ ЭПС	Нет данных
	СЕРТ	↓ вес ↑↑ ЭПС ↑↑ седация ↑↑ пролактин	↑ вес ↑ ЭПС ↑ седация ↑ пролактин	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ седация	↑ ЭПС	↓ вес
	ЗИПР	↑ вес ↑↑ ЭПС ↑↑ седация ↑↑ пролактин	↑↑ вес	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ вес ↑↑ седация	Нет данных	↑ вес

Адаптировано Weiden, P. J. (2006).; Weber M., Gutierrez AM. Etal(2009); Weiden PJ, Buckley PF. (2007); Zimmermann U. etal. 37 (2003)

АПГ — антипсихотика первой генерации; ОЛЗ — оланзапин; РИСП — рисперидон; КВЕТ — кветиапин; АРИП — арипипразол; СЕРТ — сертиндол; ЗИПР — зиспрасидон; ↑ — имеется риск повышения; ↑↑ — значительный риск повышения; ↓ — имеется тенденция к снижению; ↓↓ — значительная вероятность снижения

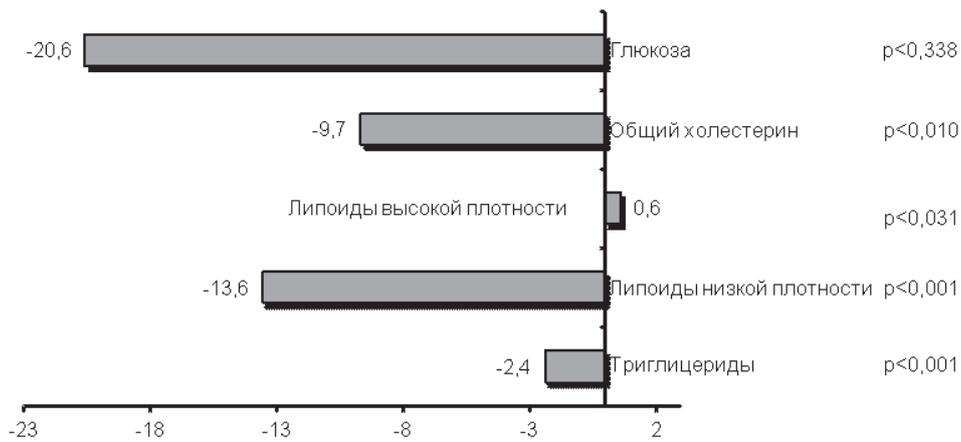


Рис. 1. Динамика метаболических параметров в начале и конце исследования KudlaD и соавт. 2007

**Таблица 5. Влияние на липидный спектр zipрасидона и оланзапина у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством**

Исследование	Доза мг/сут.	Триглицериды моль/л		Общий холестерин моль/л		Лipoproteиды высокой плотности		Лipoproteиды низкой плотности	
		Исходная	Изменение	исходная	Изменение	Исходная	Изменение	Исходная	изменение
Breier et al.12	Зип 80-160	1.68	-024++	4.92	-0.33+	1.19	+0.02++	2.98	-0.27+
	Олз 10-20	1.62	+0.39	4.97	+0.08	1.24	-0.06	3.00	+0.02
Kinon et al.13	Зип 80-160	2.19	-0.11+	5.16	-0.30	1.25	-0.01	2.95	-0.19
	Олз 10-20	2.33	+0.15	5.24	-0.06	1.24	-0.05	3.04	-0.11
Simpson et al.11	Зип 80-160	1.39	-0.02	4.78	-0.03+			2.95	-0.03++
	Олз 5-15	1.40	+0.29*	4.75	+0.50			2.79	+0.34*

Зип-zipрасидон, олз-оланзапин. \* p<0.001 по сравнению с исходной; + p<0.05, ++ p<0.001 по сравнению с оланзапином.

Harrison T.H и соавт. 2006.

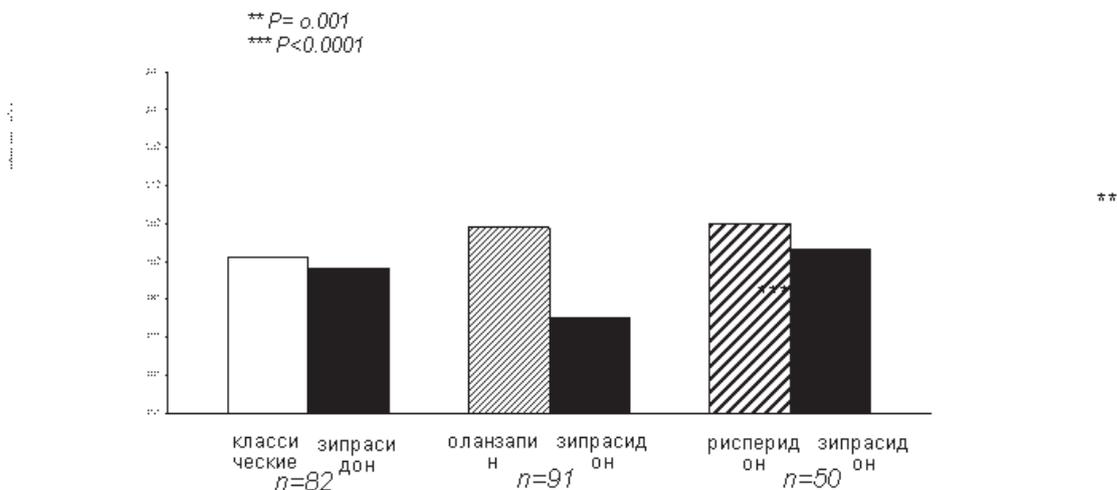


Рис. 2. Уровень средних нетощачковых триглицеридов до и после переключения на zipрасидон WeidenP.J. и соавт. 2007

для исключения дополнительных рисков, способствующих повышению массы тела.

Анализ таблицы показывает, что в случае преобладания у пациентов заторможенности, которая может влиять на физическую активность и, следовательно, способствовать повышению массы тела, для предотвращения седативного эффекта препаратами выбора могут быть зипрасидон и рисперидон, а также сертиндол. При констатации повышения массы тела в процессе лечения, препаратом выбора может быть зипрасидон.

При использовании зипрасидона, препарата с низким риском повышения массы тела, отмечается благотворный эффект терапии в отношении липидного спектра.

На фоне терапии зипрасидоном отмечалось значительное снижение уровня общего холестерина (-13,6;  $p < 0,001$ ), липопротеинов низкой плотности (-9,7;  $p < 0,001$ ), триглицеридов (-20,6;  $p < 0,010$ ) и значительное увеличение липопротеидов высокой плотности (0,6;  $p = 0,031$ ), незначительное снижение уровня глюкозы [42] (рис.1). По данным сравнительных исследований [62; 13; 40] было доказано, что зипрасидон обладает более низким риском развития дислипидемии и благоприятнее влияет на липидный спектр в сравнении с оланзапином (табл. 5).

Кроме того, имеются данные (рис. 2), что при переводе пациентов с антипсихотиков с высоким риском метаболических нарушений на зипрасидон уровень средних нетощаковых триглицеридов и холестерина значительно снижался [67].

Приведенные данные свидетельствуют, что перевод пациентов на препарат с низким риском повышения массы тела не только влечет снижение веса пациентов, но и нормализует показатели углеводного и липидного обмена, что уменьшает риски формирования метаболического синдрома и сопряженных с ним осложнений. Нельзя исключить, что это определяется различным влиянием препаратов на углеводный и липидный обмен, и, в частности данными об отсутствии эпигенетического влияния зипрасидона [60].

Результаты генетических исследований позволяют предположить о возможности выделения специфической группы пациентов, перевод которых на терапию зипрасидоном будет более результативным для минимизации метаболических побочных эффектов. После терапии клозапином или оланзапином, пациенты европейского происхождения — носители аллеля С полиморфизма -1291 C/G (rs1800544) в промотерной области гена альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) обнаружили больший уровень ИАНВ, чем носители генотипа GG, эффект не выявлен у афроамериканцев [61]. При переводе пациентов, имевших метаболические нарушения в результате по меньшей мере 12 мес. терапии прочими антипсихотиками, на арипипразол или зипрасидон, у гомозигот GG по полиморфизму rs1800544 гена ADRA2A в сравнении с прочими пациентами снижение веса было наибольшим. Можно предполагать, что у носителей этих генотипов назначение арипипразо-

ла или зипрасидона будет связано с минимальным ИАПВ, а перевод на эти препараты с других АП окажется максимально эффективным в плане снижения риска развития метаболического синдрома [58].

У пациентов с хорошим терапевтическим ответом и особенно с избирательным откликом именно на конкретный антипсихотик, замена лечения может привести к ухудшению психического состояния. Мы считаем, что в этих случаях необходимо разработать специализированные терапевтические подходы, нацеленных на коррекцию массы тела на фоне приема успешно зарекомендовавшего себя антипсихотика.

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о возможности использования препаратов для лечения ожирения у пациентов с хорошим эффектом антипсихотической терапии, на фоне которой происходит повышение массы тела. Имеются данные об успешном применении метформина, топирамата, амантадина, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, пиколината хрома.

Метформин — перспективное лекарственное средство для уменьшения обменных нарушений, вызванных антипсихотической терапией [34]. Этот препарат является пероральным антигипергликемическим средством, снижающим содержание глюкозы в крови в основном за счет повышения чувствительности к инсулину печени и периферических тканей, не влияя на секрецию инсулина [20]. Проведенные исследования показали, что метформин может уменьшать вес и нарушения обмена веществ, вызванные антипсихотическими препаратами [33]. Доза метформина подбирается индивидуально (500 — 1500 мг/сут).

Топирамат относится ко второму поколению противосудорожных средств со смешанным ГАМК-Кергическим и антиглутаматергическим действием. В психиатрической практике топирамат используется для того, чтобы препятствовать увеличению веса, связанному с приемом психотропных препаратов. Результаты недавних двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показали, что данный препарат может предотвратить неблагоприятные метаболические эффекты, индуцированные антипсихотическими препаратами [50]. С этой целью топирамат применяется в малых дозах (100 мг в сутки). Низкая доза топирамата дает возможность снизить вероятность развития побочных эффектов метаболического профиля, при этом парестезии (частое нежелательное явление при применении топирамата) регистрируются редко, и, как правило, не приводят к отказу от приема препарата.

Амантадин — слабый антагонист NMDA глутаматных рецепторов, который может увеличивать высвобождение дофамина и блокировать обратный захват дофамина, уменьшать выраженность симптомов болезни Паркинсона и экстрапирамидные симптомы, вызванные применением лекарственных средств. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что аман-

тадин препятствует увеличению веса или способствует потере веса у пациентов, принимающих антипсихотики, при этом не обладает влиянием на психопатологию [43].

Омега-3- полиненасыщенные жирные кислоты способствуют улучшению биохимических показателей [59], снижают уровни триглицеридов [15], уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, темпы прогрессирования атеросклероза [41]. Предполагается, что у пациентов с высокими кардиоваскулярными рисками их использование улучшает даже соматическое состояние [25].

Пиколинат хрома способствует нормализации аппетита и уменьшению массы тела [47; 16]. Возможный механизм действия хрома предположительно связывают с увеличением серотониновой трансмиссии за счет активации периферической чувствительности к инсулину [37].

### Модуль 3 — Образовательные программы для пациентов и мероприятия по минимизации факторов риска

Стратегии уменьшения воздействия факторов риска обменных нарушений, индуцированных антипсихотическими препаратами, должны включать образовательные программы для пациентов и членов их семей, которые должны мотивировать внести необходимые изменения в образ жизни — отказаться от курения, выработать здоровые диетические привычки и необходимый уровень физической нагрузки [8]. Наряду с этим, образовательные программы должны охватывать темы связанные с заболеванием, ожиданиями от лечения, побочные эффекты препаратов, симптомы и признаки сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Психосоциальная поддержка больных шизофренией также должна включать в себя задачи формирования здорового рациона питания (адекватного по калорий-

ности и количеству свежих овощей и фруктов) и привлечение больных к спортивным занятиям, в том числе и в период их пребывания в стационарах. Исследования показали, что немедикаментозные предприятия регуляции веса терапевтически и экономически эффективны и поэтому должны быть приоритетными, особенно на ранних этапах антипсихотической терапии [14]. И в случае, если поведенческая интервенция недостаточна, должно применяться медикаментозное лечение, которое способствует уменьшению веса и коррекции метаболических изменений, вызванных антипсихотическими препаратами.

### Заключение

Таким образом, пациенты с психическими заболеваниями входят в группу высокого риска кардио-метаболических расстройств, в связи с генетическими предрасположенностями, факторами окружающей среды, образом жизни. Эти риски дополняются еще приемом антипсихотических препаратов. Ведение таких пациентов должно происходить на междисциплинарном уровне и быть направлено на своевременное выявление, мониторинг и коррекцию метаболических нарушений для улучшения качества помощи пациентам. Привлекательным представляется возможность индивидуализации терапии с учетом риска формирования побочных эффектов на основе генетического тестирования: от выбора препарата и оптимальной дозировки с начала лечения до выбора наиболее подходящей лекарственной формы и способа доставки. Однако сегодня, несмотря на большой пласт исследований, проведенных в этом направлении, большинство полученных результатов требуют репликации. Поэтому использование предложенной модели, нацеленной на минимизацию рисков побочных эффектов антипсихотиков, создает условия для эффективного менеджмента пациентов с психическими расстройствами.

### Литература

1. Горобец Л.Н. Изменение массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях длительной терапии атипичными антипсихотиками / Л.Н. Горобец // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 9. — С. 52-56
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Медпрактика-М. — 2007. — 312 с
3. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — №9. — С. 90-96
4. Консенсус группы организаций Здоровья Америки. Окружность талии и кардиометаболический риск / Ассоциация по профилактике ожирения и коррекции массы тела; Северо-
5. Американская ассоциация по изучению ожирения; Общество по ожирению; Американское общество по проблемам питания; Американская диабетологическая ассоциация // Артериальная гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 1-6.
6. Чазова И. Е. Метаболический синдром / Чазова И. Е., Мычка В. Б. — М.: Медиа Медика. — 2004. — 168 с.
7. Allison D., Casey D. Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature // Journal of Clinical Psychiatry. 2001. — Vol. 62 (suppl. 7). — P. 22-31
8. Allison D.B., Fontaine KR., Moonseong H., Mentore J.L., Cappelleri J.C., Chandler L.P. et al. The distribution of Body Mass Index among Individuals with and without Schizophrenia // J Clin Psychiatry. — 1999. — Vol. 60. — P. 215.
9. Alvarez-Jimenez M., Hetrick S., Gonzalez-Blanch C. Non-pharmacological management of antipsy-

- chotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Psychiatry*. — 2008. — Vol. 193. — P. 101-107.
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2004. — Vol. 65. — P. 267-272.
  10. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9. — P. 94-112.
  11. Baptista T., Reyes D., Hernandez L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999. — Vol. 62. — P. 409-417.
  12. Bou Khalil R.I. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake // *Presse Med.* — 2012. — vol. 41. — P. 238-43. doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.013.
  13. Breier A., Berg P.H., Thakore J.H., et al. Olanzapine versus Ziprazidon: results of 28-week double-blind study in patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry* — 2005 Oct. — 162(10). — P. 1879-1887.
  14. Chen C., Chiu C., Huang M. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* — 2008. — Vol. 32. — P. 925-931.
  15. Connor W. N3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients / W. Connor, C. de Francesco, S. Connor // *Annals of the New York Academy of Science*. — 1993. — Vol. 683. — P. 16-34.
  16. Davidson J. Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial / J. Davidson, K. Abraham, K. Connor, M. McLeod // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 53. — P. 261-264.
  17. Davis J., Chen N., Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch Gen Psychiatry*. — 2003. — Vol. 60. — P. 553-564.
  18. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D., Hanssens L., Wampers M., Scheen A. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. — 2006. — P. 2-14.
  19. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A. et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — P. 368-389.
  20. Dunn C., Peters D. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Drugs* — 1995. — Vol. 49. — P. 721-749.
  21. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415-1428.
  22. Edlinger M., Hofer A., Rettenbacher M., et al. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. — 2009. — Vol. 113. — P. 246-251.
  23. Emul M., Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2015. — Vol. 1. — P. 2493-2503. doi: 10.2147/NDT.S50006. eCollection 2015.
  24. Expert Panel on Detection Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486-2497.
  25. Frasure-Smith N. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes // N. Frasure-Smith, F. Lesperance, P. Julien // *Biol Psychiatry*. — 2004. Vol. 55. — P. 891-896.
  26. Gebhardt S., Theisen F.M., Haberhausen M., Heinzel-Gutenbrunner M., Wehmeier P.M., Krieg J.C., Kühnau W., Schmidtke J., Remschmidt H., Hebebrand J. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study // *J Clin Pharm Ther.* — 2010. — Vol. 35. — P. 207-211. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01084.
  27. Gentile S., Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis // *Drug Saf.* — 2006. — Vol. 29. — P. 303-319.
  28. Goldman L.S. Medical illness in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60. — P. 10-15.
  29. Gough S.C., O'Donovan M.C. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? // *J Psychopharmacol.* 2005 — Vol. 19. — P. 47-55.
  30. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry*. — 2002. — Vol. 51. — P. 972-978.
  31. Hadda P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 16-27.
  32. Harrisson T.H. Scott L.J. Ziprazidon. A review of its Use in schizophrenia or schizo affective disorder // *CNS Drugs*. — 2006. — №20. — P. 1028-1050.
  33. Hasnain M., Fredrickson S., Vieweg W. Metformin for obesity and glucose dysregulation in patients with schizophrenia receiving antipsychotic drugs // *J Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 25. — P. 715-721.
  34. Hasnain M., Vieweg W., Fredrickson S. Metformin for atypical antipsychotic-induced weight gain and glucose metabolism dysregulation: review of the literature and clinical suggestions // *CNS Drugs*. — 2010. — Vol. 24. — P. 193-206.
  35. Hasnaina M., Vieweg W., Sonja V.R., Fredrickson K., Beatty-Brooks M., Fernandez A., Pandurangi A.K. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving

