



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 1

2018 год

ТРИТТИКО

тразодон таблетки 150 мг пролонгированного действия



СЕЛЕКТИВНЫЙ МОДУЛЯТОР СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ¹



- Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии^{1,4}
- Высокий противотревожный эффект с первых дней лечения^{2,3}
- Восстановление качества и длительности сна⁵
- Улучшение сексуальной функции у мужчин и женщин⁶



www.cscpharma.ru

1. Stahl S.M. CNS Spectr 2009 Oct 14(10) Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug 2. Ковальчук В. В. Скоромец А. А. Медлайн-Экспресс №1 (195) 2008 Сравнительная характеристика эффективности различных антидепрессантов и анксиолитиков при восстановительном лечении пациентов после инсульта Медлайн-Экспресс №1 (195) 2008 3. Rickels K et al Arch Gen Psychiatry. 1993 Nov;50(11) Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. 4. Kasper S. et al Curr Med Res Opin. 2005 Aug;21(8) A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. 5. Полуэктов М. Г. Левин Я. И. Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии Спецвыпуск 12, 2003 г. Применение Триттико (Тразодона) для лечения нарушений сна при депрессии: результаты мультицентрового исследования 6. H.A. Fink, R Macdonald, IR Rutks, and TJ WIK. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Review published: 2003

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



РЕКЛАМА

Российское общество психиатров
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения РФ (учредитель)
ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева
№ 1, 2018

V.M. BEKHTEREV NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER
FOR PSYCHIATRY AND NEUROLOGY

Главный редактор

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора

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

Члены редакционной коллегии

А.В. Васильева, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор (Москва)
Т.А. Караваева, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Л. Козловский, д.м.н. (Санкт-Петербург)
А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.О. Кибитов, д.м.н. (Москва)
Г.Э. Мазо, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Макаров, д.м.н., профессор (ответственный секретарь)
(Санкт-Петербург)

А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор (Москва)
О.Ю. Щелкова, д.псих.н., профессор (Санкт-Петербург)

Члены редакционного совета

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН (Москва)
С.А. Алтынбеков д.н.м., профессор (Алматы)
М. Аммон, д.псих.н. (Берлин)
Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН,
засл. деятель науки РФ (Томск)
Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент (Москва)
Х. Кассинов, профессор (Нью-Йорк)
В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)
О.В. Лиманкин, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.Б. Лутова, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)
П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)
В.Э. Пашковский, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)
П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН (Архангельск)
А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
(Санкт-Петербург)
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, член-корр РАН (Москва)
С.В. Цыцарев, профессор (Нью-Йорк)
Е. Чкония, д.м.н. профессор (Тбилиси)
А.В. Шаболтас, к.псих.н. (Санкт-Петербург)
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)

Editor-in-chief

N.G. Neznanov (Saint-Petersburg)

Deputy Chief Editor

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)
V. A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

Editorial board

A.V. Vasileva (Saint-Petersburg)
L.N. Gorobets (Saint-Petersburg)
T.A. Karavaeva (Saint-Petersburg)
V.L. Kozlovskiy (Saint-Petersburg)
A.P. Kotsubinsky (Saint-Petersburg)
A.O. Kibitov (Moscow)
G.E. Mazo (Saint-Petersburg)
I.V. Makarov (executive secretary) (Saint-Petersburg)

A.B. Shmukler (Moscow)

O.Yu. Shchelkova (Saint-Petersburg)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

C.A. Altynbekov (Almaty)

M. Ammon (Berlin)

N.A. Bohan (Tomsk)

L.I. Wasserman (Saint-Petersburg)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.Yu. Egorov (Saint-Petersburg)

S.N. Enikolopov (Moscow)

H. Kassinove (New York)

V.N. Krasnov (Moscow)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

N.B. Lutova (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

P.V. Morozov (Moscow)

V.E. Pashkovskiy (Saint-Petersburg)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

Yu.V. Popov (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

A.G. Sofronov (Saint-Petersburg)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)

B.D. Tsygankov (Moscow)

S.V. Tsytsarev (New York)

E. Chkonია (Tbilisi)

A.V. Shabol'tas (Saint-Petersburg)

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 2000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Арс 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 6700256. E-mail: amedendi@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться к директору издательства.