- atypical antipsychotic medications// Primary care diabetes. — 2009. — Vol. 3 — P. 5–15.
36. Hegarty J., Baldessarini R., Tohen M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // *Am J Psychiatry* — 1994. — Vol. 151. — P. 1409–1416.
  37. Horacek J. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers // *Psychoneuroendocrinol.* — 1999. — Vol. 24. — P. 785–787.
  38. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // *Arch Intern Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 1066–1076.
  39. Kato M., Gonzalez-Blanco M., Sotelo J. et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a pilot study // *American Psychiatric Association Annual Meeting.* — 2003. — P. 211–213.
  40. Kinon B.J., Lipkovich I., Edwards S.B. et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidon in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms // *J Clin Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 157–162.
  41. Kris-Etherton P. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease / P. Kris-Etherton, W. Harris, L. Appel // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2747–2757.
  42. Kudla D., Lambert M., Domin S., Kasper S., Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial// *European Psychiatry.* — 2007. — №22. — P.195–202.
  43. Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1209–1223.
  44. Malan-Müller S., Kilian S., van den Heuvel L.L., Bardien S., Asmal L., Warnich L., Emsley R.A., Hemmings S.M., Seedat S. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* 2016—Jan; 170(1)—P. 1-17. doi: 10.1016/j.schres. 2015.11.011
  45. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulhara P. Metabolicsyndromeinschizophrenia. *Indian J PsycholMed.* — 2013. — Jul-Sep. — 35(3)—P. 227–240.
  46. Marinis T., Saleem P., Glue P. Switching to Long-Acting Injectable Risperidone is Beneficial with Regard to Clinical Outcomes, Regardless of Previous Conventional Medication in Patients with Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* — 2007. — Vol. 40. — P. 257–263.
  47. McLeod M. Chromium treatment of depression // M. McLeod, R. Golden // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 3. — P. 311–314.
  48. Millar H. Management of physical health in schizophrenia: A stepping stone to treatment success // *European Neuropsychopharmacology.* — 2008. — 18. — P. 121–128.
  49. Müller D., Kennedy J. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* — 2006 — Vol. 7. — P. 863–887.
  50. Narula P., Rehan H., Unni K. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* — 2010. — Vol. 118. — P. 218–223.
  51. Nasrallah H. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles// *Molecular Psychiatry.* — 2008.— Vol. 13. — P.27–35.
  52. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia, Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. — 2008. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=42460>
  53. Newcomer J., Haupt D. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 51. — P.480–491.
  54. Otañfio L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.Q. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev PsiquiatrSaludMent (Barc.).* — 2013. — Vol.6. — P.26–32.
  55. Park S., Lee J., Ha E., Choi S., Cho H., Seo M., Kim Y. Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells // *EurNeuropsychopharmacol.* — 2009. — Vol.19. — P. 356–362. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.12.012
  56. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment — pharmacological mechanisms // *PharmacolTher.* — 2010. — Vol.125. — P. 169–179.
  57. Roberts L., Roalfe A., Wilson S., Lester H. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study // *Fam. Pract.* — 2007. — Vol. 24. — P. 34–40.
  58. Roffeei S.N., Reynolds G.P., Zainal N.Z., Said M.A., Hatim A., Aida .SA., Mohamed Z. Association of ADRA2A and MTHFR gene polymorphisms with weight loss following antipsychotic switching to aripiprazole or ziprasidone // *Hum Psychopharmacol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 38–45. doi: 10.1002/hup.2366
  59. Ross B, WardP, GlenI. Delayed vasodilatory response to methylnicotinate in patients with unipolar depressive disorder// *J. Affect. Disord.* — 2004. — Vol. 82. — P. 285–290.
  60. Sárvári A.K., Veréb Z., Uray I.P., Fésüs L., Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both pro-inflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. // *BiochemBiophys Res Commun.* — 2014. — Vol. 450. — P. 1383–1389. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.005. Epub 2014 Jul 11
  61. Sickert L., Müller D.J., Tiwari A.K., Shaikh S., Zai C., De Souza R., De Luca V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Association of the alpha 2A adrenergic receptor — 1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans // *Pharmacogenomics.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1169–1176. doi: 10.2217/pgs.09.43

62. Simpson G.M., Weiden P.J., Pigott T., et al. Six-months blind multicenter continuation study of ziprazidon versus olanzapine in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. — 2005. — Vol. 162. — P. 1535-1538.
63. Stengard J.H., Kardias.L., HamonS.C. et al Contribution of regulatory and structural variations in APOE to predicting dyslipidemia // *J. Lipid. Res.* — 2006. — Vol. 47. — P. 318-328.
64. Talmud P.J., HaweE., MartinS. et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 3039-3046.
65. Weber M., Gutierrez AM. et al. The Risk and Benefit of Switching Antipsychotics: A Case Study Approach Perspectives // *Psychiatric Care*. 2009. — Vol. 45. — № 1. — January. — P. 54-61.
66. Weiden P.J., Buckley P.F. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of «switching» medications // *J ClinPsychiatry*. — 2007. — Vol.68. — P. 14-23.
67. Weiden P. J. Switching antipsychotics: An updated review with a focus on quetiapine // *Journal of Psychopharmacology*. — 2006. — Vol. 20. — P. 104-118.
68. Woodward N., Purdon S., Meltzer H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects // *Schizophrenia Res.* — 2007. — Vol. 89. — P. 211-224.
69. Zimmermann U. et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients // *Journal of Psychiatric Research*. — 2003. — Vol. 37. — P. 193-220.

#### Сведения об авторах

**Мазо Галина Элевна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Кибитов Александр Олегович** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru

## Химическая вестибулярная дерцепция — новая возможность в лечении выраженных форм экстрапирамидной симптоматики, связанной с приемом психотропных препаратов

Нарышкин А.Г.<sup>1,2</sup>, Галанин И.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН

**Резюме.** Рассмотрено современное состояние проблемы, связанной с возникновением выраженных форм экстрапирамидной симптоматики при приеме психотропных препаратов. Приведено теоретическое обоснование возможности применения транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции в лечебных целях у больных страдающих поздней дискинезией. Описана методика проведения вестибулярной дерцепции. Лечение заключалось в применении транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции. Курс лечения длился 3-4 недели. По окончании лечения у больных отмечался выраженный регресс экстрапирамидной симптоматики.

**Ключевые слова:** экстрапирамидная симптоматика, поздняя дискинезия, вестибулярный аппарат, вестибулярная дерцепция.

### Chemical destruction of vestibular receptors — a new opportunity in the treatment of pronounced forms of extrapyramidal symptoms associated with taking psychotropic drugs

Naryshkin A.G.<sup>1,2</sup>, Galanin I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences

**Summary.** The current state of the problems associated with the emergence of pronounced forms of extrapyramidal symptoms while taking psychotropic drugs is considered in the article. The theoretical justification of the possibility of using chemical transtympanal destruction vestibular receptors for therapeutic purposes in patients with tardive dyskinesia conducted. The methodology of the chemical transtympanal chemical destruction of the vestibular receptors described. The treatment consisted in the application of chemical transtympanal destruction of vestibular receptors. The course of treatment lasted 3-4 weeks and consisted of 4—5 procedures. After treatment, patients had regression of extrapyramidal symptoms.

**Key words:** extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia, the vestibular apparatus, destruction of vestibular receptors.

**П**роблема возникновения экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), связанной с приемом психотропных препаратов, возникла одновременно с их применением. Согласно исследованиям последних лет (1). ЭПС возникает более чем в 60% случаев вследствие блокады дофаминергической передачи. Это связано с тем, что эффект терапии появляется при блокаде 60-80% дофаминергических рецепторов 2-го типа, однако уровень блокады более 80% приводит к возникновению ЭПС (2). Поздняя (тардивная) дискинезия (ПД) — одно из наиболее тяжелых осложнений, связанных с приемом антипсихотиков. Как правило, симптоматика ПД развивается на фоне длительного (многолетнего) приема нейролептических препаратов, но иногда она формируется намного быстрее (через несколько месяцев), а на фоне «обрыва» терапии и через несколько дней (5). Заболевание, чаще всего проявляется локальными, полиморфными экстрапирамидными расстройствами с непроизвольными, хореоподобными или атоидными сокращениями различных мышечных групп конечностей и туловища. Ино-

гда эти экстрапирамидные расстройства спонтанно ослабевают, но лишь на короткое время. В дополнение к этому, еще в 1969г И.Я. Гуревич описал стойкие изменения в психической сфере этих пациентов, в форме, так называемой психофармакотоксической энцефалопатии. Помимо повышенной психофизической истощаемости и аффективной неустойчивости, у больных возникала «истеризация» психики с тенденцией к демонстративному преувеличению имеющихся симптомов ПД. Формирование подобных экстрапирамидных расстройств описано не только на фоне приема нейролептиков, но также антидепрессантов, нормотимиков, противосудорожных препаратов, холиноблокаторов, агонистов дофамина и препаратов L-допа (5, 8, 9). Исследования последних лет показывают, что после одного года приема типичных нейролептиков ПД развивается у молодых пациентов в 4% случаев, а у пожилых в 26%. После трех лет приема эти цифры увеличиваются соответственно возрастным группам до 11% и 60%. Таким образом, существенную роль в развитии ПД играет возраст. Показано, что ПД у пациен-

тов пожилого возраста возникают в 5 раз чаще, чем у молодых, причем наиболее часто она возникает у женщин (1). При применении антипсихотиков второго поколения общая частота возникновения экстрапирамидных расстройств наблюдается несколько ниже, в среднем на 30-50% что, скорее всего, связано с их большим сродством к серотониновым рецепторам 2А-типа по сравнению с D2-рецепторами (9,10).

Патогенез ПД до настоящего времени остается неясным. Ставшая традиционной гипотеза о компенсаторном (в ответ на блокаду рецепторов дофамина нейролептиками) увеличении числа дофаминовых рецепторов и развитии их гиперчувствительности в структурах базальных ганглиев, в настоящее время подвергается критике. Согласно новым представлениям в патогенез ПД вовлечено несколько нейротрансмиттерных систем, куда входят дофаминергическая, норадренергическая, ГАМК-ергическая, холинергическая и пептидергическая системы. При этом центральная дофаминергическая и норадренергическая активность повышается, а ГАМК- и холинергическая снижается. Допускается, существование нескольких подтипов ПД, для каждого из которых возможен свой, индивидуальный спектр нейрохимических изменений. Активное внимание уделяется исследованию гипотезы о том, что одним из основных факторов формирования ПД является, так называемый окислительный стресс — резкое увеличение продуктов свободных радикалов и других активных форм кислорода, превышающих возможности антиоксидантной защиты организма. В результате блокады дофаминовых рецепторов возможно резкое увеличение выброса глутамата, который, в свою очередь, способен оказывать токсическое действие на ГАМК-ергические стриарные нейроны (4). Известно, что нейролептики обладают липофильностью и могут встраиваться в клеточные мембраны. При этом нарушается энергетический метаболизм клеток и запускается каскад структурных и функциональных изменений в нейронах, которые в рамках формирования негативной нейропластичности приводят к образованию новых «патологических» межнейронных связей. Подавляющее большинство исследований, посвященных вопросам лечения ПД солидарны в том, что в настоящее время не существует эффективных методов и четких алгоритмов лечения этого расстройства. Современные исследования не рекомендуют длительно применять антихолинергические средства, так как показано, что на фоне их отмену связывают с уменьшением симптомов ПД (7). В основном рекомендации сводятся к соблюдению профилактических мер и избеганию неоправданного и длительного применения антипсихотиков. Единственный препарат с резерпиноподобным действием, одобренный в англоязычных и европейских странах (тетрабеназин) для лечения ПД, не получил широкого распространения в связи с тем, что риск возможных негативных

последствий, превышает потенциальную пользу от его применения.

**Цели и задачи.** В связи с вышеизложенным, задачей нашего исследования явился поиск эффективных методов лечения ПД. С этой целью мы использовали транстимпанальную химическую вестибулярную деречепцию (ТТХВД), применяемую ранее при лечении самостоятельных нозологических форм экстрапирамидной патологии (спастическая кривошея, паркинсонизм, торсионная дистония). Материал и методы.

Методология и алгоритм проведения ТТХВД заключается в следующем. 1. Полость наружного слухового прохода обрабатывается турундой, смоченной 3% раствором перекиси водорода. Обработка проводится до тех пор, пока на турунде не остается следов ушной серы. 2. После этого полость наружного слухового прохода осушается сухой турундой, затем полость и прилежащие отделы ушной раковины дезинфицируется с помощью турунды, смоченной 70% раствором этилового спирта. 3. Игла 10 мл шприца вводится подкожно по заднему краю наружного слухового отверстия до надкостницы. После чего проводится подкожное введение 0,5 % раствора местного анестетика в количестве от 5 до 10 мл. При этом помимо анестезии происходит гидропрепаровка мягких тканей задней поверхности наружного слухового прохода, приводящая к значительному утолщению кожи, расположенной на его задней стенке, что в последующем позволяет завести иглу в полость среднего уха безболезненно по самому крайнему периметру барабанной перепонки, то есть, практически не травмируя ее. 4. Ориентиром продвижения иглы под кожей является ощущение ее скольжения по кости. На глубине 3—4 см возникает ощущение провала иглы в полость. После этого больному в полость среднего уха вводится новокаин. Критерием попадания иглы в полость среднего уха является ощущение беспрепятственного поступления раствора. У больного при этом, появляется ощущение затекания раствора в полость носоглотки и возникает системное головокружение, сопровождающееся развитием типичного вестибулярного нистагма. 5. Раствор стрептомицина готовится из расчета 1 г на 1 мл новокаина или физиологического раствора. После введения раствора игла извлекается, полость наружного слухового прохода высушивается с помощью сухой турунды и тампонируется турундой, смоченной перекисью водорода. 7. По результатам ежедневного контроля с проведением прицельной компьютерной томографии в течение 3 дней после введения антибиотика его нахождение в полости среднего уха определяется на протяжении 2 последующих дней. На третьи сутки антибиотик элиминируется из тимпанальной полости. По этой причине повторное введение антибиотика проводилось на второй, или на третий день.

Стрептомицин разводится в 1мл раствора с целью заполнения всей барабанной полости. Из-

вестно, что ее поперечный размер составляет 5-6 мм, а вертикальный — до 10 мм. Следовательно, объем полости составляет не более 0,25 см<sup>3</sup>. Таким образом, при условии заполнения всей полости и истечения избытка раствора через слуховую трубу, действующая доза не превышает 0,25 г. Курсовое лечение состоит, как правило, из 1-5 процедур (в среднем — 4). Критерием получения результата и окончания лечения является возникновение признаков стойкой вестибулопатии, которая в дальнейшем купировалась приемом бетасерка. При катамнестическом обследовании, ни у одного больного не было выявлено снижение слуха, что подтверждалось результатами аудиометрии. С учетом новизны методики больным и их ближайшим родственникам разъяснялась ее сущность, подробно разъяснялись возможные побочные эффекты. Метод применялся исключительно с согласия пациента и его ближайших родственников, с обязательной фиксацией факта согласия в истории болезни.