СЛОВО РЕДАКТОРА		EDITORIAL	
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		RESEARCH REVIEWS	
Задержки психического развития у детей (аналитический обзор) <i>Емелина Д.А., Макаров И.В.</i>	4	Developmental delay in children (analytical review) <i>Emelina D.A., Makarov I.V.</i>	
ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ		TALKING SHOP	
Научная система в.М. Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной и гуманистической парадигмам в медицине и психологии <i>Акименко М.А., Вассерман Л.И., Дубинина Е.А., Щелкова О.Ю.</i>	13	Scientific system of V.M. Bekhterev: from psychoneurology to biopsychosocial and humanistic paradigms in medicine and psychology <i>Akimenko M.A., Wasserman L.I., Dubinina E.A., Schelkova O.Yu.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЯ		INVESTIGATIONS	
Индивидуальный хронотип больного как предиктор эффективности психофармакотерапии <i>Герасимчук М.Ю.</i>	17	Individual chronotype as a predictor of treatment effectiveness <i>Gerasimchuk M.Yu.</i>	
Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования <i>Емелин К.Э., Ахалкин Р.В., Александровский Ю.А.</i>	23	Cognitive profile of patients with depressive disorders and its significance for antidepressant therapy and social functioning <i>Emelin K.E., Akhalkin R.V., Alexandrovsky Yu.A.</i>	
Клинико-психологические особенности пациентов с онкологическими заболеваниями в период активного специализированного лечения в связи с задачами оказания психотерапевтической помощи <i>Семенова Н.В., Ляшковская С.В., Лысенко И.С., Чернов П.Д.</i>	33	Clinical and psychological characteristics of patients with oncological diseases during the period of active specialized treatment in connection with the problems of psychotherapy <i>Semenova N.V., Lyashkovskaya S.V., Lysenko I.S., Chernov P.D.</i>	
Особенности психосоциального функционирования лиц, ухаживающих за больными с деменцией <i>Сиденкова А.И.</i>	43	Features of psychosocial functioning of caregivers of patients with dementia <i>Sidenkova A.</i>	
Клинико-психопатологические особенности органического расстройства личности в связи с эпилепсией <i>Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврушиц М.В.</i>	49	Clinical-psychopathological features of organic personality disorder in connection with epilepsy <i>Usyukina M.V., Kornilova S.V., Lavruschik M.V.</i>	
Глазодвигательные реакции как маркер когнитивных нарушений при расстройствах аффективного и тревожного спектра <i>Шалагинова И.Г., Ваколюк И.А., Янушко М.Г., Шаманина М.В., Иванов М.В.</i>	56	Oculomotor response as cognitive deficit marker in affective and anxiety spectrum disorders <i>Shalaginova I.G., Vakoulyuk I.A., Yanushko M.G., Shamanina M.V., Ivanov M.V.</i>	
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ		GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER	
Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения <i>Мазо Г.Э., Кибитов А.О.</i>	65	Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity <i>Mazo G.E., Kibitov A.O.</i>	
Перспективы исследования эмоционального выгорания родственников пациентов, страдающих алкоголизмом или опиоидной зависимостью (сообщение 2) <i>Бочаров В.В., Шишкова А.М., Черная Ю.С., Сивак А.А., Ипатов К.А.</i>	80	Prospects of research of emotional burnout in relatives of patients with alcohol or opioid dependence <i>Bocharov V.V., Shishkova A.M., Chernaya U.S., Sivak A.A., Ipatova K.A.</i>	
Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты <i>Гаврилова С.И.</i>	89	Pre-dementia neurocognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects <i>Gavrilova S.I.</i>	
Сравнительная характеристика ферментативной антиоксидантной защиты у больных с мягким когнитивным снижением и депрессией позднего возраста. Возможна ли терапевтическая коррекция? <i>Залуцкая Н.М., Ющин К.В., Шедрина Л.В., Бельцева Ю.А., Дубинина Е.Е., Незнанов Н.Г.</i>	101	Comparative characteristics of enzymatic antioxidant protection in patients with mild cognitive decline and late-onset depression. Is a therapeutic correction possible? <i>Zalutskaya N.M., Ushin K.V., Shedrina L.V., Beltceva I.A., Dubinina E.E., Neznanov N.G.</i>	
Опыт применения фитокомпозиции для коррекции нарушений сна у людей пожилого возраста <i>Меликов Ф.М., Батура И.А., Тонковцева В.В., Ярош А.М., Коваль Е.С.</i>	110	Experience of phytocomposition application for correction of sleep disturbance in elderly people <i>Melikov F.M., Batura I.A., Tonkovtseva V.V., Yarosh A.M., Koval E.S.</i>	
Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение <i>Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И.</i>	115	Affective post-stroke disorders: pathogenesis, diagnosis, treatment <i>Mikhailov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I.</i>	
Медико-психологическое сопровождение больных рассеянным склерозом: основные принципы и задачи <i>Николаев Е.Л., Караваяева Т.А., Васильева Н.В.</i>	120	Medical and psychological support of multiple sclerosis patients: basic principles and objectives <i>Nikolaev E.L., Karavaeva T.A., Vasilyeva N.V.</i>	
ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА		PSYCHIATRIC NEWSPAPER	
Акутагава Рюноске — самый откровенный душевнобольной творец <i>Спринц А.М.</i>	125	Akutagava ryunoske—the most honest mentally ill writer <i>Sprince A.M.</i>	



Глубокоуважаемые коллеги, друзья, читатели нашего журнала!

В новый, 2018-й год, журнал «Обозрения психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева» входит весьма обновленным: ваш покорный слуга стал его главным редактором, а заместителями — профессор Евгений Михайлович Крупицкий и профессор Владимир Алексеевич Михайлов.

Значительно изменилась и редакционная коллегия издания, в связи с чем мы рассчитываем на принципиальное обновление его содержания. Кроме традиционных рубрик «Дискуссионный клуб», «Исследования», «В помощь практическому врачу», мы хотим ввести и новые разделы, связанные, прежде всего, с достижениями современной психиатрической науки в области биологических и генетических исследований. Также мы планируем более активно привлекать к публикации в нашем журнале иностранных авторов и постараемся оживить раздел «Психиатрическая газета», размещая в нем рассказы об интересных исторических фактах и о наиболее интересных событиях, происходящих в современной психиатрии.

Вашему вниманию предлагается первый номер журнала, посвященный главным образом теме когнитивных нарушений, вызванных теми или иными нарушениями в здоровье человека. Среди публикуемых статей — работа профессора Светланы Ивановны Гавриловой, руководителя отдела гериатрической психиатрии и отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств «Научного центра психического здоровья», посвященная проблеме деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера. Как известно, ВОЗ признала деменцию приоритетной проблемой здравоохранения, а БА, как наиболее частая причина деменции, представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного мира. В своей статье профессор Гаврилова рассматривает результаты новых клинических и нейробиологических исследований, направленных на поиск методов клинико-биологического мониторинга и прогноза пролонгированных эффектов разных видов нейропротективной терапии.

Профессор Юрий Анатольевич Александровский, член-корреспондент РАН, руководитель отдела пограничной психиатрии «НМИЦ ПИИ им. В.П. Сербского» анализирует вместе с соавторами когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования. А статья профессора Уральского государственного медицинского университета Алены Петровны Сиденковой посвящена особенностям психосоциального функционирования лиц, ухаживающих за больными с деменцией.

Несомненно, проблема когнитивных нарушений крайне актуальна, прежде всего, для современной медицины: именно по этой причине порою невозможно установить адекватное взаимодействие между врачом и пациентом, добиться соблюдения последним режима терапии, и доктору важно понимать, когда у его больного начинаются нарушения мыслительной деятельности. Но на мой взгляд, в современной психиатрии проблема когнитивных нарушений далеко не всегда оценивается адекватно: зачастую, когда начинают изучать когнитивные нарушения при различных состояниях, пытаются все свести к некоему общему знаменателю, а такого не может быть. Необходимо в каждой ситуации понимать, что является стержнеобразующим признаком конкретного синдрома, с чего именно начинается, например, нарушение памяти у человека? Он просто по какой-то причине невнимателен или у него органическое поражение коры головного мозга? И ответив на этот вопрос, можно правильно определить, какая именно терапия требуется пациенту в данном случае и требуется ли?

Надеюсь, статьи, представленные в данном номере, расширят кругозор наших читателей и будут полезны для их научной и практической деятельности.

С уважением,

профессор Н.Г. Незнанов,
директор НИМЦ ПИИ им. В.М. Бехтерева,
главный редактор

Задержки психического развития у детей (аналитический обзор)

Емелина Д.А.¹, Макаров И.В.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Резюме. В научном обзоре авторы анализируют основные современные проблемы в исследовании задержек психического развития у детей. Освещены вопросы этиологии, диагностики, дифференциальной диагностики, клинической картины заболевания, включены в обзор и эпидемиологические данные. Особое внимание уделено анализу имеющихся классификаций ЗПР как в российской, так и в зарубежной литературе. Приведены собственные рекомендации и будущие подходы к научному пониманию задержек психического развития в детском возрасте.

Ключевые слова: задержки психического развития — дети — ЗПР — психический дизонтогенез — эпидемиология.

Developmental delay in children (analitical review)

Emelina D.A.¹, Makarov I.V.^{1,2}

¹ Bekhterev V.M. National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Summary. In this scientific review authors analyze actual questions of the study of developmental delay in children. The issues of etiology, diagnostic, clinical features are outlined as well as epidemiological data. Paper also includes the analysis of present native and international classifications and suggests our own recommendations and prospective approaches to scientific concept of developmental delay in childhood.

Key words: developmental delay — children — mental dysontogenesis — epidemiology

Задержка психического развития — вариант психического дизонтогенеза, к которому относятся различные по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и особенностям динамики состояния легкой интеллектуальной недостаточности, занимающие промежуточное положение между интеллектуальной нормой и умственной отсталостью и имеющие тенденцию к положительной динамике при хорошо организованной реабилитационной работе [5, 10, 12]. Интерес к проблеме ЗПР не уменьшается с прошлого столетия. Для описания этой достаточно разнородной по клиническим проявлениям группы отечественные и зарубежные авторы использовали множество различных названий: «псевдонормальные», «дети пограничной черты», «субнормальные», «слабо одаренные», «умственно недоразвитые» и т. д. [7].

В настоящее время в отечественной детской психиатрии наиболее широко используется термин «задержка психического развития» (ЗПР), предложенный Г.Е. Сухаревой [21]. В современной англоязычной литературе наиболее часто можно встретить следующие термины: общая задержка развития (global developmental delay), отставание развития (developmental retardation), недостаточность развития (developmental disability), речевая/языковая задержка (speech/language delay) [30].

Стоит отметить, что в разных странах имеет своя специфика подхода к изучению ЗПР. В отличие от отечественных представлений, европейская и американская модель ЗПР не делает акцент

на пограничном уровне нарушений и на их обратимости. В зарубежной литературе данное понятие используется для временного обозначения проблем развития у детей до 5 лет, когда невозможно использование тестовых методик для определения уровня интеллекта [25, 30]. Выраженность же нарушений может быть от самых легких проявлений до достаточно тяжелых. В соответствии с отечественной моделью ЗПР определяется как пограничное состояние между нормой и легкой умственной отсталостью, хотя многими авторами отмечалось, что такой подход не всегда может быть применим к детям младшего дошкольного возраста. Это связано с тем, что динамика развития индивидуума в таком раннем возрасте часто бывает непредсказуемой, а выраженные нарушения внимания и незрелость эмоционально-волевой сферы делают невозможным применение психологических методик для оценки интеллектуального развития.

Классификации. Как в России, так и за рубежом единых принципов систематики задержек психического развития не существует, однако попытки классифицировать эту обширную и разнородную группу расстройств ведутся давно. Наиболее полная классификация задержек психического развития, на наш взгляд, была предложена В.В. Ковалевым [12], она является многоосевой и включает в себя дифференциацию состояний по этиологическим и патогенетическим механизмам, а также частично по клиническим проявлениям.

Особого внимания заслуживают классификации ЗПР по клиническим проявлениям в зави-

симости от сопутствующих психопатологических синдромов.

С.С. Мнухин [15], исходя из особенностей клинической картины, подразделял все состояния общего психического недоразвития у детей на две обширные группы — стеническую и астеническую. Стеническая группа включала в себя возбудимых и торпидных. В группе с астенической формой были описаны проявления инфантилизма, невропатические расстройства, психомоторная расторможенность, шизоформные и другие синдромы.

Ф.М. Гайдуком [5] выделялись следующие клинические варианты ЗПР в зависимости от ведущего психопатологического синдрома: простой, церебрастенический, гипердинамический, невропатический, с патохарактерологическими реакциями, с патохарактерологическим формированием личности, с психопатоподобным синдромом и недифференцированный.

Н.К. Асановой [2] были описаны различные варианты психопатоподобного синдрома у детей с ЗПР и частота их встречаемости. Авторы выделили следующие варианты: повышенной аффективной возбудимости, нарушений влечений, двигательной расторможенности, психической неустойчивости, импульсивно-эпилептоидный и полиморфный.

К.С. Лебединская [13] описывала у таких детей церебрастенический синдром, неврозоподобный синдром, синдром психомоторной возбудимости, аффективные нарушения, психопатоподобные нарушения и апатико-адинамические расстройства. А.Г. Зотов [11] подразделил ЗПР резидуально-органического генеза на следующие типы: энцефалопатическая форма, церебрастенический вариант, неврозоподобный вариант, гиперкинетический (психомоторный) вариант, аффективный вариант, психопатоподобный вариант, эпилептиформный вариант и апатико-адинамический вариант.

Н.Л. Белопольская [7] описывала различные клинические проявления органического инфантилизма, положив в основу особенности эмоционального фона. У детей с повышенным эйфорическим настроением описывались импульсивность, психомоторная расторможенность и негативизм в отношении занятий, а при преобладании пониженного настроения — склонность к робости, боязливости и страхам.

Необходимо отметить, что основной проблемой клинических классификаций ЗПР является отсутствие общепринятой классификации психопатологических синдромов в детской психиатрии. Поэтому часто одни и те же психопатологические синдромы у разных авторов носят разные названия. Например, синдром эмоциональной лабильности, хорошо известный во взрослой психиатрии, в детской психопатологии может носить следующие названия: повышенной аффективной возбудимости, аффективной неустойчивости, невропатический, и т.д. В связи с этим, несмотря на обширное количество клинических классификаций, общепринятой до сих пор не существует.