#### Результаты и их обсуждение

ТТХВД использовалась нами в лечении ПД, которая была диагностирована у 7 больных в возрасте до 30 ( $\pm 3,7$ ) лет. Длительность ПД колебалась от 2 до 4 лет (в среднем  $2,7 \pm 0,62$  г.). Все больные были инвалидами 2—3 гр. У 4-х больных симптоматика была представлена преимущественно хореоатетодными гиперкинезами. Ещё у трех больных — паркинсоноподобным синдромом. Клиника этих состояний достаточно подробно описана ранее другими авторами (6). Все больные в течение, как минимум, двух лет постоянно с целью лечения ПД принимали разнообразную медикаментозную терапию без видимого эффекта. При поступлении в отделение больным проводилась постепенная отмена предшествующей терапии. ТТХВД проводилась слева, по аналогии с лечением больных паркинсонизмом, у которых при вмешательстве слева наблюдался двухсторонний клинический эффект. Редукция разнообразных проявлений ПД наблюдалась уже при проведении первых процедур ТТХВД. В дальнейшем этот эффект продолжал нарастать в течение всего последующего периода наблюдения, хотя длительность последнего пока не превышает 1 года. Несмотря на бурное развитие нейронаук, наши знания о работе головного мозга и о механизмах действия медикаментов на центральную нервную систему, остаются несовершенными. Назначая антипсихотики мы применяем целесообразную, с нашей точки зрения, стратегию компенсации патологического процесса. Чаще всего мы получаем желаемый лечебный эффект, но иногда этого не происходит. Возможно, медикаментозная терапия воспринимается мозгом, как некая химическая атака на чрезвычайно сложную саморегулирующуюся систему. Если это так, тогда становится понятным не только большое количество случаев резистентности к терапии, но и возникающие по-

бочные эффекты, к которым относится и ПД. В тоже время ТТХВД предполагает воздействие на вестибулярную систему, которая является базовой по отношению ко всем видам сенсорики и моторики, а все дальнейшие изменения происходят в порядке меняющейся самоорганизации деятельности ЦНС. Еще в 1986г. Б.И.Котляр отмечал, что «любая деафферентация приводит к реактивации нервного центра из других афферентных источников и формированию, по существу, его новой организации». Теоретическое обоснование ТТХВД заключается в том, что отолитовый аппарат, находящийся в области внутреннего уха, отвечает, в числе прочего, за восприятие гравитационной постоянной. Под влиянием этой, одной из базовых афферентаций происходит рост, формирование и функционирование всех мозговых структур и организма в целом. ТТХВД значительно уменьшает поток сигналов отвечающих за восприятие силы гравитации. Воздействие на этот мощный, диффузный, базовый поток афферентной информации приводит к существенной перестройке интегративных процессов в головном мозге, за счет актуализации других афферентных информационных потоков. Мозг, как полимодальная система, устанавливает и формирует новые ассоциативные функциональные связи, т.е. начинается процесс позитивной нейропластичности и в результате происходят изменения сложившейся патологической системы. Мы рассматривали проявления ПД, как разновидность вторичных экстрапирамидных расстройств. Одной из причин экстрапирамидной патологии, во всяком случае, в афферентном звене патологической системы, которая лежит в основе клинических проявлений ПД, является рассогласование между проприорецептивными и вестибулярными афферентными потоками при доминирующей роли вестибулярной афферентации. Таким образом, ТТХВД уменьшая вестибулярные, актуализирует проприорецептивные потоки (3). Вследствие этого процесса происходит кардинальная функциональная перестройка сложившейся патологической системы.

#### Особенности механизма действия вестибулярной дерцепции (ВД)

А) В отличие от других видов лечения (медикаментозное, ФТЛ и пр.), при вестибулярной дерцепции головной мозг «самостоятельно выбирает» стратегию компенсации — в зависимости от сложившихся патологических интрацеребральных взаимоотношений.

Б) Действие вестибулярной дерцепции с учетом внутримозговых связей вестибулярной системы является многоуровневым, затрагивая практически все структуры головного мозга, начиная со ствола и заканчивая корой головного мозга.

В) Механизм ВД является многоплановым, так как согласно закону денервационной гиперчувствительности Кеннона-Розенблюта (1948) у денервированных нейронов повышается чувстви-

тельность как к возбуждающим, так и тормозным электрическим и химическим влияниям.

Г) Действие ВД в отличие от других известных видов модуляции сенсорных процессов имеет постоянный характер и обладает значительным временным потенциалом, являясь базисом устойчивости протекания процесса компенсаторных перестроек.

Д) С учетом неполного выключения вестибулярного аппарата не только после первого, но и после нескольких курсов лечения, вестибулярная дерцепция имеет ресурс терапевтического потенциала, так как в случае недостаточного клинического эффекта курс лечения может быть повторен, что сопровождается дальнейшим углублением вестибулярной деафферентации и нарастанием клинического эффекта.

### Выводы

1. До настоящего времени ПД является практически неизлечимым осложнением психотропной терапии.
2. На небольшом количестве больных показана высокая эффективность метода транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции.

3. Полученные результаты дают основание считать предлагаемый метод высоко перспективным.

### Заключение

Возможно, полученный положительный результат можно объяснить относительно небольшим количеством пролеченных больных. Однако вероятнее всего, предлагаемый метод является наиболее высоко перспективным по сравнению с имеющимися. Помимо этого, по сравнению с широко внедряющимися современными, дорогостоящими методами воздействия на ЦНС (глубокая стимуляция головного мозга, транскраниальная магнитная стимуляция и т.п.) предлагаемый способ лечения прост в применении, не требует специального оборудования и не является дорогостоящим. В силу своей простоты может применяться даже в амбулаторных условиях. Это направление нуждается в дальнейшем развитии с более глубоким изучением эффективности ТТХВД при ПД с привлечением электроэнцефалографических и электронейромиографических методик.

### Литература

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. — М.: «Бином». — 2005. — 415 с.
2. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. — М.: «Бином». — 2004. — С. 14-49.
3. Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Второв А.В. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности метода транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции у больных цервикальной дистонией. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2004. — №1. — С. 107-112.
4. Плотникова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении, // Таврический медико-биологический вестник. — 2009. — Т. 12, — С. 192-199.
5. Шток В.Н., Иванов-Смоленский И.А., Левина О.С. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению.
6. Ястребов Д.В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии ан-

- типсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2013. — Т. 125. — С. 36-44.
7. Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C., Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment// J.Psychopharmacol. — 2012. — № 26. — P. 1167-1174.
  8. Dubovsky S.I., Thomas M. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine // Psychiatr Serv. — 1996. — Vol. 47. — P. 991-993.
  9. Leucht S., Wahlbeck K., et.al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics a systematic review and meta-analysis // Lancet. — 2003. — V.361. — P. 1581-1589.
  10. Meltzer H.Y. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs / Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress / Ed. K.L. Davis, D. Charney., J.T. Coyle., C. Bemeroff. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. — 2002. — P. 819-833.

### References

1. Arana, D., Rosenbaum D. Pharmacotherapy of mental disorders. — M.: «Binom». — 2005. — 415 p.
2. Carlson, A., I. Latrobe. Dopamine theory of the pathogenesis of schizophrenia.. — M: "Binom". — 2004. — P. 14-49.
3. Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Vtorov A.V. Clinical and neurophysiological assessment of the ef-

- fectiveness of the method chemical transtympanal destruction of vestibular receptors in patients with cervical dystonia. — 2004. — №1. — P. 107-112
4. Plotnikova E.V. Drug-induced movement disorders in schizophrenia. — Tauride medical and biological Bulletin. — 2009. — V. 12 — P. 192-199.

5. Stock V.N., Ivanov-Smolenskiy, I.A., Levina O. *Extrapyramidal disorders: diagnosis and treatment guide.* — М. — 2002. — 608 p.
6. Yastrebov D.V. *Extrapyramidal disorders, complicating the conduct of therapy with antipsychotic drugs (the modern understanding of clinical issues, pathogenesis and correction).* — *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* — 2013. — V. 125. — P. 36-44.

**Сведения об авторах**

**Нарышкин Александр Геннадьевич** — профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник, НИПНИ им. В.М.Бехтерева. E-mail: naryshkin56@mail.ru

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

## Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень

Захаров Д.В., Михайлов В.А.

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

**Резюме.** В статье обсуждается проблема дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) — хронической цереброваскулярной патологии, характеризующейся многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющейся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств. Представлены сведения, касающиеся этиопатогенеза, морфологических и клинических проявлений заболевания, критерии диагностики и принципы лечения ДЭП. Авторы считают, что своевременная полноценная диагностика ДЭ позволяет обеспечить выбор адекватной тактики ведения больного, подбор комплексной терапии, охватывающей весь спектр патогенетических и клинических вариантов этого заболевания и обеспечивающей профилактику осложнений. Своевременное начало лечения позволяет не только улучшить качество жизни пациента, но и существенно продлить период его социальной активности.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, нигерголин.

### Problems of cerebral microcirculation as a therapeutic target

Zakharov D.V.<sup>1</sup>, Mikhailov V.A.<sup>2</sup>

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

**Summary.** The problem of discirculatory encephalopathy (DE) — chronic cerebrovascular disease, characterized by multifocal or diffuse brain damage, and manifested a complex neurological and neuropsychological disorders. Presents information concerning the etiology and pathogenesis, morphological and clinical manifestations of the disease, diagnostic criteria and treatment guidelines vascular encephalopathy. The authors consider that modern complete diagnostics of discirculatory encephalopathy allows to implement an adequate tactics of treatment, to choose a complex therapy effective for all spectrum of pathogenetic and clinical variants of the disease as well as to provide prophylactics of DE complications. Timely treatment improves not only the patient's quality of life but considerably prolongs the period of his active social activity.

**Key words:** discirculatory encephalopathy, brain circulation disorders, nicergoline.

Увеличение продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран сопровождается ростом в популяции числа лиц пожилого и старческого возраста, что влечет за собой распространение хронических форм цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время эта патология доминирует в структуре сосудистых заболеваний головного мозга [1, 9].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — хроническая цереброваскулярная патология, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [2, 10, 11]. Прогрессирующее течение этого заболевания приводит к выраженным неврологическим, интеллектуально-мнестическим и эмоциональным нарушениям и, как следствие, стойкой утрате трудоспособности больных, что определяет медико-социальную значимость вопросов ранней диагностики заболевания и адекватной его профилактики и терапии [1,4]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении различных форм патологии головного мозга, развивающихся при атеросклерозе, артериальной гипертензии и других заболеваниях, которые приводят к возникновению острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [5]. Значительное развитие методов нейровизуализации в насто-

ящее время позволяет проводить прижизненное сопоставление клинических и морфологических данных у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, что существенно повышает точность диагностики этих состояний. Однако, не смотря на значительный арсенал современных фармакологических средств, не удается существенно снизить риск тяжелых осложнений и скорость прогрессирования патологического процесса.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен в 1957 г. Г.А. Максудовым, в 1985г. включен в «Классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга» Е.В. Шмидта, отсутствует в Международной классификации болезней (МКБ-10, 1995) и до сих пор вызывает дискуссии в отечественной ангионеврологии [8]. Тем не менее, термин дисциркуляторная энцефалопатия является исторически сложившимся, а в практической неврологии достаточно удобным. Однако, на наш взгляд, некоторые этиопатогенетические моменты требуют уточнения с учетом новых накопленных знаний о цереброваскулярной патологии.

Основой патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии является преимущественно изменение микроциркуляторного русла. И хотя в редких случаях причиной постепенного безинсуль-

ного прогрессирования может быть снижение насосной функции сердца, поражение крупных мозговых артерий с микроэмболизацией дистального русла и возможным развитием микроинфарктов, а также поражение церебральных вен, все же основным морфологическим субстратом является микроангиопатия [7]. Патологические изменения в церебральных артериолах и капиллярах были описаны Фишером в 60-х годах прошлого века. Им были изучены сосуды проксимальных лакунарных инфарктов и обнаружена полная окклюзия перфорирующей артерии, питающей пораженную область. Большинство из этих полных окклюзий были обусловлены «сегментной дезорганизацией артерий» — процессом, характеризующимся неоднородными асимметричными очаговыми изменениями сосудов, приводящим к утрате нормальной архитектуры артериальной стенки и утолщению очень мелких сосудов (40–200 мкм), подобно тем изменениям, которые выявляются в более крупных сосудах у лиц с плохо контролируемой артериальной гипертензией. Был впервые описан процесс липогиалиноза — экстравазация белков плазмы в стенку артериол и за ее пределы и превращение их в фибрин с последующим стенозированием перфорирующей артерии. [2, 23, 24, 25]. Позже были получены свидетельства утраты целостности эндотелия мелких сосудов и ослабление гематоэнцефалического барьера. Как следствие в белом веществе выявляется широкий диапазон изменений, включающий бледность миеллина, расширенные периваскулярные пространства, лакунарные инфаркты, глиоз. [14, 20, 42, 70].

Полученные при томографии изменения вещества головного мозга получили в практической ангионеврологии обобщающее название «признаки дисциркуляторной энцефалопатии».

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии, лежащей в основе ДЭ, традиционно считается артериальная гипертензия [7]. Вместе с тем, некоторые авторы выявили повышение проницаемости эндотелия, измеренное на основании утечки гадолиния при МРТ у лиц с клинически проявившимися «лакунарными» инсультами [64]. Было высказано предположение, что одним из механизмов, лежащих в основе глубоких инфарктов головного мозга, является механизм собственно болезни малых сосудов, а не их эмболическая окклюзия. [31, 32, 63]. Таким образом, наряду с «традиционными» этиологическими факторами риска возрастает значимость генетической детерминанты [31, 32]. Возможно, наряду с классической формой церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), которая является наследственным заболеванием, обусловленным мутацией гена Notch 3 на 19-й хромосоме (локус 19 p 13.1), существует более широкое патогенетическое понятие, характеризующее изменения церебрального микроциркуляторного русла. Вместе с тем на сегодняшний день нет ни одного достоверного исследования, показывающего четкую связь между

морфологическими изменениями микроциркуляции и вероятностью болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона [59].

Лечение ДЭ должно быть комплексным и этиопатогенетически ориентированным. Традиционно считается, что наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания, особенно на его ранней стадии, является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего адекватная гипотензивная терапия [18, 26, 39, 46]. Однако следует помнить и обращать внимание пациентов, что излишне агрессивное снижение цифр артериального давления, особенно у пожилых больных с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы может быть опасным и вести к обеднению церебрального кровотока [2, 6]. Целевые значения АД у пациентов с сахарным диабетом выше, чем у той же возрастной группы без диабета. Вместе с тем, учитывая патогенетический субстрат дисциркуляторной энцефалопатии в виде поражения микроциркуляторного русла, целесообразно использовать препараты, ориентированные на реактивность мелких церебральных артерий, таких как ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов [62]. Традиционную триаду профилактики прогрессирования ДЭ также составляют применение антитромбоцитарных средств и контроль сахарного диабета [17, 54].

Применение статинов позволяет корректировать гиперлипидемию, замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Однако, наряду с некоторыми недавними исследованиями, в которых показана способность статинов не только снижать риск повторного инсульта, но и тормозить прогрессирование диффузного поражения белого вещества [10; 29], существуют исследования, в которых это не подтверждается [13, 36].

Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия (гепариноиды, холиномиметики). При высоком уровне гомоцистеина целесообразно назначение фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12. Также традиционно для лечения цереброваскулярной патологии широко используются вазоактивные препараты. Однако, для большинства этих или подобных препаратов качественных контролируемых исследований или не проводилось, или не удалось доказать их способность предупреждать новые цереброваскулярные эпизоды или влиять на прогрессирование поражения микроциркуляторного русла. Современное понимание патологического субстрата хронической цереброваскулярной патологии, в том числе дисциркуляторной энцефалопатии, заставляет клиницистов ориентироваться на улучшение состояния мелких церебральных артерий, однако опираться прихо-

дится только на отдельные исследовательские работы, посвященные данной проблеме. Одним из немногих лекарственных средств, обладающих достоверным влиянием на церебральную микроциркуляцию, является Сермион (ницерголин).

Сермион (ницерголин) является нейротропным вазоактивным препаратом, фармакотерапевтическая эффективность которого определяется двумя основными свойствами: альфа-адреноблокирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и прямым воздействием на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Исследования показали, что ницерголин сокращает цереброваскулярное сопротивление сонной артерии и вертебробазиллярной системы, наряду с системным понижением давления [41], а также изменяет церебральную циркуляцию крови и усвоение глюкозы [37]. Интересной особенностью явилось то, что в экспериментальных исследованиях был показан нейропротективный эффект ницерголина при гипоксии, даже в условиях гиперкапнии, когда церебральные сосуды находятся в состоянии дилатации, что свидетельствует о его непосредственном влиянии на паренхиму головного мозга. Этот факт дает преимущество препарату Сермион (ницерголин) относительно большинства сосудистых средств, являющихся вазодилататорами миотропного действия [16]. При изучении состояния микроциркуляции у пациентов с начальными и выраженными когнитивными нарушениями в эксперименте на капиллярах бульбарной конъюнктивы и кожи показало, что под влиянием курсового лечения ницерголином отмечается ускорение кровотока и уменьшение выраженности сладж-синдрома. При этом эффект чаще регистрировался в артериолах и капиллярах и менее четко — в венах. У трети обследованных наблюдалось расширение сопряженных артериол, достигавшее 10% от исходного диаметра, у 15—30% больных (в зависимости от возраста) отмечалось увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади, а у трети пациентов пожилого возраста по данным этого исследования наблюдалось исчезновение или уменьшение периваскулярного отека [60]. В условиях прогрессирующего липогиалиноза и уменьшающегося просвета капилляра улучшить оксигенацию удастся за счет повышения пластичности эритроцитов, что в сочетании с антиагрегантным эффектом приводит к улучшению регионарного мозгового кровотока в ишемизированной ткани. С учетом положительного влияния на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов ницерголин рассма-

тривают в качестве лекарственного средства, снижающего риск развития тромбо-эмболических церебральных осложнений [3, 47, 69].