Что касается зарубежной литературы, в большинстве англоязычных публикаций психопатологические феномены, осложняющие течение ЗПР обычно рассматриваются как сопутствующие состояния, и классифицируются в соответствии с действующими классификациями (DSM-5 или ICD-10). В соответствии с данными литературы, наиболее часто встречающиеся коморбидные расстройства при ЗПР включают в себя СДВГ, расстройства аутистического спектра, оппозиционное расстройство, тревожные расстройства, речевые расстройства [29]. Также нередко можно встретить описание близкого к синдрому аффективной неустойчивости деструктивного расстройства поведения, отражающего нарушения в эмоциональной и поведенческой сферах у детей с интеллектуальными нарушениями [28]. Распространенность сопутствующих психопатологических расстройств среди детей с ЗПР по данным англоязычной литературы составляет от 37 до 42% [39].

Место ЗПР в международных классификациях. В современных классификациях таких как МКБ-10 и DSM-V такого диагноза, как ЗПР нет. В России для обозначения пограничных интеллектуальных нарушений, с началом в детском возрасте используют шифр F83-89. Для обозначения изолированных речевых расстройств — F80-82. Надо отметить, что критерии МКБ для этих рубрик не ограничивают применение указанных шифров в подростковом и зрелом возрасте.

Вот как выглядят критерии МКБ-10:

Расстройства, включенные в этот блок, имеют общие черты:

- а) начало обязательно в младенческом или детском возрасте;
- б) нарушение или задержка развития функций, тесно связанных с биологическим созреванием центральной нервной системы;
- в) устойчивое течение без ремиссий и рецидивов.

В большинстве случаев страдают речь, зрительно-пространственные навыки и двигательная координация. Обычно задержка или нарушение, проявившиеся настолько рано, насколько возможно было их достоверно обнаружить, будут прогрессивно уменьшаться по мере взросления ребенка, хотя более легкая недостаточность часто сохраняется и в зрелом возрасте.

Если же в основе задержки психического развития лежит резидуально-органическое повреждение головного мозга, нередко используются шифры F06.7 и F06.8. В большей части случаев, ЗПР кодируется в соответствии с МКБ-10 как синдром, входящий в структуру того или иного психического, неврологического или соматического заболевания.

По данным ВОЗ, имеющиеся классификации не разрабатывались специально для детского возраста и поэтому не могут учитывать всех особенностей психопатологии раннего возрастного периода. В США в дополнение к имеющимся классификациям используется Диагностическая классификация нарушений психического здоровья и

развития в младенчестве и раннем детстве. Она представляет собой результат работы большого коллектива специалистов Европы и Северной Америки, которая была проведена в 1987-94 гг. в Национальном центре клинических программ по раннему детству в Арлингтоне (США). При создании классификации использовалась определенная база данных — множество конкретных случаев, которые оценивались в процессе экспертной дискуссии. Она носит новаторский характер, так как описывает ряд диагностических категорий, не выделенных в предыдущих классификационных системах, а также фокусирует внимание клинициста на специфических проблемах раннего детского возраста.

Эпидемиологические показатели. Данные о распространенности ЗПР в Российской Федерации весьма разноречивы. Это объясняется размытостью критериев постановки диагноза, отсутствием такого понятия, как ЗПР в МКБ-10, а также тем, что в отношении ЗПР как нозологической единицы последние десятилетия не проводились эпидемиологические исследования. По данным О.В. Масловой и соавт. [14], распространенность ЗПР у детей в возрасте до 3 лет составляет 1,2% как самостоятельное нозологическое состояние, или 8-10% в структуре общей психической патологии.

В.М. Волошин и соавт. [4] отмечает, что более 70 % учащихся учреждений общего среднего образования испытывают значительные сложности в усвоении базовой школьной программы обучения.

По данным МО РФ на 2010 год, свыше 60% детей младшего дошкольного возраста можно отнести к категории риска школьной, соматической и психофизической дезадаптации. Приблизительно у 35% из них еще в дошкольном возрасте были диагностированы расстройства нервно-психической сферы. Количество детей, неспособных усвоить стандартную школьную программу, выросло за последние 20 лет в 2-2,5 раза, достигнув 30% и более [3].

По данным О.А. Сергеевой и соавт. [19] на 2015 г., ЗПР наблюдается у 25% детского населения.

Голощанов А.В. [6] приводит данные, что около 20% детей на момент поступления в школу имеют задержки психического развития, и около 50% всех детей не способны адекватно усваивать школьную программу.

Большинство Европейский и Американских источников указывает, что распространенность ЗПР составляет 1-3 % детского населения [31, 35].

В некоторых источниках приводятся и значительно более высокие цифры. По данным исследования, проведенного в США в 2003 г., от 10 до 20% детей имеют нарушения развития [27]. Исходя из еще одного исследования, в США по данным на 2008 год, среди детей, поступающих в школу 17,8% имели различные расстройства психического развития [32]. Масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в 18 стра-

нах с низким и средним уровнем дохода в 2009 г., выявило, что в среднем 23% детей в возрасте от 2 до 9 лет имеют интеллектуальные нарушения [33].

Этиология. Среди причин ЗПР выделяют две основные группы: биологические и психосоциальные, которые в большинстве случаев действуют сочетано [12, 40]. Биологические факторы представлены широким спектром влияний, включая разнообразные экзогенные вредности (соматические, инфекционные, эндокринные заболевания матери, интоксикации, токсикозы и патологии течения беременности, несовместимость по резус-фактору, недоношенность, асфиксия, алкоголизм родителей, механические травмы, нейроинфекции, черепно-мозговые травмы в первые годы жизни и т.д.), действующие в ante-, intra- и перинатальном периоде. Они отмечаются в анамнезе у 60-72% детей с ЗПР [5, 21, 22].

ВОЗ предлагает так называемую концепцию жизненного цикла, в которой все факторы риска делятся в хронологическом порядке: действующие до зачатия, в пренатальном и перинатальном периоде, в периоде новорожденности и в первые годы жизни.

Исследования в отношении значимости различных факторов, влияющих на формирование ЗПР, проведенные М.В. Злоказовой [10], показали, что чаще всего этиология задержки психического развития имеет многофакторный характер со значительным влиянием наследственности, перинатальной патологии и социальных факторов.

По мнению ряда авторов [12, 21, 22], степень патогенности неблагоприятного фактора зависит от его специфики, интенсивности, остроты, темпа, времени воздействия и стадии развития плода. Считается, что наиболее значимы экзогении, действующие в первый триместр беременности.

Среди постнатальных факторов риска наиболее часто упоминаются такие как нейроинфекции, сепсис, нарушения питания, тяжелые инфекционные заболевания на первых годах жизни и т.д. [12, 26]. Однако, на их долю приходится лишь небольшая часть детей с ЗПР.

Другую обширную группу представляют собой генетические факторы [5, 10, 12, 21]. По результатам исследования, проведенного Р. Stankiewicz и А.Л. Beaudet [38], микроматричный хромосомный анализ подтвердил наличие хромосомной патологии в 17% случаев расстройств развития неуточненного генеза. По данным Miller et al. [36] из 21698 детей с нарушениями развития хромосомные аномалии были подтверждены у 20% обследуемых, что подчеркивает необходимость проведения хромосомного микроматричного анализа в этиологически неясных случаях нарушений развития у детей.

Среди психосоциальных факторов ведущее место по данным зарубежной литературы принадлежит уровню образования родителей, сенсорной и социальной депривации, материнской депрессии, жестокому обращению с ребенком [40].

Аналогичные данные можно встретить и в отечественной литературе. Отмечено, что большин-

ство детей с ЗПР воспитывались в условиях семейной дисгармонии, эмоционально-психической депривации, в семьях с низким культурным, образовательным и социальным уровнем [22].

Патогенез. Патогенез пограничных форм интеллектуальной недостаточности мало изучен. По мнению М.С. Певзнер [18], основным механизмом «задержек психического развития» является нарушение созревания и функциональная недостаточность более молодых и сложных систем мозга, главным образом относящихся к лобным отделам коры больших полушарий, которые обеспечивают осуществление сознательных актов человеческого поведения и деятельности. По В.В. Ковалеву [12], в одних случаях преобладает механизм задержки темпа развития наиболее молодых функциональных систем мозга, в других, сопряженных с более стойкой интеллектуальной недостаточностью — механизм негрубого органического повреждения мозга с выпадением структурных и функциональных элементов, необходимых для осуществления более высокого уровня интеллектуальных процессов.

По данным большинства отечественных исследователей, при ЗПР резидуально-органического генеза патогенетический механизм в большинстве случаев одинаков. Действующий фактор приводит к гибели нейронов или их отростков. На месте погибших клеток остается органический и функциональный дефект, величина которого зависит от объема поврежденных тканей. Такой дефект может в дальнейшем заполниться ликвором с образованием псевдокисты, а затем и кисты. Такие случаи нередки после перенесенной внутриутробно герпетической инфекции. Также дефект может кальцифицироваться, этот вариант исхода часто становится причиной развития эпилептических приступов. Третий вариант — дефект замещается соединительной тканью, что ведет к прерыванию уже образованных межнейронных взаимодействий. Для восстановления передачи импульсов организм формирует «обходные» пути. Время, необходимое на восстановление межнейронных связей, зависит от многих факторов, в том числе от генетически заложенной способности тканей ЦНС к восстановлению [17, 23].

Клиника ЗПР

Дизонтогенетическая форма. К дизонтогенетической форме ЗПР относятся синдромы инфантилизма. При простом психическом инфантилизме [12], к которому относится также выделенный Г.Е. Сухаревой [21] гармонический инфантилизм, психическая незрелость охватывает все сферы деятельности ребенка, в том числе и интеллектуальную, однако преобладают явления эмоционально-волевой незрелости. Это выражается в свойственных детям более младшего возраста повышенной эмоциональной живости, неустойчивости, непосредственности, беспечности, беззаботности, преобладании мотива получения непосредственного удовольствия, чрезмерной доверчивости и внуша-

емости. Игровые интересы продолжают преобладать и в школьном возрасте. Все это создает феномен «школьной незрелости», выявляющейся с началом школьного обучения.

У большинства детей при этом интеллектуальная недостаточность имеет вторичный характер, определяемый, главным образом, отставанием в созревании компонентов формирующейся личности. Динамика описываемых состояний благоприятная. С возрастом, особенно при правильно организованном воспитании и обучении, проявления психического инфантилизма могут сглаживаться иногда вплоть до полного исчезновения, а интеллектуальная недостаточность — компенсироваться.

Энцефалопатическая форма. В отличие от дизонтогенетических форм ЗПР, признаки замедления темпа созревания часто обнаруживаются уже в раннем развитии этих детей и касаются почти всех сфер, в значительной части случаев вплоть до соматической. В неврологическом состоянии часто встречаются признаки гидроцефалии, нарушения черепно-мозговой иннервации, явления выраженной вегетососудистой дистонии. Стойкая неврологическая симптоматика остаточного характера констатируется у 52-90% детей [13].

В структуре ЗПР церебрально-органического генеза почти всегда имеется набор энцефалопатических расстройств (церебрастенических, неврозоподобных, психопатоподобных, эпилептиформных, апатико-адинамических), которые свидетельствуют о повреждении ЦНС [8, 13]. Эти сопутствующие психопатологические феномены обычно и обуславливают особенности клинической картины.

М.В. Злоказова [10] отмечает, что встречаемость тех или иных психопатологических синдромов обусловлено возрастом. В более младшем возрасте наблюдается преобладание таких состояний, как гиперкинетическое расстройство, простейшие неврозоподобные реакции (тики, энурез, логоневроз), синдром повышенной аффективной возбудимости, речевые расстройства, истероформный синдром. Неврозоподобные состояния связаны в большей степени с «соматогенными» факторами: инфекциями, соматическими заболеваниями, метеорологическими условиями и т.д. [1, 12]. Для них характерно отсутствие связи с психотравмирующей ситуацией, ухудшение симптоматики к концу учебного года, равнодушное отношение к ним со стороны детей, преобладание астенических нарушений.

Для более старшего возраста характерны разнообразные невротические расстройства — анксиозные, депрессивные, истерические, астенические и системные многосимптомные нарушения [9, 22]. Для невротических реакций при ЗПР характерны такие особенности, как отсутствие осознания болезни, неустойчивость ведущего синдрома, преобладание наиболее простых форм, относительно легкая обратимость при благоприятных условиях. Отмечено, что к невротическим реакциям больше склонны дети с тормозимой и астениче-

ской формой ЗПР [5, 9]. Также в более старшем возрасте возрастает частота психопатоподобных расстройств и делинквентного поведения. По данным литературы, психопатоподобные нарушения встречаются в 15-17 % случаев. Ф.М. Гайдук [5] описывает различные типы нарушений поведения у 90% детей с ЗПР органического генеза.