Кроме того, у ницерголина описано нейротрофическое действие в виде усиления фактора роста нервных клеток (NGF) [27, 43]. Эти свойства, как и нейропротекторные и антиоксидантные качества [15, 55, 56, 57] препарата, могут предотвращать утрату холинергических нейронов. Ницерголин также имеет свойство воздействовать в направлении улучшения церебрального метаболизма, поскольку он стимулирует захват и последующую утилизацию глюкозы и кислорода, что было подтверждено спектроскопией в эксперименте [40]. При этом обнаружены антиоксидантные свойства [57] и тромбоцитоклаустициемии [52]. Ноотропное и антиамнестическое воздействие ницерголина [61] было подтверждено исследованиями на животных моделях с использованием препаратов, индуцирующих ишемию и амнезию, а позже и на пациентах с сосудистой патологией [19, 37, 52]. Также было доказано, что ницерголин уменьшает токсическое действие глутамата, повышает синтез ацетилхолина в коре и стриатуме, ингибируя АХЭ, уменьшает распад ацетилхолина. Восстанавливает связанное с возрастом снижение уровня ацетилхолина в области гиппокампа и положительно влияет на другие нейротрансмиттерные системы (адренергические, серотонинергические). [66-69].

Резюмируя все вышеперечисленное следует отметить, что Сермион (ницерголин) является на сегодняшний день одним из наиболее ориентированных препаратов не только на восстановление функционирования церебрального микроциркуляторного русла, но и на уменьшение биохимических и электрофизиологических [50-52] последствий гипоперфузии мозговой ткани. Это нашло подтверждение в виде большого количества достоверных исследований, включая метаанализ 11 двойных слепых, плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration в 2001 году, в котором оценивалось изменение симптомов у пожилых пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести [12]. А также улучшение когнитивных и функциональных показателей при болезни Паркинсона [38]. Была подтверждена высокая эффективность при постинсультных когнитивных, двигательных и речевых нарушениях [19, 30, 33, 34, 35, 45, 49, 71]. В исследованиях подтверждена эффективность сермиона в лечении сосудистой и возрастной депрессии [44, 65], а также в лечении нарушений равновесия центрального генеза [21, 22, 28, 48].

### Литература

1. Балунов О.А., Захаров Д.В. Динамика показателей функционального состояния и качества жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в процессе лечения. — *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева.* — СПб., 2007. — № 2. — С. 12-16.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе.

- зе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина. — 1997. — 287 с.
3. Виндиш М. Лекарства, усиливающие когнитивные функции (ноотропы). — М.: ЭБЕ-ВЕ. — 2001. — С. 23.
  4. Дамулин И.В., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации — М.: РКИ Северпресс. — 2001. — 32 с.
  5. Карлов В.В., Куликов Ю.А., Ильина Н.Л., Грабовская Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова — 1997. — Т. 97. — №5. — С. 15-18.
  6. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями / Дисс. канд. мед. наук. — М., 1996.
  7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — №3. — С. 40-46.
  8. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium medicum. — 2007. — № 8. — С. 47-53.
  9. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С. Сосудистые заболевания головного мозга. — СПб. — 1998. — 160 с.
  10. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практического врача. — 6-е изд. — М.: Медпресс-информ. — 2008. — 1080 с.
  11. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. — М. — 2000. — 32 с.
  12. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., et al. Nicergoline in mild to moderate dementia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1989 Apr; 37 (4): 295-302
  13. Benavente O.R., White C.L., Pearce L. et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. — *IntJStroke*. — 2011. — Vol. 6. — P. 164-175.
  14. Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., Thore C.R., Anstrom J.A. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis / *Neurol Sci*. — 2002. — Vol. 203. — P. 159-163.
  15. Caraci F., Chisari M., Frasca G., et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against (3-amyloid toxicity. — *Brain Res*. — 2005. — Vol. 1047. — P. 30-37.
  16. Cattabeni F. Protein kinase C in synaptic plasticity: A molecular target in the treatment of cognitive disorders. — *Dement Geriatr Cogn Dis*. — 1997. — Vol. 8. — P. 6-11.
  17. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. — *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 29-35.
  18. Dufouil C., Chalmers C., Coskun O., et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. *The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy* // *Circulation*. — 2005. — V. 112. — P. 1644-1650.
  19. Elwan O., Helmy A.A., Tamawy M.E., et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. — *J Int Med Res*. — 1995. — Vol. 23. — P. 154-166.
  20. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. — *Neurology*. — 1993. — Vol. 43. — P. 1683-1689.
  21. Felisati G., Battaglia A., Papini M.G., et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. — *Clin Drug Invest*. — 2002. — Vol. 22. — P. 731-740.
  22. Felisati G., Pignataro O., Di Girolamo A., et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients: a review. — *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. — 2004. — Vol.9. — P.163-170.
  23. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. — *Acta Neuropathol*. — 1968. — Vol. 12. — P. 1-15.
  24. Fisher C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. — *Neurology*. — 1965. — Vol.15. — P. 774-784.
  25. Fisher C.M. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage/ *Neuropathol Exp Neurol*. — 1971. — Vol. 30. — P. 536-550.
  26. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trail // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — P. 1347-1351.
  27. Giardino L., Giuliani A., Battaglia A., et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion®). — *Neuroscience*. — 2002. — Vol.109. — P.487-497.
  28. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. — *Brain Res*. — 2002. — V. 929. — P. 76-86.
  29. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. *Stroke and Alzheimer disease* // *J. Appl. Physiol*. — 2006. — V. 100. — P. 328-335.
  30. Iwakuma H., Suenaga R., Hachimine K., et al. The significance of continuous administration of drugs, which improve cerebral circulation and metabolism, in the chronic stage of cerebral infarction and the usefulness of nicergoline for chronic-stage cerebral infarction. — *Pharma Medica*. — 2001. — V. 19. — P. 179-188.
  31. Jackson C.A., Hutchison A., Dennis M.S. et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? — *Stroke*. — 2010. — V. 41. — P. 624-629.
  32. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. — *Stroke*. — 2005. — V. 36. — P. 891-901.
  33. Kamizaki Y. Sermion® (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular dis-

- ease. — *Pharma Medica*. — 2004. — V. 22. — P. 169-175.
34. Katsumata T., Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. — *Nippon Rinsho*. — 2006. — V. 64. — V. 8. — P. 81-84.
  35. Kohashi N., Sakatani T., Kumon Y., et al. Quality of Life (QoL) of elderly cerebrovascular disorder patients treated with a combination of rehabilitation training and nicergoline [abstract]. — *J Hyogo Med Assoc*. — 1997. — V. 39. — P. 136.
  36. Lavalley P.C., Labreuche J., Gongora-Rivera F. et al. Placebo-controlled trial of high-dose atorvastatin in patients with severe cerebral small vessel disease. — *Stroke*. — 2009. — V. 40. — P. 1721-1728.
  37. Le Poncin-Lafitte M., Grosdemouge C., Duterte D., et al. Simultaneous study of haemodynamic, metabolic and behavioural sequelae in a model of cerebral ischaemia in aged rats: effects of nicergoline. — *Gerontology*. — 1984. — V.30. — P.109-119.
  38. Martucci N., Borromei A., Costa P., et al. Nicergoline in Parkinson's disease: a multicentre double-blind placebo controlled study [abstract]. XIV World Congress of Neurology. — 1989. — Oct 7-22, New Delhi.
  39. McGuinness B., Todd S., Passmore A., Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2008. — V. 79. — P. 4-5.
  40. Miccheli A., Puccetti C., Capuani G., et al. [1-13C] Glucose entry in neuronal and astrocytic intermediary metabolism of aged rats: a study of the effects of nicergoline treatment by NMR spectroscopy. — *Brain Res*. — 2003. — V.966. — P.116-125.
  41. Mirzoyan R.S., Ganshina T.S., Pukhalskaya T.G., et al. Effects of nicergoline in experimental models related to pathogenesis of migraine. — *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. — 1989. — V.11. — P.671-676.
  42. Nag S. Blood-brain barrier permeability using tracers and immuno-histochemistry. — *Methods Mol Med*. — 2003. — V.89. — P.133-144.
  43. Nishio T., Sunohara N., Furukawa S. et al. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. — *Jpn J Pharmacol*. — 1998. — V.76. — P.321-323.
  44. Nishiyama Y., Komaba Y., Mizumura S., et al. Antidepressive effect of nicergoline on patients with mild post-stroke depression. — *J Cereb Blood Flow Metab*. — 2005. — V. 17. — P. 11-16.
  45. Novellini R., Battaglia A., Pamparana F. Rehabilitation training and drug treatment in after stroke patients: a comparison between nicergoline and piracetam [abstract]. XIV World Congress of Neurology. — 1989. — Oct 7-22; New Delhi.
  46. Oveisgharan S., Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia // *Arch. Neurol*. 2010. V. 67. P. 187-192
  47. Pogliani E., Delia Volpe A., Ferrari R., et al. Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline: a double-blind study. — *Farmaco LPrat J*. — 1975. — V.30. — P. 630-640.
  48. Rampello L., Drago F. Nicergoline facilitates vestibular compensation in aged male rats with unilateral labyrinthectomy. — *Neurosci Lett*. — 1999. — V. 267. — P. 93-96.
  49. Sakamoto S., Katayama Y. Cerebral circulation- and metabolism-ameliorating drug (Sermion) [abstract]. — *J Adult Dis*. — 2005. — V.35. — P.94.
  50. Saletu B., Anderer P., Scmlitseh H.V. Relations between symptomatology and brain function in dementias: double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping studies with nicergoline. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 1997. — V.1. — P.12-21.
  51. Saletu B., Griinberger J., Linzmayer L., et al. Brain protection of nicergoline against hypoxia: EEG brain mapping and psychometry. — *J Neural Transm*. — 1990. — V. 2. — P. 305-325.
  52. Saletu B., Paulus E., Linzmayer L., et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. — *Psychopharmacology (Berl)*. — 1995. — Vol. 117. — P. 385-395.
  53. Schindler U., Rush D.K., Fielding S. Nootropic drugs: animal models for studying effects on cognition. *Drug Dev Res* 1984; 4: 567-76; Elwan O, Helmy AA, Tamawy ME, et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. — *J Int Med Res*. — 1995. — V. 23. — P. 154-166.
  54. Seshadri S., Wolf P.A., Beiser A. et al. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. — *Neurology*. — 2004. — V. 63. — P. 1591-1599.
  55. Sortino M.A., Battaglia A., Pamparana F., et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. — *Eur J Pharmacol*. — 1999. — V. 368. — P. 285-290.
  56. Tanaka M., Yoshida T., Sotomatsu A., et al. Inhibitory effect of nicergoline on production of active oxygen species by neutrophils and auto-oxidation of brain tissue [abstract]. — *Rinsho Shinkeigaku*. — 1997. — V. 37. — P. 1229.
  57. Tanaka M., Yoshida T., Okamoto K., et al. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and super-oxide production of neutrophils in rats. — *Neurosci Lett*. — 1998. — V. 248. — P. 68-72
  58. Tanaka M., Yoshida T., Okamoto K. Inhibitory effect of nicergoline on superoxide (O<sub>2</sub>O) production by cultured microglia (MG) [abstract]. — *Rinsho Shinkeigaku*. — 1999. — V. 39. — P. 299.
  59. Van Norden et al. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC*. — *Neurology*. — 2011. — V. 11. — P. 29.
  60. Vesel'skiĭ ISh, Sanik AV. The correction of microcirculatory disorders in patients with circulatory encephalopathy. — *Vrach Delo*. — 1991. — №7. — P.85-87.
  61. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Garibova T.L., et al. Effect of nicergoline on learning and memory. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1988 Jul; 10 (7): 431-5

62. Walters M., Muir S., Shah I. *Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction // Stroke.* — 2004. — V. 35. — P. 1899–1902.
63. Wardlaw J.M. *Differing risk factors and outcomes in ischemic stroke subtypes: focus on lacunar stroke.* — *FutureNeurol.* — 2011. — V.6. — P. 201–222.
64. Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage P. *Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction.* — *Ann Neurol.* — 2009. — V. 65. — P. 194–202.
65. Watanabe A., Ikejiri Y., Takeda M. *Nicergoline augmentation treatment of late onset depression.* — *Psychogeriatrics.* — 2003. — V.3. — P. 115–118.
66. Winblad B. *Altered neurotransmission and signal transduction: Targets for nicergoline treatment.* — *Dement Geriat Cogn Dis.* — 1997. — V.8. — P. 2–5.
67. Winblad B., Bonura M.L., Rossini B.M. *et al. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. A European multicentre trial.* — *Clin Drug Invest.* — 2001. — V.21. — P. 621–632.
68. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. *et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential.* — *CNS Drugs.* — 2000. — V.14. — P. 267–287.
69. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. *et al. Therapeutic use of nicergoline.* — *Clin Drug Invest.* — 2008. — V. 28. — P. 533–552.
70. Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. *Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities.* — *Neurology.* — 2008. — V. 71. — P. 804–811.
71. Zylberman M.R., Fontana M., Dolce G. *Effects of nicergoline on learning, mood and behaviour in hemiplegic patients undergoing rehabilitation.* In: Kugler J, Agnoli A, editors. *Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline.* — Amsterdam: *Excerpta Medica.* — 1988. — P. 57–63.

#### Сведения об авторах

**Захаров Денис Валерьевич** — к.м.н., врач-невролог, заведующий отделением реабилитации больных с психосоматической патологией НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail:zaharov\_dv@mail.ru

**Михайлов Владимир Алексеевич** — д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству НИПНИ им. В.М. Бехтерева, руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями. E-mail:vladmikh@yandex.ru

## Сравнительный анализ областей научных исследований в отечественных и зарубежных диссертациях по психиатрии (1992–2015 гг.)

Евдокимов В.И.<sup>1</sup>, Шамрей В.К.<sup>2</sup>, Чехлатый Е.И.<sup>3</sup>, Семин С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

**Резюме.** Проведенный поиск выявил 2326 диссертации по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия». Ежегодно в 1992–2015 гг. в диссертационные советы России представлялись по 97±6 диссертаций: докторских — 16,9%, кандидатских — 83,1%. Работы по психиатрии составили 2,5% от общего количества всех медицинских диссертаций в России. Поиск в базе данных ProQuest Dissertations & Theses Database (на 01.05.2016 г.) позволил найти 53 694 отклика на диссертации по психиатрии. Ежегодно публиковались по 2270±160 зарубежных диссертаций по психиатрии. Диссертаций, изданных на английском языке — 98,1%, подготовленных на соискание ученой степени доктора философии (Ph.D.), — 79,5%. Структуры массивов отечественных работ и зарубежных докторских диссертаций различались незначительно. В отечественных диссертациях значимо чаще исследовались проблемы военной психиатрии, клиники, диагностики, терапии психических расстройств и реабилитации психически больных. В иностранном массиве было больше работ по детской психиатрии и психосоматическим расстройствам. Даны рекомендации по интеграции отечественных ученых *в международные информационные ресурсы*.

**Ключевые слова:** инновация, диссертация, диссертационный совет, психиатрия, психические расстройства, электронный каталог библиотеки, ProQuest Dissertations & Theses Database.

### The comparative analysis of the fields of scientific researches in the domestic and foreign theses on psychiatry (1992–2015)

Evdokimov V.I.<sup>1</sup>, Shamrey V.K.<sup>2</sup>, Chekhlaty E.I.<sup>3</sup>, Semin S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg

<sup>2</sup> The Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

<sup>3</sup> V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg

**Summary.** The carried-out retrieval revealed 2326 theses in 14.01.06 (14.00.18) «Psychiatry». In 1992–2015 about 97±6 theses were presented annually to dissertation councils of Russia. Doctor's degree works there were 16.9%, candidate — 81.3%. Works on psychiatry made 2.5% of total medical ones in Russia. Retrieval on 01.05.2016 allowed to find 53,694 responses to theses on psychiatry in the ProQuest Dissertations & Theses Database. The number of annually published foreign theses on psychiatry constituted 2270±160. Theses published in English was 98.1% among the aspired for academic degree, 79.5% — for doctor of philosophy (Ph.D.). Structures of bases of domestic and foreign doctoral dissertations differed slightly. In Russian dissertation works were significantly more often researched the subjects of military psychiatry, the issues of clinic, diagnostic and treatment of mental disorders and rehabilitation of mentally ill. In the foreign pool there were more works dedicated to child psychiatry and psychosomatic disorders.