По данным Lucia Margari и соавт. [34], среди детей в возрасте от 7 до 14 лет, имеющих проблемы в обучении, сопутствующая психопатологическая симптоматика наблюдалась у 62,2%. Наиболее распространённым являлось гиперактивное расстройство — 33%, затем тревожное расстройство — 28,8%, диспраксия наблюдалась у 17,8%, речевые расстройства — у 11% и расстройство настроения — у 9,4%. D. Anangstopoulos [24] среди наиболее часто встречающихся психопатологических расстройств у детей с проблемами в обучении описывает синдром гиперактивности, расстройство поведения, делинквентное поведение и депрессивное расстройство. Риск развития делинквентного поведения возрастает в подростковом возрасте, и часто бывает связан с низким социальным статусом и такими чертами личности, как импульсивность и эмоциональная лабильность. E. Wriedt [41] изучив 257 детей и подростков с интеллектуальными нарушениями обнаружил, что сопутствующие психопатологические феномены наблюдались в 57% случаев и включали: расстройство адаптации, гиперактивное расстройство, расстройство поведения, эмоциональные расстройства и аутистические проявления.

Дифференциальная диагностика. Основные затруднения вызывает дифференциальная диагностика ЗПР и олигофрении [16]. Особенно важно различать умственную отсталость и ЗПР церебрально-органического генеза. В качестве основных отличительных признаков в литературе [7, 12, 16, 21] описываются следующие:

1. Для нарушений познавательной деятельности при ЗПР характерны парциальность, мозаичность в развитии всех компонентов психической деятельности ребенка. При умственной отсталости отмечается тотальность и иерархичность нарушений психической деятельности ребенка.

2. В сравнении с умственно отсталыми детьми у детей с ЗПР гораздо выше потенциальные возможности развития их познавательной деятельности, и в особенности высших форм мышления — обобщения, сравнения, анализа, синтеза, отвлечения, абстрагирования.

3. Для развития всех форм мыслительной деятельности детей с ЗПР характерна скачкообразность ее динамики. В то время как у умственно отсталых детей данный феномен экспериментально не выявлен.

4. В отличие от умственной отсталости, при которой страдают собственно мыслительные функции — обобщение, сравнение, анализ, синтез, — при задержке психического развития страдают предпосылки интеллектуальной деятельности. К ним относятся такие психиче-

ские процессы как внимание, восприятие, сфера образов-представлений, зрительно-двигательная координация, фонематический слух и другие.

5. При обследовании детей с ЗПР в комфортных для них условиях и в процессе целенаправленного воспитания и обучения дети способны к плодотворному сотрудничеству с взрослым. Они хорошо принимают помощь взрослого и даже помощь более продвинутого сверстника.

6. Игровое предъявление заданий повышает продуктивность деятельности детей с ЗПР, в то время как для умственно отсталых дошкольников оно может служить поводом для непроизвольного соскальзывания ребенка с выполнения задания.

7. У детей с ЗПР имеется интерес к предметно-манипулятивной и игровой деятельности. Игровая деятельность детей с ЗПР, в отличие от таковой у умственно отсталых дошкольников, более развита и носит более эмоциональный характер.

8. Для детей с ЗПР характерна большая яркость эмоций, которая позволяет им более длительное время сосредоточиваться на выполнении заданий, вызывающих их непосредственный интерес.

9. Большинство детей с ЗПР дошкольного возраста в различной степени владеют изобразительной деятельностью. У умственно отсталых дошкольников без специального обучения изобразительная деятельность не возникает.

10. В соматическом облике детей с ЗПР в основном отсутствует диспластичность.

11. В неврологическом статусе детей с ЗПР обычно не отмечается грубых органических проявлений, что типично для умственно отсталых дошкольников. Однако и у детей с задержкой можно увидеть неврологическую микросимптоматику.

12. Патологическая наследственная отягощенность более типична для анамнеза умственно отсталых детей и практически не отмечается у детей с задержкой психического развития.

Основные затруднения, возникающие при дифференциальной диагностике ЗПР с умственной отсталостью, связаны с необходимостью полной и точной оценки структуры и уровня нарушений интеллектуальной деятельности ребёнка. Кроме того, качественная неоднородность детей с ЗПР требует внутренней дифференциации, которая должна рассматриваться как обязательное условие для оптимального выбора форм и методов психолого-педагогической и медицинской коррекции. В любом случае, по мнению отечественных исследователей, диагноз задержки темпа психического развития не может оставаться позднее 11-14 [16], а по данным зарубежных авторов — после 5 лет. Стоит отметить, что в зарубежной литературе не приводится критериев разграничения ЗПР и умственной отсталости, так как диагноз ЗПР носит функцию временного до того момента, как ребенку исполнится пять лет, и после уточнения уровня интеллектуального развития с помощью теста Векслера, он может быть пересмотрен в сторону постановки диагноза умственная отсталость.

Также необходимо отметить, что в возрасте 3-4 лет дети с выраженными степенями ЗПР представляют большие трудности в дифференциальной диагностике с умственной отсталостью, особенно в случаях, когда в клинической картине присутствуют осложняющие психопатологические синдромы. Зачастую диагноз выраженной задержки психоречевого развития ставится в связи с невозможностью точного определения степени интеллектуального отставания ребенка на момент обследования, и с поправками на возможную динамику на фоне коррекции осложняющих психопатологических расстройств [8].

Кроме того, актуальным в последнее время становится вопрос дифференциальной диагностики ЗПР и аутизма, особенно когда в структуре ЗПР имеются расстройства развития речи. Так, дети с сенсо-моторной алалией, семантико-прагматическим расстройством могут демонстрировать нарушения социального взаимодействия, эхолалии, приверженность определенным стереотипам в быту.

Гипердиагностика аутизма иногда наблюдается в группе ЗПР церебрально-органического генеза. Действительно, во многих случаях имеют место отдельные проявления аутистического поведения (двигательные стереотипии, гипопрозекия, примитивные, монотонные игры и т. д.), которые, однако, в отличие от аутизма, как аномалии психического развития, имеют фрагментарный характер и имеют тенденцию к полному исчезновению по мере развития психических функций ребенка.

Диагностика. Определенную сложность вызывают вопросы психологической диагностики ЗПР при проведении общей дифференциальной диагностики. Связано это с тем, что неоднородность данной группы пациентов лимитирует применение психологических методик. Надо отметить, что применение любого тестирования может быть затруднено не только в связи с возрастными ограничениями, но и с сопутствующими психопатологическими феноменами у ребенка с ЗПР — например, выраженным негативизмом, нарушениями внимания, речевыми расстройствами.