**Key words:** innovation, theses, dissertation council, psychiatry, mental disorders, electronic catalog of library, ProQuest Dissertations & Theses Database.

Диссертация — научно-квалификационная работа, отражающая результаты научных исследований автора, представленная им на соискание ученой степени. В большинстве зарубежных стран ученой степени имеет одну градацию. Например, ученая степень доктора философии (Doctor of Philosophy, Ph.D.) является самой распространенной в мире. Она присваивается практически во всех отраслях знания и ничего общего с философией не имеет — это скорее дань традиции.

В императорской России для медицинских работников высшей квалификации существовали ученые степени доктора медицины и доктора ме-

дицины по хирургии. С 1934 г. в Советском Союзе и Российской Федерации введены градации ученой степени кандидата наук и доктора наук по отраслям знания, соотносящимися с научными специальностями «Номенклатуры специальностей научных работников». В современной номенклатуре присутствуют 73 специальности (в том числе 47 входят в раздел 14.00.00 «Медицинские науки»), по которым могут присуждаться ученые степени по медицинским наукам [6]. Научная специальность «Психиатрия» относится к подразделу номенклатуры специальностей 14.01.00 «Клиническая медицина» — 14.01.06 (шифр в предыдущих номенклатурах — 14.00.18).

Содержание диссертации в России должно соотноситься с областью научных исследований паспорта специальности [7]. Психиатрия — специальность клинической медицины, изучающая клинические, социально-психологические и биологические основы психических заболеваний, их клинические проявления, патогенез, лечение, профилактику и реабилитацию психически больных. Отрасль наук: медицинские науки. Область научных исследований специальности 14.01.06 «Психиатрия» являются:

1-я — общие патогенетические основы психической патологии;

2-я — общая психопатология;

3-я — частная психиатрия;

4-я — клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных;

5-я — социальные и правовые основы психиатрии;

6-я — эпидемиология психических заболеваний;

7-я — организация психиатрической помощи, профилактика психических расстройств.

На 14.01.2016 г. в России разрешается рассматривать диссертационные работы по психиатрии в 8 диссертационных советах (табл. 1).

Цель произведенного исследования — анализ областей научных исследований отечественных и зарубежных диссертаций по психиатрии в 1992–2015 гг.

### Материал и методы

Объект исследования составили массивы отечественных и зарубежных диссертационных работ по психиатрии, предмет — сравнительный анализ структуры областей научных исследований диссертаций.

В последнее время годовые выпуски государственного библиографического указателя «Летопись авторефератов диссертаций» содержит не более 50–60% авторефератов диссертаций, представ-

ленных в диссертационные советы России, поэтому формировать массив диссертационных исследований только по указателю не рекомендуется.

Федеральный закон от 29.12.1994 г. № 77-ФЗ «Об обязательном экземпляре документов» регламентирует направлять книжные издания, в том числе авторефераты диссертаций, в Российскую книжную палату (в настоящее время ее правопреемником является ИТАР-ТАСС). Затем их пересылают в ведущие библиотеки страны, входящие в состав учреждений реферативно-библиографического обслуживания Государственной системы научной и технической информации России. По ряду причин потоки авторефератов диссертаций ведущих библиотек страны различаются, усложняет информационный поиск. Массив отечественных диссертаций получили путем сравнения потоков авторефератов диссертаций, представленных в указателе «Летопись авторефератов диссертаций», электронных каталогах Российской государственной библиотеки (Москва), Российской национальной библиотеки (Санкт-Петербург), Центральной научной медицинской библиотеки (Москва), электронных базах данных (БД) учреждений, при которых были созданы и действовали диссертационные советы по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия», и ВАК Минобрнауки России. В ряде работ уже были представлены результаты анализа отечественных диссертаций по психиатрии по некоторым годам [8, 9].

Массив зарубежных докторских диссертаций сформировали по БД ProQuest Dissertations & Theses Database (PQDT) — официального электронного архива диссертаций Библиотеки Конгресса США (<http://www.proquest.com/>). PQDT самый представительный полнотекстовый массив диссертаций, содержащий около 3 млн работ, изданных на 40 языках мира. Докторские диссертации, опубликованные с середины 1980 г., имеют реферат из 350 слов, подготовленный автором (аналогичный российскому автореферату диссертаций). Ежегодно в БД PQDT добавляются бо-

**Таблица 1. Диссертационные советы, рассматривающие диссертации по специальности 14.01.06 «Психиатрия»**

Шифр	Учреждение, при котором создан диссертационный совет
Д 001.028.01	Научный центр психического здоровья (Москва)
Д 001.030.01	Научно-исследовательский институт психического здоровья (Томск)
Д 208.024.01	Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского (Москва)
Д 208.040.07	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)
Д 208.041.05	Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва)
Д 208.044.01	Московский научно-исследовательский институт психиатрии (структурное подразделение Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва)
Д 208.093.01	Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург)
Д 215.002.04	Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

лее 80 тыс. новых диссертации. Воспользоваться указанной БД возможно только по подписке. Существует также открытый массив диссертаций PQDT (<http://pqdtopen.proquest.com/>).

В отличие от российского ёмкого понятия «психиатрия», которое характеризует и организацию психиатрической службы, этиологию, диагностику и лечение психических расстройств, а также социальную реабилитацию психически больных в медицинском рубрикаторе — тезаурусе «Медицинские предметные рубрики» (Medical Subject Headings, MeSH), оно соотносится с терминами, отражающими в основном сферу здравоохранения (категория «Disciplines and Occupations Category»), а расстройства здоровья и поведения — с другими терминами категории «Psychiatry and Psychology Category» MeSH [4].

БД PQDT имеет русскоязычный интерфейс. При поиске учитывались: период с 1992 по 2015 г., тип рукописи — докторские диссертации, язык — любой. Для объективизации результатов поиска использовали темы, согласованные с терминами MeSH. Темы объединяли при помощи оператора присоединения «ИЛИ» (OR). В общей сложности использовали 29 тем («mental institutions» OR «emotional disorders» OR «schizophrenia» OR «personality disorders» OR «psychiatry» OR «homosexuality» OR «psychiatric-mental health nursing» OR «repetitive motion disorders» OR «drug addiction» OR «mental retardation» OR «eating disorders» OR «forensic psychiatry» OR «military psychiatry» OR «addictions» OR «mental health care» OR «speech disorders» OR «psychopathology» OR «psychiatrists» OR «sleep disorders» OR «sensory integration disorders» OR «psychotherapy» OR «gambling» OR «mental depression» OR «psychoanalysis» OR «mental health» OR «behavior disorders» OR «mental competency» OR «sexual disorders» OR «mental disorders» OR «child & adolescent psychiatry»). В найденном массиве затем искали диссертации, соотносящиеся с областями исследования паспорта научной специальности 14.01.06 «Психиатрия». В отличие от первоначального поиска по темам его проводили по опции «Искать везде», что позволило увеличить количество поисковых откликов. Более подробно поиск отечественных и зарубежных диссертаций по психиатрии изложен в предыдущих публикациях [1, 2]. Показатели развития медицинских диссертаций в России получены из публикации В.Н. Неволина [5] и Интернет-ресурса «Кадры высшей квалификации» [3].

Количественную динамику и прогнозирование показателей исследовали анализом динамических рядов. Для анализа большого набора данных нестабильной величины использовали полиномиальный тренд 2-го порядка. Ежегодный средний прирост (уменьшение) диссертаций оценили методом однофакторного регрессионного анализа. Для определения сходства (различий) признаков применили t-критерий Стьюдента, взаимобусловленность показателей определяли при помощи коэффициента корреляции Пирсона.

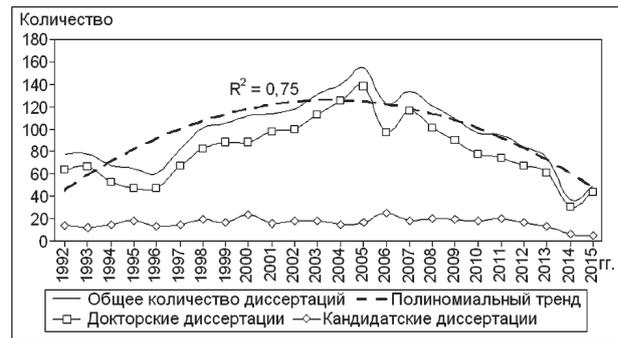


Рис. 1. Динамика количества отечественных диссертаций по психиатрии.



Рис. 2. Динамика количества медицинских диссертаций в России и по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» (2000 г. = 100%).

### Результаты и их анализ

Проведенный поиск позволил сформировать массив из 2326 работ по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия», представленных в диссертационные советы России в 1992–2015 гг. Полиномиальный тренд при коэффициенте детерминации ( $R^2=0,75$ ) напоминал инвертированную U-кривую при максимальных величинах в 2004–2005 гг. (рис. 1). Ежегодно в отечественных диссертационных советах рассматривалось по  $97 \pm 6$  диссертаций. В 1992–1996 гг. среднегодовая убыль составляла 5 диссертаций, в 2006–2015 гг. — 10, в 1997–2005 г. среднегодовое увеличение — 9 диссертаций. Докторских работ было 16,9%, кандидатских — 83,1%.

Массив отечественных диссертаций по психиатрии составил около 2,5% от общего количества медицинских работ в России. Динамика диссертаций по психиатрии соответствует основным тенденциям подготовки медицинских кадров высшей квалификации в России. Конгруэнтность потока диссертаций по психиатрии и общего массива всех медицинских работ высокая ( $r=0,91$ ;  $p<0,001$ ). В последние годы отмечалось резкое уменьшение количества диссертационных исследований (их сейчас меньше, чем в 1994–1996 гг. — периода самого существенного снижения экономического развития России) (рис. 2).

Выбранный поисковый режим тем в PQDT по состоянию на 01.05.2016 г. позволил найти 53 694



Рис. 3. Динамика количества зарубежных докторских диссертаций по психиатрии в базе данных PQDT.

отклика на докторские диссертации по психиатрии. Полиномиальный тренд при коэффициенте детерминации ( $R^2=0,71$ ) напоминает инвертируемую U-кривую с максимальными показателями в 1998–2002 гг. (рис. 3). Диссертаций, опубликованных на английском языке, было 98,1%, подготовленных на соискание ученой степени доктора философии (Ph.D.),—79,5%, доктора психологии (Psy.D.)—14,8%, доктора педагогики (Ed.D.)—2,3%. Российских диссертаций в PQDT нет. БД PQDT позволяет изучать 24-страничные рефераты или полные тексты диссертаций в формате PDF и при необходимости копировать их. Полный текст имели 86,2% работ.

Ежегодно публиковались по  $2270 \pm 160$  зарубежных диссертаций по психиатрии. По 17–18 диссертаций ежегодно рассматривались в 13 иностранных университетах мира. В общей сложности эти работы составили около 20% от всех зарубежных диссертаций по психиатрии. Практически аналогичное количество диссертаций по психиатрии представлялось в российские диссертационные советы по психиатрии в первом пятилетии XXI в.

В табл. 2 показана структура областей научных исследований отечественных работ по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» и зарубежных докторских диссертаций. Исследовались большие массивы работ, поэтому различия структуры в 0,7–1,5% могли быть статистически значимыми. В этом случае о существенности различий можно утверждать лишь при показателях в 4% и более.

В зарубежных докторских диссертациях значимо реже исследовались проблемы военной психиатрии, клиники, диагностики, терапии психических расстройств и реабилитации психически больных, например, при невротических и неврозоподобных расстройствах, шизофрении и аффективных расстройствах (табл. 2). В иностранном массиве докторских диссертаций было больше работ по детской психиатрии и психосоматическим расстройствам (табл. 2).

При этом — показатели структур массивов отечественных и зарубежных работ различались незначительно, что может свидетельствовать о диагностической валидности нашего исследования.

К сожалению, в России нет единого депозитария диссертационных работ. В постановлении Правительства России от 18.10.2013 г. № 1035 «О федеральной информационной системе государственной научной аттестации» не указано о том, что необходимо делать с уже опубликованными ранее диссертациями и авторефератами диссертаций. Установлено, что около 90% авторефератов диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» за 2000–2012 гг. оцифрованы и представляются в свободном доступе на сайтах Электронных библиотек Российской государственной библиотеки и Российской национальной библиотеки [1]. Более поздние авторефераты диссертаций находятся на сайтах учреждений и ВАК Минобрнауки. В связи с этим целесообразно (на межведомственном уровне) согласовать процесс сканирования материалов диссертаций между библиотеками страны. С учетом низкой интеграции отечественных ученых в международные информационные ресурсы (российских диссертаций в БД PQDT нет), желательно так же соискателям ученых степеней переводить свои авторефераты диссертаций на английский язык и направлять его в PQDT. Заявка на размещение диссертации в PQDT и инструкция на английском языке по ее заполнению представлена на сайте библиотечно-информационного комплекса Финансового университета при Правительстве России (<http://library.fa.ru/resource.asp?id=541>).

### Заключение

Таким образом, проведенный поиск выявил 2326 отечественных диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия». Ежегодно в 1992–2015 гг. в диссертационные советы России представлялись по  $97 \pm 6$  диссертаций. Докторских работ было 16,9%, кандидатских — 83,1%. Диссертации по психиатрии составили 2,5% от общего количества всех медицинских диссертаций в России. Поиск в базе данных ProQuest Dissertations & Theses Database (на 01.05.2016 г.) позволил найти 53 694 отклика на докторские диссертации по психиатрии. Ежегодно публиковались по  $2270 \pm 160$  зарубежных диссертаций по психиатрии. Было издано на английском языке 98,1% диссертаций, подготовлено на соискание ученой степени доктора философии (Ph.D.)—79,5%. При этом, структуры массивов отечественных работ и зарубежных докторских диссертаций различались незначительно. В отечественных диссертациях значимо чаще исследовались проблемы военной психиатрии, клиники, диагностики, терапии психических расстройств и реабилитации психически больных. В иностранном массиве докторских диссертаций было больше работ по детской психиатрии и психосоматическим расстройствам.

База данных ProQuest Dissertations & Theses Database снабжена русскоязычным интерфейсом и открывает большие информационные возможности российским исследователям. На-

Таблица 2. Структура областей научных исследований в отечественных и зарубежных диссертациях по психиатрии (1992–2015 гг.)

	Область научных исследований (англоязычный термин)	Диссертации, %		p <
		отечественные	зарубежные	
1-я	Общие патогенетические основы психической патологии (Causality)	1,31	2,40	
2-я	Общая психопатология (Psychopathology Syndrome)	3,38	4,39	
3-я	Частная психиатрия, в том числе:	23,83	25,49	
	· психосексуальные расстройства (Sexual Dysfunctions)	1,49	3,77	
	· подростковая психиатрия (Adolescent Psychiatry)	5,21	7,65	
	· детская психиатрия (Child Psychiatry)	5,07	9,40	0,05
	· гериатрическая психиатрия (Geriatric Psychiatry)	2,36	1,28	
	· судебная психиатрия (Forensic Psychiatry)	3,38	1,30	
	· военная психиатрия (Military Psychiatry)	6,32	2,09	0,05
4-я	Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных, в том числе:	56,89	48,00	0,05
	· невротические и неврозоподобные расстройства (Neurotic Disorders)	7,46	2,18	0,05
	· пограничные расстройства (Borderline Personality Disorder)	3,00	2,90	
	· расстройства личности («Personality Disorders»)	1,54	2,61	
	· шизофрения (Schizophrenia)	10,74	4,31	0,05
	· аффективные расстройства («Affective Disorders» OR «Bipolar Disorder»)	8,97	3,51	0,05
	· эпилепсия (Epilepsy)	1,49	1,08	
	· резидуально-органические расстройства (Organic Mental Disorders)	3,32	2,23	
	· зависимости (Addiction) OR («Substance-Related» Disorders) OR (Gambling)	6,50	3,97	
	· психические расстройства при некоторых соматических заболеваниях, в том числе (класс МКБ-10):	13,87	25,21	0,05
	общие проблемы	0,41	-	
	(I) некоторые инфекционные и паразитарные болезни ((Infectious Disease) OR (Virus Diseases) OR (Parasitic Diseases))	0,79	1,57	
	(II) новообразования ((Oncology) OR (Neoplasms))	0,49	0,97	
	(III) болезни крови, кроветворных органов (Hematologic Diseases)	0,55	0,06	
	(IV) болезни эндокринной системы ((Endocrinology) OR (Endocrine Diseases))	0,79	1,00	
	(VI) болезни нервной системы ((Nervous System Diseases) OR (Neurology))	0,96	6,09	0,05
	(VII, VIII) болезни глаза и болезни уха (Eye Diseases) (Otorhinolaryngologic Diseases)	0,59	0,03	
	(IX) болезни системы кровообращения (Cardiovascular Disease)	0,99	1,82	
	(X) болезни органов дыхания (Respiratory Diseases)	0,44	1,10	
	(XI) болезни органов пищеварения ((Gastroenterology) OR (Digestive System Diseases))	0,49	0,53	
	(XII) болезни кожи и подкожной клетчатки (Skin Diseases)	0,35	2,53	
	(XIII) болезни костно-мышечной системы (Musculoskeletal Diseases)	0,47	0,37	
	(XIV) болезни мочеполовой системы ((Urologic Diseases) OR (Renal Dialysis) OR (Female Urogenital Diseases))	0,38	0,18	
	(XV) осложнения беременности, родов, послеродового периода ((Gynecologic) OR (Obstetrics) OR (Pregnant Women))	0,20	2,48	
	(XVII) врожденные аномалии (Congenital Abnormalities)	0,15	0,34	
	(XIX) травмы, отравления и воздействия внешних причин (Poisoning OR injury)	5,82	6,14	
5-я	Социальные и правовые основы психиатрии ((Community Psychiatry) OR (Forensic Psychiatry))	5,85	9,08	
6-я	Эпидемиология психических заболеваний (Epidemiology)	3,44	3,91	
7-я	Организация психиатрической помощи. Профилактика психических расстройств («Health Care Organizations» OR Prevention)	5,30	6,73	
	Итого	100,0	100,0	

пример, полный текст докторских диссертаций по психиатрии, который пользователи могут изучить и, при необходимости, копировать, имели 86,2% работ. Поэтому целесообразна национальная лицензия (подписка) для всех профильных организаций России (научные институты и центры, университеты, национальные и крупные муниципальные научные библиотеки) на доступ к ProQuest Dissertations & Theses Database.

Электронные версии диссертационных исследований позволяют изучать их в режиме удаленного доступа. Для того, чтобы читатель, не знающий русского языка, мог ознакомиться с основными результатами диссертационного исследования, целесообразно так же на последней странице автореферата представлять резюме на английском языке (такая практика в некоторых диссертационных советах, например в Университете дружбы народов, уже имеется).

### Литература

1. Евдокимов В.И., Зотова А.В., Тонкошкурова Л.А. О необходимости создания единой базы данных отечественных диссертационных исследований // *Вестн. психотерапии*. — 2014. — № 49. — С. 135–151.
2. Евдокимов В.И., Тонкошкурова Л.А. Информационный поиск и анализ структуры зарубежных диссертаций по психиатрии (1992–2014 гг.) // *Вестн. психотерапии*. — 2015. — № 55. — С. 61–78.
3. Кадры высшей научной квалификации [Электронный ресурс]. — URL: <http://wwwscience-expert.ru> (дата обращения: 20.01.2016).
4. Медицинские предметные рубрики: алф. список Рус. версия тезауруса MeSH Нац. мед. б-ки США [в 3 ч.] / Союзмединформ, Гос. центр. науч. мед. б-ка. — М.: ГЦНМБ. — 1992. — Ч. 1. — [XV], 242 с.; Ч. 2 — 243–488 с; Ч. 3. — 489–710 с.
5. Неволин В.Н. О некоторых тенденциях в аттестации кадров высшей научной квалификации // *Бюл. ВАК Минобрнауки РФ*. — 2005. — № 5. — С. 3–6.
6. Номенклатура специальностей научных работников: приказ Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59 (в ред. приказов Минобрнауки России от 11.08.2009 г. № 294, от 10.01.2012 г. № 5) // *ВАК Минобрнауки России*. — URL: [http://vak.ed.gov.ru/help\\_desk](http://vak.ed.gov.ru/help_desk). (дата обращения: 20.01.2016).
7. Паспорта научных специальностей. 14.01.06 Психиатрия // *ВАК Минобрнауки России*. — URL: <http://vak.ed.gov.ru/316>. (дата обращения: 20.01.2016).
8. Трущелёв С.А. Результаты структурного анализа диссертаций, представленных к защите в 2009 г. по научной специальности «Психиатрия» // *Рос. психиатрич. журн.* — 2010. — № 4. — С. 39–45.
9. Трущелёв С.А. Результаты структурного анализа диссертаций, представленных к защите по научной специальности «Психиатрия» в 2010 г. // *Рос. психиатрич. журн.* — 2011. — № 4. — С. 86–89.

### References

1. Evdokimov V.I., Zotova A.V., Tonkoshkurova L.A. O neobkhodimosti sozdaniya edinoi bazy dannykh otechestvennykh dissertatsionnykh issledovaniy [The need to create a single database of domestic dissertation research] // *Vestnik psikhoterapii*. — 2014. — № 49. — P. 135–151. (In Russ.)
2. Evdokimov V.I., Tonkoshkurova L.A. Informatsionnyi poisk i analiz struktury zarubezhnykh dissertatsii po psikhiatrii (1992–2014 gg.) [Information search and analysis patterns for foreign dissertations in psychiatry (1992–2014)]. — *Vestnik psikhoterapii*. — 2015. — № 55. — P. 61–78. (In Russ.)
3. Kadry vysshei nauchnoi kvalifikatsii [Highly qualified scientific personnel]. URL: <http://wwwscience-expert.ru> (date of access: 20.01.2016). (In Russ.)
4. Meditsinskie predmetnye rubriki: [Medical Subject Headings, MeSH]: in 3 Vol. Moskva. 1992. Vol. 1. [XV], 242 p.; Vol. 2. 243–488 p.; Vol. 3. 489–710 p. (In Russ.)
5. Nevolin V.N. O nekotorykh tendentsiyakh v attestatsii kadrov vysshei nauchnoi kvalifikatsii [About some trends in the certification of highly qualified scientific personnel]. *Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science Of Russia*. — 2005. — № 5. — P. 3–6. (In Russ.)
6. Nomenklatura spetsial'nostei nauchnykh rabotnikov : prikaz Ministerstva obrazovaniya i nauki Rossii ot 25.02.2009 g. № 59 [Nomenclature of scientific specialties: approved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation on 25.02.2009, N 59]. Vysshaya attestatsionnaya komissiya Ministerstva obrazovaniya i nauki Rossii [The Higher Attestation Commission by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation]. URL: [http://vak.ed.gov.ru/help\\_desk](http://vak.ed.gov.ru/help_desk) (date of access: 20.01.2016). (In Russ.)
7. Pasporta nauchnykh spetsial'nostei. 14.01.06 Psikhiatriya [Passports scientific specialty. 14.01.06 Psychiatry]. Vysshaya attestatsionnaya komissiya Ministerstva obrazovaniya i nauki Rossii [The Higher Attestation Commission by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation]. URL: <http://vak.ed.gov.ru/316> (date of access: 20.01.2016). (In Russ.)
8. Trushchelyov S.A. Rezul'taty strukturnogo analiza dissertatsii, predstavlenykh k zashchite v 2009 g. po nauchnoi spetsial'nosti «Psikhiatriya» [Results of

- structural analysis of theses submitted for defence in 2009 in scientific specialty «Psychiatry»]. — Russian journal of psychiatry. — 2010. — № 4. — P. 39–45. (In Russ.)*
9. Trushchelyov S.A. *Rezul'taty strukturnogo analiza dissertatsii, predstavlenykh k zashchite po nauchnoi spetsial'nosti «Psikhiatriya» v 2010 g. [Outcomes of structural analysis of theses submitted for defence in scientific specialty «Psychiatry» in 2010]. — Russian journal of psychiatry. — 2011. — № 4. — P. 86–89. (In Russ.)*

**Сведения об авторах**

**Евдокимов Владимир Иванович** — доктор медицинских наук профессор, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. E-mail: 9334616@mail.ru

**Шамрей Владислав Казимирович** — доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой психиатрии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. E-mail: shamreyv.k@yandex.ru

**Чехлатый Евгений Иванович** — доктор медицинских наук профессор, ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: chekhlaty@mail.ru

**Семин Сергей Александрович** — врач-психиатр клиники психиатрии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. E-mail: Semockin171@mail.ru

## Итоги рабочего совещания главных специалистов по психиатрии Северо-Западного федерального округа

Семенова Н.В.  
СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева

**Results of working meeting of chief specialists on psychiatry of the Northwest federal district**

N.V. Semenova  
The St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

9–11 июня 2016 года в Санкт-Петербурге состоялся Всероссийский конгресс с международным участием «Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания». В рамках Конгресса 9 июня 2016 г. в СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева прошло рабочее совещание главных специалистов по психиатрии и психотерапии Северо-Западного федерального округа с участием главного внештатного специалиста-эксперта по психиатрии Росздравнадзора профессора Н.Г. Незнанова. В совещании приняли участие также главные специалисты психиатры и психотерапевты Москвы, Республики Крым, Республики Башкортостан и других регионов РФ.

Участники констатировали некоторое улучшение показателей психического здоровья населения, что выражается в тенденции к снижению первичной и общей заболеваемости в России. Однако некоторый рост заболеваемости в СЗФО за последние 5 лет свидетельствует о ряде нерешенных вопросов в организации помощи больным.

Среди наиболее значимых трудностей, с которыми сталкиваются психиатрические службы регионов, были отмечены: недостаточный уровень финансирования; дефицит профессиональных кадров и недостатки в системе вузовской подготовки специалистов в области психического здоровья; проблемы в системе последиplomного профессионального образования и повышения квалификации; недостаточное материально-техническое обеспечение психиатрической службы (несоответствие зданий и помещений нормативным требованиям, дефицит современного диагностического оборудования и т.п.); недостаточное лекарственное обеспечение; дефицит научно-методической литературы по основным направлениям реформирования психиатрической службы; недостаток нормативных и организационно-распорядительных документов МЗ РФ по целому ряду вопросов организации психиатрической помощи; несовершенство порядка, стандартов оказания психиатрической помощи и клинических рекомендаций; неразработанность вопросов взаимодействия психиатрических учреждений с фондами ОМС.

Особое внимание было уделено проблеме лекарственного обеспечения. В 2016 году значительная часть пациентов, имеющих право на лекарственное обеспечение в рамках льготного лекар-

ственного обеспечения по федеральной программе, осталась без государственной поддержки в связи с тем, что из списка ЖВНЛП были исключены клозапин (азалептин), карбонат лития, фенитин, хлорпротиксен, ламотриджин, несмотря на то, что эти препараты выпускаются отечественными производителями и входят в стандарты специализированной медицинской помощи при психических расстройствах.

Были обсуждены вопросы диагностики и лечения раннего детского аутизма. Во многих регионах имеет место гипердиагностика детского аутизма, а диагноз выставляется не специалистами-психиатрами, а неврологами, педиатрами и даже логопедами. Отмечаются сложности использования большинства психотропных препаратов в детской практике, многие препараты не разрешены к применению у детей и подростков до 18 лет, существует недостаток доказательных данных педиатрических клинических исследований, что зачастую на практике приводит к назначению психотропных препаратов детям по незарегистрированным показаниям.

В ходе обсуждения проблем организации психотерапевтической помощи было констатировано, что в ряде регионов психотерапевтическая помощь оказывается малодоступной. Приказ МЗСР РФ от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» вводит в штат поликлиники психотерапевтический кабинет. Однако, в связи с тем, что не урегулирован вопрос финансирования психотерапевтической помощи, психотерапевтические кабинеты поликлиник оказывают однократную консультативную помощь пациентам психосоматического профиля, оплачиваемую из средств ТФОМС. Бюджетное финансирование оказания психотерапевтической помощи больным с психическими расстройствами не предусмотрено. Это лишает возможности получать курсовую психотерапевтическую помощь лицам, нуждающимся в ней.

Сложившаяся ситуация требует координации усилий по осуществлению целого ряда мероприятий, связанных с решением многочисленных задач, нуждающихся в аналитической проработке и принятии организационных решений. По итогам совещания были приняты решения об обращении

по ряду наиболее значимых вопросов в Российское общество психиатров, Министерство здравоохранения РФ, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга. Полный текст резолюции совещания опубликован на сайте Российского общества психиатров <http://psychiatr.ru>.

*Сведения об авторе*

**Семенова Наталия Владимировна** — д.м.н., руководитель научно-организационного отделения СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: [org@bekhterev.ru](mailto:org@bekhterev.ru)

## Некоторые вопросы психиатрии и неврологии в повести А.П. Чехова «Скучная история»

Михайленко А.А.<sup>1</sup>, Нечипоренко В.В.<sup>1</sup>, Попов Ю.В.<sup>2</sup>, Емелин А.Ю.<sup>1</sup>, Аношина Е.А.<sup>1</sup>, Гусева Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

**Резюме.** Особенности творческого метода А.П. Чехова нашли отражение в причудливом переплетении у литературного персонажа личностных характеристик (демонстративная и педантичная личность), полиморфных клинических синдромов (ипохондрического, депрессивного, соматического заболевания неясного генеза), замысловатых жизненных коллизий (фактического отсутствия семьи, избыточно теплых отношений приемной дочери и опекуна). Дифференциальная диагностика как личностных характеристик персонажа, так и его недуга была сопряжена с серьезными затруднениями и носила вероятностный и дискуссионный характер.

**Ключевые слова:** эндогенная и реактивная депрессия, ипохондрический синдром, меланхолический раптус, акцентуированная личность, болезнь Альцгеймера.

### Some questions of psychiatry and neurology in the story A. P. Chekhov's "Boring story"

Mikhaylenko A.A., Nechiporenko V.V., Popov Yu.V., Yemelin A.Yu., Anoshina E.A., Guseva N.A.

**Summary.** Features of creative method A.P. Chekhov found its reflection in a bizarre combination of literary characters personal characteristics (a demonstrative and pedantic personality), polymorphic clinical syndromes (a hypochondriac, depressive, somatic disease of uncertain origin), intricate life collisions (actually a lack of family, an excessively warm attitude of the foster daughter and trustee). Differential diagnostics of both personal characteristics of the character, and had probabilistic and debatable nature.

**Key words:** endogenous and reactive depression, hypochondriac syndrome, melancholic raptus, accented personality, Alzheimers disease.

А.П. Чехов — признанный писатель-импрессионист, способный одним «мазком» дать исчерпывающее представление о предмете, событии, картине внешнего мира: на плотине «блестело звездой горлышко от разбитой бутылки» [21], что «живописало» лунную ночь, а то обстоятельство, что «на лице у старухи не тает снег» [20] означало уход в иной мир.

Подобная предельно лапидарная аттестация проявлений недуга в клинической практике неприемлема. Однако в характеристике болезни литературного персонажа в «Скучной истории» А.П. Чехов пошел именно по пути односложных определений и представления немногочисленных органических знаков.

Из текста однозначно следует, что Николай Степанович очень серьезно болен [22]: «Мне отлично известно, что проживу я еще не больше полугода» (с. 287). Вместе с тем симптоматика недуга представлена весьма невнятно. Профессор надеялся, что он обманывается «насчет белка и сахара, который нахожу у себя, и насчет сердца, и насчет тех отеков, которые уже два раза видел у себя по утрам» (с. 314). И еще один настораживающий симптом — «худеет и худеет». Кроме того, страдает «неизлечимым тиком».

При таком небольшом перечне клинической симптоматики возможны различные, в том числе недостаточные обоснованные и поверхностные этиологические версии. Нельзя исключить преимущественно ранние стадии сахарного диабета или тиреотоксикоза, но такие формы никак

не могут свидетельствовать о печальном исходе в ближайшие месяцы.

В случае летального исхода в ближайшие месяцы болезнь обычно носит манифестный характер и сопровождается существенным ограничением физических и интеллектуальных возможностей. В статусе профессора этого фактически нет.

Да, память ослабела, он быстрее устает. Но профессорские лекции по-прежнему отличаются «страстностью, литературностью изложения, юмором». Николай Степанович продолжает активно общаться с товарищами, принимает экзамены у студентов, обсуждает с доктором — «молодым жрецом науки» — тему научного исследования, читает журналы, диссертации, «что-то пишет», читает художественную литературу, не игнорирует театр. Наконец, физическое состояние позволило ему ехать за тысячу километров для того, чтобы разузнать, что «за человек наш Гнеккер» — жених дочери.

Подобный образ жизни и деятельности мало корреспондирует со смертельно опасным недугом, с неблагоприятным исходом в самое ближайшее время. (Прекрасным образцом катастрофически быстрой (в течение 3-х месяцев) динамики патологического процесса является повесть Л.Н. Толстого «Смерть Ивана Ильича» [18], по мнению В. Липкова [18] — одно «из высших достижений художественного гения Толстого...»).

В тексте повести А.П. Чехова достаточно рельефно представлены симптомы, которые должны были свидетельствовать о наступившей старости

у 62-летнего персонажа. По современным представлениям 60 лет -74 года- это пожилой возраст. (Ранее существовали иные представления о возрасте: И.С. Тургенев о себе в 36 лет писал — «на старости лет». Фактически эти же слова он вложил в уста Павла Александровича в «Фаусте»: в 35 лет — «свои преклонные годы», «как я постарел и переменялся» [19].

К признакам пожилого возраста у Николая Степановича, видимо, следовало относить весьма многочисленные признаки: лысую голову, вставные зубы, впалую грудь, узкую спину, шею, похожую «на ручку контрабаса», морщины на лице при улыбке, слезливость, склонность к жалобам, брюзжанию и воспоминаниям. Определение «тускл и безобразен» добавляет выразительные краски пожилому возрасту.