Наиболее часто в психиатрии для определения уровня психического развития ребенка используется тест Векслера. Данная методика может быть применена у детей с возраста 3,5 лет, однако многими исследователями отмечается, что результаты не могут быть основанием для постановки диагноза в таком возрасте, скорее обследование дает дополнительную информацию для клинициста об особенностях ребенка. В большинстве Европейских стран и США данная методика включена в стандарты диагностики для детей с 5 лет. В ряде иностранной литературы прослеживается тенденция к выделению трех основных этапов диагностики проблем в развитии: скрининга, наблюдения (уточнения) и собственно, диагностики. Такой подход к диагностике нарушений развития у детей обуславливает раннее выявление проблем (обычно на 1-2 году жизни), и раннее начало лечения и реабилитации.

В России раннее выявление детей с ЗПР ложится на плечи детских неврологов и педиатров. В неврологической практике имеется множество шкал психомоторного развития ребенка, одна из наиболее известных и удобных — исследование профиля развития по Скворцову И.А. [20]. Данная методика предусматривает также оценку динамики развития ребенка за определенное время.

К детским психиатрам дети с ЗПР обычно попадают после 3-4 лет, а при наличии легких степеней и отсутствии осложняющих психопатологических синдромов — только после начала обучения в школе. Кроме теста Векслера, из психологических методик для ранней диагностики ЗПР Д.Н. Исаевым, В.Н. Поповым [7] успешно использовались методики Г.В. Пантюхиной «Диагностика нервно-психического развития детей первых трех лет жизни», Денверский скрининговый тест оценки развития детей, методика Стэнфорд-Бине.

Диагностирование ЗПР включает также и поиск возможных причин развития данного состояния. Американским обществом детских неврологов были разработаны стандарты диагностических мероприятий для детей с задержками развития [37]. Так, кроме психологического тестирования, обследование ребенка с ЗПР обязательно должно включать обследование функций слуха и зрения, лабораторные тесты, исключающие метаболические нарушения, генетическое обследование (исключение синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и других генетических заболеваний), проведение ЭЭГ, исследование гормонального статуса, при необходимости — проведение МРТ головного мозга.

Заключение. Проблема нарушения психического развития в настоящее время занимает одну из ведущих позиций среди всей психической патологии детского возраста, что объясняется неуклонным ростом количества пациентов с данной патологией за последние несколько десятилетий. Поиск возможных причин сложившейся ситуации обуславливает увеличение исследований, посвященных этиологическим и патогенетическим механизмам нарушений развития. И тем не менее, можно констатировать, что на сегодняшний день не существует единых принципов систематики ЗПР. Такая ситуация скорее всего связана с тем, что не существует единой точки зрения по поводу самостоятельности данного диагноза. Большинство авторов ЗПР рассматривается как группа различных по этиологии и патогенезу синдромов, имеющих сходную клиническую картину. Тем не менее, выявление нозологической принадлежности данного состояния имеет решающее значение. Необходимо развивать стандарты диагностики интеллектуальных нарушений у детей с использованием развернутого генетического обследования, исключения нарушений метаболизма, гормональных нарушений. Развитие такой этиопатогенетической систематики крайне важно для определения тактики медикаментозной терапии.

Не менее важна и клиническая систематика, так как особенности реабилитации и динамики

ка состояния напрямую зависит от ведущих психопатологических феноменов. Еще одним открытым вопросом остаются возрастные границы постановки диагноза ЗПР. Проблема заключается в том, что диагноза «пограничная интеллектуальная

недостаточность» не существует, а очень многие из тех детей, у кого была диагностирована ЗПР, в течение всей последующей жизни могут демонстрировать разнообразные расстройства, препятствующие успешному обучению и адаптации.

Литература

1. Александровский Ю.А., Бардеништейн Л.М., Аведисова А.С. Психотерапия пограничных психических расстройств. — М.: Медицина. — 2000. — 250 с.
2. Асанова Н.К. Патологические формы девиантного поведения у детей с задержкой психического развития: Дис. ... канд. мед. наук. — М. — 1988. — 256 с.
3. Виноградов-Савченко В.В. Реабилитация детей с задержкой психического развития. Методическое пособие. — Омск: БУ РЦДП. — 2015. — 45 с.
4. Волошин В.М., Казаковцев Б.А., Шевченко Ю.С. и др. Состояние и перспективы развития детской психиатрической службы в России // Соц. и клин. психиатрия. — 2002. — №2. — С. 5-10.
5. Гайдук Ф.М. Задержки психического развития церебрально-органического генеза у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М. — 1988. — 38 с.
6. Голощанов А.В. Зарубежные методы профилактики и коррекции задержек психического развития у детей. Метод ритмической стимуляции Х. Бломберга и нейрофизиологической интеграции неонатальных рефлексов С. Г. Блайт (электронный ресурс). URL: <http://mosi.ru/ru/conf/articles/zarubezhnye-metody-profilaktiki-i-korrekcii-zaderzhek-psihicheskogo-razvitiya-u-detey>
7. Емелина Д.А., Макаров И.В. Задержки темпа психического развития у детей (обзор литературных данных) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2011. — № 3. — С. 11-16.
8. Емелина Д.А., Макаров И.В. Особенности динамики клинических вариантов задержки психического развития резидуально-органического генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т.116. — С. 2-16.
9. Захаров Н.П. Невротические и невротоподобные расстройства при задержке психического развития у детей младшего школьного возраста (клиника, динамика, прогноз): Дис. ... канд. мед. наук. — М. — 1991. — 268 с.
10. Злоказова М.В. Задержка психического развития (клинико-психологические, сравнительно-возрастные и реабилитационные аспекты): Дис. ... докт. мед. наук. — 2004. — 316 с.
11. Зотов А.Г. К вопросу лечения детей с задержкой психического развития // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 20. — С. 1257.
12. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста (руководство для врачей). — М.: Медицина. — 1979. — 608 с.
13. Лебединская К.С. Основные вопросы клиники и систематики задержки психического развития // Дефектология. — 2006. — № 3. — с. 15-27.
14. Маслова О.И., Горюнова А.В., Сергиенко Н.С. и др. Диагностика и структура неврологических синдромов психического дизонтогенеза детей раннего возраста. — М. — 2001. — 22 с.
15. Мнухин С.С. О клинико-физиологической классификации состояний психического недоразвития у детей // Труды психоневрологического института им. Бехтерева. — Л. — 1961. — Т.25. — С. 67-79.
16. Незнанов Н.Г., Макаров И.В. Глава 30. Умственная отсталость // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Туганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — С. 653-681.
17. Парцалис Е.М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей // Новые исследования. — 2013. — №2. — с. 4-22.
18. Певзнер М.С. Клиническая характеристика детей с задержкой развития // Дефектология. — 1972. — № 3. — С. 3-9.
19. Сергеева О.А., Филлипова Н.В., Барыльник Ю.Б. Проблема психологической готовности к школьному обучению детей с задержкой психического развития // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2015. — № 5. — Том5. — С. 712.
20. Скворцов И.А., Апекушина О.А., Петракова В.С. и соавт. Исследование профиля развития психоневрологических функций у детей до 7 лет и психологическая коррекция нарушений. Методическое пособие. — М.: Триола. — 2002. — 28 с.
21. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. — Т.2. — М. — 1959. — 406 с.
22. Улба П.П. Задержка психического развития у детей младшего школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тарту. — 1987. — 26с.
23. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. — Cambridge University Press. — 2007. — 966 p.
24. Anagnostopoulos D.C. Comorbidity of learning disorders // Archives of Hellenic Medicine. — 2001. — V.18. — P. 457-465.
25. Ashrafi, M. Approach to Mental Retardation and Global Developmental Delay // Iranian Journal of Child Neurology. — 2011. — Vol.5. — № 1. — P. 1-8.
26. Bear L.M. Early identification of infants at risk for developmental disabilities // Pediatr. Clin. North Am. — 2004. — V. 51. — P. 685-701.
27. Benedict R.E., Farel A.M. Identifying children in need of ancillary and enabling services: a population approach // Soc Sci Med. — 2003. — V.57. — P. 2035-2047.