Все эти не красящие мужчину свойства и качества присущи фактически всем лицам такого возраста и не могут свидетельствовать о серьезной болезни.

Отдельного рассмотрения и его оценки заслуживает «неизлечимый tic», который сопровождался болью. Во времена А.П. Чехова тригеминальную невралгию иногда определяли как «болевого тика». Однако у Николая Степановича этот патогенетический вариант тика маловероятен. Во-первых, при тригеминальной невралгии боли не «тупые», а острые и приступообразные. Во-вторых, при тригеминальной невралгии не трут ладонью щеку, а боятся прикоснуться к лицу, особенно в области триггерных зон, избегают разговоров, жевания, глотания [13]. В-третьих, гримаса во время тика у профессора избыточно живописна: у всякого, кто видел у него тик, возникала одна мысль: «По-видимому, этот человек скоро умрет» (с.277). Наконец: «... засыпаю и, несмотря на tic, сплю крепко...» (с. 330). Такое поведение маловероятно при тригеминальной невралгии во время болевого пароксизма.

Кроме того, в аттестациях литературного персонажа прослеживаются личностные характеристики, которые определенно ассоциируются с демонстративной личностью. К. Леонгард [8] находил, что люди такого типа благодаря своему упорству нередко имеют успех в реальной жизни. Профессору упорства было не занимать: был «трудолюбив и вынослив, как верблюд». Профессиональные успехи тоже не давали повода для сомнений и сожалений.

Не лишен профессор и артистических способностей, свойственных личностям такого типа: на лекциях- он «дирижер», после лекций — испытывает «сладостное изнеможение». Выраженная эмоциональная лабильность, гиперболизированная оценка событий и ощущений и жалость к себе не выходят за рамки характеристики демонстративной личности.

У таких лиц при возникновении трудностей (семейных, бытовых, профессиональных, возрастных) могут возникать так называемые «переутомление», «истощение нервной системы», что может быть внешним эквивалентом «бегства в болезнь»,

что нельзя полностью исключить и у Николая Степановича. Наконец, у профессора неоднократно возникали реакции и припадки, которые правомерно квалифицировать как истерические.

У Николая Степановича также можно отметить ряд особенностей, которые по К. Леонгарду [8] презентуют педантическую личность. Однако, отдельные разноплановые черты характера не укладываются в достаточно определенные рамки аномального развития личности.

В статусе персонажа также представлена широкая палитра функциональных (эмоциональных) расстройств. Профессора буквально все и вся раздражает: внешний вид и выражение лица у жены (старой, очень полной, неуклюжей, непричесанной женщины с «затуманенным взглядом» и тупым выражением мелочной заботы и страха); швейцары, которые «важны, надменны и величаво невежливы»; студенты, которые «пиво и оперу любят больше, чем науку», и университетские строения (ветхие, мрачные, закопченные, унылые, серые, с дверями, обитыми «рваной клеенкой»); приживалы в науке и искусстве; свой прозектор (трудолюбивый и скромный, но «ломовой конь ... ученый тупица»); молодой докторант («напишет никому ненужную диссертацию» и получит «ненужную ему ученую степень»); многолетний товарищ, который пытается быть необычайно вежливым и чрезвычайно довольным встречей; актеры, которые обыкновенный монолог «Быть или не быть» читают не просто, а «непрерывно с шипением и с судорогами во всем теле» (так, в частности, с криком, «на разрыв аорты» и с вращением вокруг своей оси на 360 градусов читал этот монолог один наш очень популярный современник); нынешняя литература- «кустарный промысел» («умно, благородно, но не талантливо; талантливо, благородно, но не умно, наконец-талантливо, умно, но не благородно»); жених дочери, рассказывающий «истории, наводящие уныние на всех...»; голоса в гостиной, свет своей лампы, книги и тени. Его раздражали «семейные дразги, немилосердие кредиторов, грубость железнодорожной прислуги, неудобства паспортной системы, дорогая и нездоровая пища в буфетах, всеобщее невежество и грубость в отношениях...».

Таким образом, профессора раздражала жизнь фактически во всех ее бесконечно разнообразных проявлениях и практически все подвергалось уничижительной критике.

У персонажа наблюдаются совершенно очевидные проявления ипохондрического синдрома (неадекватного отношения к своему здоровью), которые находят выражение в чрезмерном страхе за свое здоровье, в сосредоточении внимания на представлениях, относящихся к собственному здоровью, в наклонности приписывать себе болезни, которых нет.

Особое внимание привлекает развитие у персонажа некоторых своеобразных эпизодов. В частности, «обморока», который весьма мало напоминает клинику классического обморока: внезапно (на фоне ссоры с женой) возникает онемение ног

(«точно их нет совсем»); падение (но!) «на чьи-то руки»; «утрата сознания» («погружаюсь в обморок»), которая длилась часа 2-3; выздоровление после пробуждения.

Выразителен неожиданный ночной эпизод на даче: «тело дрожит, все внутренности в движении, на лице и на лысине такое ощущение, как будто на них садится паутина».

Красноречивы эпизоды, возникающие во время лекций: вследствие мучительной бессонницы и борьбы со слабостью «... к горлу вдруг подступают слезы... и я чувствую страстное, истерическое желание протянуть руки вперед и громко пожаловаться».

Вышеприведенные эпизоды очень напоминают истерические реакции. В рамках представленных особенностей поведения нельзя исключить в качестве одной из этиологических версий функциональную природу «неизлечимого тика».

Литературные критики с первых лет публикаций произведения обращали внимание еще на одну проблему, которая очевидно просматривается в повести: «Скучная история» есть порождение «тусклой действительности», тоски потому, что называется «общей идеей» [12]

Человек разумный не может не задумываться о «безмолвии громадных пространств», которое, как и Б. Паскаля, пугает нас, о смысле жизни, о том, как, по выражению Л.Н. Толстого, «обезвредить старость и смерть» и т. д.

Однозначного ответа на эти вопросы нет. «Каждый выбирает по себе женщину, религию, дорогу» (Дементьев А.): служит близким или ученикам, «униженным и оскорбленным» или богу, профессии или науке и т. д. Все эти варианты интеллектуально-философских мировоззренческих взглядов на жизнь и ее смысл объединяет краеугольная идеологическая парадигма-служение людям (богу), жизнь для других.

Л.Н. Толстой полагал, что [9] общепринятые взгляды «на брак, семью, любовь, жизнь» являются «предрассудками» и «заблуждением» (с. 438), что «жить для себя одного нельзя. Это смерть», что корень жизненной трагедии многих людей — «в эгоистической сущности жизни».

В значительной мере аналогичной позиции придерживался и А.П. Чехов [24]: «...если в жизни есть смысл и цель, то смысл этот и цель вовсе не в нашем счастье, а в чем-то более разумном и великом. Делайте добро!».

В окружающей жизни А.П. Чехов несомненно неоднократно мог наблюдать тех, кто не нашел «общей идеи» и «проглядел жизнь». В том числе и в собственной семье: безусловно талантливые старшие братья Александр, журналист беллетрист, и Николай, художник, не реализовали себя из-за хронического алкоголизма. Поэтому остается загадкой, почему субъектом, который ищет и не находит смысла прожитой жизни, был избран знаменитый и заслуженный профессор-медик, тайный советник, кавалер многих русских и иностранных орденов («иконоста»), член всех русских и трех зарубежных университетов, корот-

ко знакомый со всеми знаменитыми учеными последних 25-30 лет.

В.Л. Минутко [11] полагал, что профессор попал в жизненную ловушку потому, что изначально неверно выбрал жизненный путь, ограничился служением исключительно науке, закрыл для себя «духовные, в частности религиозные, горизонты».

Весьма проблематично жизнь, посвященную пациентам, страдающим людям, студентам-медикам, медицинским «жрецам науки», считать «бездуховной» и «безидейной». У В.И. Даля [2] один из вариантов понятия «духовный» определяется так: «все умственные и нравственные силы его, ум и воля». Но эти качества во врачебной профессии востребованы постоянно и повсеместно.

Добросовестный и порядочный врач в силу профессии уже изначально обречен служить людям, проявлять участие к страждущему человеку — в этом его предназначение. Поэтому трудно себе представить, что такая жизнь была «бесцельно прожита» и в ней доминировали эгоистические мотивы, что профессор «проглядел жизнь». Его откровенные признания свидетельствуют об обратном.

Николай Степанович удовлетворенно констатировал: «Никакие споры, никакие развлечения и игры не доставляли мне такого удовольствия, как чтение лекций». Хорошего лектора профессор справедливо сравнивал с дирижером, который «делает сразу двадцать дел». Далее следовало примечательное умозаключение: «И я думаю, что Геркулес после самого пикантного из своих подвигов не чувствовал такого сладостного изнеможения, какое переживал я всякий раз после лекций». Именно на лекциях профессор понял, что «вдохновение не выдумка поэтов».

Всю жизнь занимаясь наукой, в конце пути профессор пришел к убеждению, что «наука — самое важное, самое прекрасное и нужное в жизни человека». Профессор понимал, что он всю жизнь с увлечением занимался интересным и нужным, разнообразным и важным делом. Поэтому подводя итоги прожитой жизни, профессор уверенно и с удовлетворением декларировал: «...мечты мои сбылись... если оглянуться назад, то вся моя жизнь представляется красивой, талантливо сделанной композицией».

Николай Степанович был явно доволен собой и своей жизнью: «...с моим именем тесно связано понятие о человеке знаменитом, богато одаренном и несомненно полезном. Я трудолюбив и вынослив... и талантлив... Я воспитанный, скромный и честный малый... на моем ученом имени нет ни одного пятна... Оно счастливо».

Рассказывают, что выдающийся отечественный дирижер Е.А. Мравинский, мечтавший быть биологом, в конце жизни с сожалением признавался в том, что «жизнь прошла не на своем материале». У Николая Степановича жизнь прошла на «своем материале». У него не могло быть сожалений о том, что «возымев только мысль благую и не возмогши ее исполнить» (Радищев А.Н.). Он многое «возмогши исполнить».

Для А.П. Чехова основное предназначение человека, согласно воспоминаниям Н.З. Панова [14], заключалось в том, что «надо много работать, постоянно работать, не покладая рук».

Сходную мысль он высказывал А.М. Горькому [1]: «Чтобы хорошо жить, по-человечески — надо же работать! Работать с любовью, с верой».

По воле А.П. Чехова для Николая Степановича творческая работа прежде всего означала жить [4].

После приведенных выше содержательных умозаключений и аттестаций профессором себя, своих достижений, своей жизни представляется маловероятным, чтобы персонаж вдруг с ужасом ощутил «тоску и тоскливость действительности» из-за отсутствия «общей идеи».

Не отсутствие понимания смысла жизни и общей идеи, а не совсем удачно сложившаяся семейная жизнь, которую усугубляет развивающаяся нервнo-психическая болезнь, являются прежде всего причиной «скудной истории», тоски, раздражительности и других патологических феноменов.

В увлечении медицинской наукой и медицинской педагогией, обеспечившими профессору творческий взлет, он полностью устранился от решения бесконечного числа хозяйственных, бытовых, материальных, семейных и воспитательных забот и обязанностей и возложил их на хрупкие женские плечи супруги. Это естественно в значительной мере остановило ее интеллектуальное эволюционирование, расширение умственного кругозора, а предметами ее «эрудиции» стали хозяйственные хлопоты о расходах, о дешевизне товаров и услуг, о куске хлеба, об образовании дочери и жалованьи сына, о прислуге. И только спустя десятилетия супруг вдруг случайно обнаружил, что «сырая, неуклюжая старуха» — это женщина, которая «была когда-то той самой тоненькой Варей, которую я страстно любил...» (с. 279). С недоумением и брезгливостью муж отмечает, как его жена всегда входит в кабинет «будто нечаянно», «всякий раз говорит одно и то же», от прошлого уцелела только «манера мое жалованье называть нашим жалованьем, мою шапку — нашей шапкой».

Он не заметил, как «внутренняя жизнь» жены и дочери ускользнула от его внимания и «произошла в обеих резкая перемена». Дети выросли эгоистами: зная о материальных затруднениях у родителей, дочь не отказывается от занятий музыкой, а сын не оставляет военную службу и не нанимается в работники. У Николая Степановича «такое чувство, как будто когда-то я жил дома с настоящей семьей, и теперь обедаю в гостях у не настоящей жены и вижу не настоящую Лизу»; «я чувствую, что у меня уже нет семьи и нет желания вернуть ее». Того же мнения придерживалась Катя: профессор не любит семью, а семья его не замечает. Отец в отношении к дочери стал «холоден как мороженое», а необходимость ежемесячно высылать деньги сыну вызывает раздражение и недовольство. Он с недоумением и досадой обнаружил фактическое отсутствие друзей, озадачен тем, что «теперь дружить ему не с кем...».

В подобных обстоятельствах вполне достаточно «хорошего насморка», чтобы «потерять равновесие и начать видеть в каждой птице сову, в каждом звуке слышать собачий лай».

Достаточно быстро наступающая старость с облигатным сокращением физических и интеллектуальных потенциалов, отсутствие взаимопонимания и взаимных интересов с женой и дочерью, неудовлетворенность успехами сына и увлечением дочери, утрата друзей — все это одновременно сочеталось с постоянным общением с молодой, красивой, любопытной, гордой, эксцентричной и любящей 25-летней женщиной, дочерью друга, опекуном которой профессор состоял с ее 7 лет. В гостях у Кати он был обеспечен теплом, уютной обстановкой, присутствием «симпатичного человека».

Остается некая недоговоренность о характере отношений Николая Степановича и Кати, о характере испытываемых чувств. Единичные и несколько формальные признания Кати («Я любила вас как отца и единственного моего друга») и Николая Степановича («Я заменил ей родного отца и любил ее, как дочь») не кажутся очень убедительными. В. Ермилов [4] уверенно заявлял: «Профессор любит Катю больше, чем свою дочь, любит больше всего на свете».

Катя всячески пытается оторвать Николая Степановича от семьи, советует все бросить и уехать за границу, предлагает свои деньги. В своей квартире она устроила для его ежедневных занятий очень уютную комнату, так как дома ему только мешают. Когда профессор с семьей уезжают на дачу, она снимает для себя дачу рядом и ежедневно приезжает за профессором и устраивает совместные катания на шарабане. После отъезда профессора в Харьков, Катя бросилась следом, пришла к нему в гостиничный номер за советом. Убедившись в его нерешительности, организовала ему сцену с истерической реакцией: «она падает на стул и начинает рыдать. Она закинула назад голову, ломает руки, топчет ногами; шляпка ее свалилась с головы... прическа растрепалась».

Отношение Кати к Николаю Степановичу сложно уложить в «прокрустово ложе» взаимоотношений приемной дочери с опекуном. Приемная дочь определенно испытывала более серьезные чувства. В отличие от Николая Степановича, чьи чувства отнюдь не из разряда тех, которые овладевали мужчинами творческих профессий на этапах позднего онтогенеза и были представлены И.И. Мечниковым в «Этюдах оптимизма» [10]: поздняя влюбленность И. Гете, В. Гюго, Г. Ибсена, Р. Вагнера, Ф. Тютчева и даже математика Вейер-Штрасса в избыточно молодых и юных женщин.

При всем при этом последние слова Николая Степановича, мысленно обращенные к Кате («Прощай, мое сокровище»), совершенно очевидно переключаются со знаменитым чеховским печально-щемляющим «криком души»: «Мисюсь, где ты?» [23].

Не лишена оснований следующая последовательность событий. Старейший мужчина в значи-

тельной степени неожиданно для себя обнаруживает полное разочарование в жене и детях, фактическое отсутствие семьи и друзей. На этом фоне к определенной органической симптоматике и признакам постепенного возрастного увядания легко присоединились многочисленные патологические знаки функциональной природы, которые стали доминирующими и определяющими в формировании клинической картины недуга и ипохондрического «расположения духа»: «Все гадко, не для чего жить...»; профессор перечитывает учебники и «ежедневно меняет лекарства»; полагает, что он «утопает» и одной ногою уже стоит в могиле.

Однако трудно избавиться от ощущения, что речь идет о более серьезном заболевании, нежели невротическое состояние, хотя у профессора можно проследить воздействие неблагоприятной комбинации факторов, которые могли бы послужить причиной психогении: очевидные симптомы старения; наличие соматического заболевания, причина которого остается нераспознанной; фактическое отсутствие семьи.

Возникает необходимость дифференциации недуга у Николая Степановича с болезнью Альцгеймера. Последней свойственен поступательный распад психической деятельности, прогрессирующая амнезия, быстрое появление признаков атаксии, агнозии, афазии. У профессора же нарушения памяти, речи, письма отражают скорее неорганический характер изменений: трудности возникали при написании писем, докладных записок, которые у автора не вызывали особого интереса, в то время как за научной статьей он чувствовал себя «свободнее и умнее». Любопытно, что писать по-немецки или по-английски ему было легче, чем по-русски.

Подобные характеристики когнитивных сдвигов определенно сопрягаются с функциональным характером нарушений и корреспондируют с эмоциональными расстройствами.

У персонажа прослеживаются достаточно определенные проявления депрессии. Международная классификация болезней (МКБ — 10) предполагает правомерным диагноз депрессии в случае наличия минимум двух из следующих симптомов: обычно сниженное настроение на протяжении всего дня или большей его части; повышенная утомляемость и чувство утраты энергии; утрата способности получать удовольствие от того, что ранее радовало, снижение или потеря интереса к событиям окружающего мира. Кроме того, существует значительное число дополнительных признаков депрессии, для констатации которой необходима продолжительность недомогания не менее двух недель [5, 11].

У Николая Степановича можно проследить в разной степени выраженные клинические проявления всех групп симптомов, рекомендуемых МКБ — 10. Он стал строг, вспыльчив, раздражителен, нелюбезен, груб, угрюм, подозрителен, со «злыми мыслями» в голове; отмечались сниженное настроение, тоскливость, пессимизм, неуверенность в будущем, бессонница. Ему были в

той или иной мере свойственны такие признаки депрессии, как снижение аппетита и похудание, утомляемость и снижение активности, низкая самооценка, потеря интереса к жизни и мрачные мысли, тревожность, смутное беспокойство. Страдающий профессор постоянно живет в ожидании несчастья.

Стремление к ретроспективному анализу событий минувших лет и многочисленных ошибок, к рассуждениям о собственной смерти, о бессмысленности жизни дополняют характеристику депрессии.

Одно из психиатрических умозаключений в научной литературе о здоровье Николая Степановича сформулировано следующим образом [11]: «Кажется, ничто не спасает человека от реальности страшного опыта болезни (постоянная бессонница, и он «каждый день теряет в весе»), сделавшего его ипохондриком, едва ли не ежедневно переживающим мучительные приступы страха перед смертью и параллельно испытывающим отвращение к жизни, которая в эти моменты кажется бессмысленной. Свои «новые мысли» он определяет, как «злые», пугаясь, что они...заставляют видеть в окружающих людях одни только недостатки, раздражаться на них и злословить по их поводу».

Совокупность семиотики, представленной в повести, допускает предположительное распознавание эндогенной депрессии — начальной стадии и стадии нарастающей депрессии со свойственными для них расстройствами: нарушение сна, сниженное (угнетенное) настроение, чувство тревоги, астенические проявления и сниженная работоспособность, преобладание пессимистической внутренней установки и снижение интереса к окружающему, ангедония, пониженная самооценка и ипохондричность, обращение вины на себя, самоосуждение, полиморфные вегетативные и соматические феномены, снижение критической оценки болезни [11; 17].

Распространенной реактивной (психогенной, невротической) депрессии свойственны иные характеристики:

1. Возникает при воздействии психогении, после тяжелой психической травмы и отражает психотравмирующую ситуацию и находит выражение в соответствующих переживаниях;
2. Наблюдается сниженный фон настроения, не достигающий степени тоски, часто — слезы и плач;
3. Пессимизм носит не генерализованный характер, а ограничивается зоной конфликтной ситуации;
4. Больной понимает связь состояния с психотравмой и активно борется с болезнью;
5. Отсутствует психическая и моторная заторможенность;
6. Симптомы обычно не носят выраженного характера;
7. Поиски виновного во внешней среде.

Выход из депрессии обычно завершается выздоровлением.

В повести представлена яркая картина меланхолического рапгуса: «перед вечером мое нервное возбуждение достигает своего высшего градуса. Я начинаю без причины плакать и прячу голову под подушку. В это время я боюсь, чтобы кто-нибудь не вошел, боюсь внезапно умереть...в общем получается в душе нечто нестерпимое. Какая-то невидимая и непонятная сила грубо толкает меня вон из моей квартиры»; «Я просыпаюсь после полуночи и вдруг вскакиваю с постели. Мне почему-то кажется, что я сейчас внезапно умру... мою душу гнетет такой ужас... Мне кажется, что все смотрят на меня, и прислушиваются, как я буду умирать... жутко...такое у меня чувство, как будто смерть подойдет ко мне непременно сзади, потихоньку... Ужас у меня безотчетный, животный, и я никак не могу понять, отчего мне страшно...» .

Таким образом, неистовое возбуждение, внезапно прерывающее депрессию, сопровождается витальной тревогой, растерянностью, предчувствием надвигающейся катастрофы.

При дифференциации настоящего клинического феномена с панической атакой следует помнить, что последнем случае страху, тревоге, боязни смерти сопутствуют массивные и полиморфные вегетативные проявления, а клинический эквивалент недуга определенно связан с конкретными обстоятельствами.

Таким образом, у акцентуированной личности на фоне признаков старения, соматического недуга и семейного неблагополучия формируется синдром эндогенной депрессии, которая, как более тяжелое состояние, поглощает акцентуацию. Что касается полиморфизма личностных характеристик, нервно-психической семиотики и их причудливого переплетения, то К. Леонгард [8] справедливо замечал: писатели, будучи весьма наблюдательными, «обладают способностью проникновения во внутренний мир человека», но «порой причины поведения того или иного персонажа так и остаются нераскрытыми». Объяснение последнему может быть сопряжено с особенностями творческого почерка автора.

### Литература

1. Горький М. А.П. Чехов / М. Горький // А.П. Чехов в воспоминаниях современников.- М.: Гос. изд-во худ. лит. — 1960. — С. 493-511.
2. Даль В.И. Толковый словарь живого великорусского языка. Т. 1-4. — М.: Русский язык. — 1978. — Т.1. — 699 с. — 1979. — Т. 2 — 79 с. — 1980. — Т.3. — 555 с. — Т. 4. — 683 с.
3. Достоевский Ф.М. Идиот // Собрание сочинений в 15 томах. — СПб: Наука. — 1996. — Т.6. — С. 5-616.
4. Ермилов В. Антон Павлович Чехов. — М: Молодая гвардия. — 1949. — 440 с.
5. Краснов В.Н. Аффективные расстройства // Психиатрия: национальное руководство. Под ред. Т.Б. Дмитриевой [и др.]. — М: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — С. 490-524.
6. Ланна Е. Комментарии / Е. Ланна // Ч. Диккенс. Избранные сочинения в 30 томах. — М: Гос. Изд-во худ. лит. — 1959. — Т. 15. — С. 517-524.
7. Левин О.С. Депрессия и деменция у пожилых пациентов / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012 — №4 — С. 39-44.
8. Леонгард К. Акцентуированные личности.- Киев: «Вища школа». — 1981. — 392 с.
9. Линков В. Комментарии / В. Линков // Л.Н. Толстой. Собрание сочинений в 22 томах. — М: Худ. Лит. — 1982. — Т. 12. — С. 437-477.
10. Мечников И.И. Этюды оптимизма. — М: Наука. — 1964. — 340 с.
11. Минутко В.Л. Депрессия. — М: ГЭОТАР-Медиа. — 2006. — 320 с.
12. Михайловский Н.К. Письма о разных разностях / Н.К. Михайловский // Русские ведомости. — 1890. — № 104. — С. 2-3
13. Михеев В.В. Стоматоневрологические синдромы / В.В. Михеев, Л.Р. Рубин. — М: Медицина. — 1966. — 264 с.
14. Панов Н.З. Сеанс. А.П. Чехов в воспоминаниях современников. — М: Гос. Изд-во худ. лит. — 1960. — С. 677-679.
15. Пирсон Х. Диккенс. — М: Молодая гвардия. — 1963. — 512 с.
16. Россолимо Г.И. Воспоминания о Чехове // А.П. Чехов в воспоминаниях современников. — М: Гос. изд-во худ. лит. — 1960. — С. 661-672.
17. Сметанников П.П. Психиатрия: рук-во для врачей. — Изд. 4-е, перераб. и доп. — СПб.: СПб МАПО. — 1997. — 632 с.
18. Толстой Л.Н. Смерть Ивана Ильича / Л.Н. Толстой // Собрание сочинений в 22 томах. — М: Худ. Лит. — 1982. — Т. 12 — С. 54-107.
19. Тургенев И.С. Фауст // Полное собрание сочинений в 28 томах. — М.-Л.: Наука. — 1964. — Т. 7. — С. 7-50.
20. Чехов А.П. Горе // Собрание сочинений в 8 томах. — М: Изд-во «Правда». — 1970. — Т. 2 — С. 152-157.
21. Чехов А.П. Волк. Собрание сочинений в 8 томах. — М: изд-во «Правда». — 1970. — Т. 2. — С. 518-525.
22. Чехов А.П. Скучная история // Собрание сочинений в 8 томах. — М: изд-во «Правда». — 1970. — Т. 4 — С. 276-334.
23. Чехов А.П. Дом с мезонином // Собрание сочинений в 8 томах. — М: изд-во «Правда». — 1970. — Т. 6. — С. 86-104.
24. Чехов А.П. Крыжовник // Собрание сочинений в 8 томах. — М: изд-во «Правда». — 1970. — Т. 6. — С. 272-281.

*Сведения об авторах*

**Михайленко Анатолий Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: a.shustra@yandex.ru

**Нечипоренко Валерий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: a.shustra@yandex.ru

**Попов Юрий Васильевич** — заместитель директора СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук. E-mail: a.shustra@yandex.ru

**Емелин Андрей Юрьевич** — заместитель начальника кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук. E-mail: a.shustra@yandex.ru

**Аношина Елена Алексеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая физиотерапевтическим отделением клиники нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, E-mail: a.shustra@yandex.ru

**Гусева Наталья Александровна** — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики клиники нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, E-mail: naguseva@yandex.ru

---

---

## 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)

# СЕРМИОН®

НИЦЕРГОЛИН



## Сермион – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией<sup>1-7</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)<sup>1-3</sup>

**СЕРМИОН® (ницерголин):** Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. На фоне применения препарата увеличивается активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов. В результате длительной терапии ницерголином наблюдается стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Фармакокинетика ницерголина в дозах до 60 мг – линейная, не меняется от возраста пациента.

**ПОКАЗАНИЯ:** Симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину другим производным эрготамина или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

**ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:** таблетки 30 мг: внутрь, запивая небольшим объемом жидкости, не разжевывая. При сосудистой деменции Рекомендованная суточная доза составляет 30 – 60 мг в зависимости от тяжести сим-

птомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин  $\geq 2$  мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. На когнитивные нарушения препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Частые – ощущение дискомфорта в животе. Нечастые – психомоторное возбуждение, спутанность сознания, бессонница, сонливость, головокружение, головная боль, снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, «приливы» крови к коже лица, диарея, запор, тошнота, диспептические явления, кожный зуд, повышение концентрации мочевой кислоты в крови (этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии). Частота неизвестна – ощущение жара, кожные высыпания, аллергические реакции в виде кожного зуда и сыпи. Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT<sub>2B</sub> рецепторам серотонина. Симптомы эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота и периферическую вазоконстрикцию) отмечались при приеме некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Симптомы: переходящее выраженное снижение АД. Специального лечения обычно не требуется, больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в терапевтических дозах Сермион® при однократном или многократном применении ницерголина может отмечаться снижение систолического и в большей степени диастолического артериального давления у пациентов с нормальными показателями и с повышенным артериальным давлением.

#### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N011253/01-281212.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N012181/01-061115.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, лиофилизат.
4. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoariosis. *European journal of neurology*. 1999;6(3):313-22.
5. Asai S, et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 383, № 3. P. 267–274.
6. Caraci F, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against  $\beta$ -amyloid toxicity // *Brain Res.* 2005. Vol. 1047, № 1. P. 30–37.
7. Mizuno T, et al. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes // *Brain Res.* 2005. Vol. 1066, № 1. P. 78–85.



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (блок С),  
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.  
www.pfizerprofi.ru

РЕКЛАМА

## Стабильная эффективность при благоприятном профиле безопасности<sup>1</sup>



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗЕЛДОКС®

**Международное (непатентованное) название (МНН):** Зипрасидон. **Лекарственная форма:** капсулы.  
**Фармакотерапевтическая группа:** антипсихотическое средство (нейролептик). **Код АТХ** N05AE04. **Фармакологические свойства:** Зипрасидон обладает высоким сродством к дофаминергическим рецепторам 2 типа (D<sub>2</sub>) и значительно более выраженным сродством к серотониновым рецепторам 2<sub>A</sub> типа (5-HT<sub>2A</sub>). Терапевтическая активность препарата, по-видимому, частично обусловлена блокадой обоих типов рецепторов. Зипрасидон является также мощным антагонистом серотониновых 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> и мощным агонистом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов; средство препарата к этим рецепторам сопоставимо со средством к D<sub>2</sub> рецепторам или превышает его. Зипрасидон умеренно угнетает обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Отмечено также умеренное сродство к H<sub>1</sub>-гистаминовым и α<sub>1</sub>-адренорецепторам. Зипрасидон практически не взаимодействует с мускариновыми M1-рецепторами. Биодоступность зипрасидона составляет 60% и повышается до 100% при приеме с пищей. Фармакокинетика препарата линейна. Период полувыведения составляет 6,6 ч. Равновесное состояние достигается в течение 1-3 дней. **Показания к применению:** Зелдокс® применяется для лечения маниакальных и смешанных эпизодов умеренной степени тяжести, вызванных биполярным расстройством (клинические исследования по изучению эффективности применения зипрасидона для профилактики эпизодов биполярного расстройства не проводились). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к зипрасидону или любому неактивному компоненту препарата; удлинение интервала QT в анамнезе, включая врожденный синдром удлиненного интервала QT; недавно перенесенный острый инфаркт миокарда; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; аритмии; требующие приема противоаритмических средств IA и III класса; беременность, период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; совместный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, в частности антиаритмических средств классов IA и III, мышьяка триоксида, галофантрина, левометадла, мезоридазина, тиоридазина, пимозида, спарфлоксацина, гатифлоксацина, моксифлоксацина, доласетрона, мефлохина, сертинидола или цизаприда. **Эффективность и безопасность** зипрасидона у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалась. **Способ применения и дозы:** Зипрасидон принимают внутрь во время еды. При лечении острой шизофрении и биполярного расстройства рекомендуемая стартовая доза составляет 40 мг 2 раза в сутки во время приема пищи. В последующую дозу увеличивают с учетом клинического состояния. Максимальная суточная доза 160 мг (80 мг 2 раза в сутки). При необходимости

суточная доза может быть повышена до максимальной в течение 3 дней. Недопустимо превышать максимальную дозу, так как переносимость доз более 160 мг в сутки не была продемонстрирована, а применение зипрасидона связано с дозозависимым удлинением интервала QT. Среднетерапевтическая доза препарата Зелдокс® 120 мг, поделенная на два приема. В качестве поддерживающей терапии шизофрении следует назначать минимальную эффективную дозу; в большинстве случаев достаточно приема 20 мг препарата 2 раза в сутки. **Побочное действие:** *Очень часто:* нет. *Часто:* акатизия и другие экстрапирамидные расстройства, седативный эффект, сонливость, астения, утомляемость, беспокойство, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, тошнота, рвота, диспепсия, запор, усиление саливации, сухость слизистой оболочки полости рта. *Нечасто:* акитация, возбуждение, тревога, тахикардия, гиперсомния, летаргия, расстройства внимания, повышенный аппетит, кошмарные сновидения, генерализованные тонико-клонические припадки, слюнотечение, диаррея, дискинезия, окулогирный криз, поздняя дискинезия, гипестезия, парестезия, фотофобия, вертиго, атаксия, расстройство походки, шум в ушах, гипертонический криз, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, снижение артериального давления, крапивница, кожные высыпания, макулопапулезная сыпь, анне, чувство стеснения в глотке, припухлость языка, дисфагия, чувство «утолщенного языка», диспноэ, фарингит, диарея, гастрит, метеоризм, судороги мышц, боль в конечностях, скованность в суставах, повышенная активность ферментов печени, дискомфорт в грудной клетке, боль, жажда. *Редко:* удлинение интервала QTс на ЭКГ, ритинт, гипокальциемия, зуд в глазах, сухость глаз, боль в ушах, систолическая гипертония, диастолическая гипертония, колебания артериального давления, икота, желудочно-пищеводный рефлюкс, жидкий стул, псориаз, аллергический дерматит, алоpecia, припухлость лица, эритема, папулезная сыпь, раздражение кожи, тризм, недержание мочи, диурия, частые эрекции, эректильная дисфункция, галакторея, гинекомастия, патологические результаты функциональных проб печени, лихорадка, чувство жара, повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). **Форма выпуска:** Капсулы 20, 40, 60, 80 мг.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗЕЛДОКС № 015391/01-010316.

#### Список литературы:

1. Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, Т.С. Сянокян. Зипрасидон: баланс между эффектами, эффективностью и переносимостью. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушина. 2016; 04: 52-62.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗЕЛДОКС № 015391/01-010316.