28. Cole P. M., Michel M.K., Teti L.O. *The development of emotion regulation and dysregulation: A clinical perspective // Monographs of the Society for Research in Child Development.* — 1994. — V.59. — P. 73–100.
29. Crnic K., Hoffman C., Gaze C. et al. *Understanding the Emergence of Behavior Problems in Young Children With Developmental Delays // Infants and Young Children.* — 2004. — Vol.17. — № 3. — P.223–235.
30. Dornelasa L.F., Duarteb N.M.C., Magalhaesa L.C. *Neuropsychomotor developmental delay: conceptual map, term definitions, uses and limitations // Rev Paul Pediatr.* — 2015. — Vol. 33. — № 1. — P. 88–103.
31. Fenichel M. *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach.* 6th ed. — Philadelphia: Saunders. — 2009. — P. 119–152.
32. Gazca M. *Rebooting Development with a Rhythmic Motor Intervention.* — Masters Thesis. — 2012. — 117 p.
33. Gottlieb C.A., Maenner M.J., Cappa C. et al. *Child disability screening, nutrition, and early learning in 18 countries with low and middle incomes: data from the third round of UNICEF's Multiple Indicator Cluster Survey // Lancet.* — 2009. — V.374 (9704). — P. 1831–1839.
34. Margari L., Buttiglione M., Craig F. et al. *Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders // M C Neurology.* — 2013. — Vol.13. — P. 198–204.
35. McDonald L., Rennie A., Tolmie J. et al. *Investigation of global developmental delay // Arch Dis Child.* — 2006. — Vol.91. — P. 701–705.
36. Miller D., Aradhya S., Biesecker L. et al. *Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies // Am J Hum Genet.* — 2010. — Vol.86. — № 5. — P. 749–764.
37. Shevell M., Ashwal S., Donley D. *Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society.* — 2003. — Vol. 60. — P. 367–380.
38. Stankiewicz P., Beaudet A.L. *Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation // Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2007. — № 7. — P. 182–192.
39. Stromme P., Diseth T. *Prevalence of psychiatric diagnoses in children with mental retardation: Data from a population-based study // Developmental Medicine and Child Neurology.* — 2000. — Vol.42. — P. 266–270.
40. Walker S.P., Wachs T.D., Gardner J.M. et al. *Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries // Lancet.* — Vol. 369. — P. 145–157.
41. Wriedt E., Wiberg A., Sakar V. et al. *Psychiatric disorders and neurological comorbidity in children with intellectual disability // Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie.* — 2010. — V.38. — P. 201–207.

Transliteration

1. Aleksandrovskij YU.A., Bardenshtejn L.M., Avedisova A.S. *Psikhofarmakoterapiya pograničnykh psikhicheskikh rasstrojstv.* — M.: Meditsina. — 2000. — 250 s.
2. Asanova N.K. *Patologičeskie formy deviantnogo povedeniya u detej s zaderzhkoj psikhicheskogo razvitiya: Dis. ... kand. med. nauk.* — M. — 1988. — 256 s.
3. Vinogradov-Savchenko V.V. *Reabilitatsiya detej s zaderzhkoj psikhicheskogo razvitiya. Metodicheskoe posobie.* — Omsk: BU RTSDP. — 2015. — 45 s.
4. Voloshin V.M., Kazakovtsev B.A., Shevchenko YU.S. *i dr. Sostoyanie i perspektivy razvitiya detskoy psixiatričeskoj sluzhby v Rossii // Sots. i klin. psixiatriya.* — 2002. — №2. — S. 5–10.
5. Gajduk F.M. *Zaderzhki psikhicheskogo razvitiya tserebral'no-organicheskogo geneza u detej: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk.* — M. — 1988. — 38 s.
6. Goloshchapov A.V. *Zarubezhnye metody profilaktiki i korrektsii zaderzhek psikhicheskogo razvitiya u detej. Metod ritmicheskoy stimulyatsii KH. Blomberga i nejrofiziologicheskoy integratsii neonatal'nykh refleksov S. G. Blajt (ehlektronnyj resurs).* URL: <http://mosi.ru/ru/conf/articles/zarubezhnye-metody-profilaktiki-i-korrekcii-zaderzhek-psihicheskogo-razvitiya-u-detey>.
7. Emelina D.A., Makarov I.V. *Zaderzhki tempa psikhicheskogo razvitiya u detej (obzor literaturnykh dannyx) // Obozrenie psixiatrii i meditsinskoy psixologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2011. — № 3. — S. 11–16.
8. Emelina D.A., Makarov I.V. *Osobennosti dinamiki klinicheskikh variantov zaderzhki psikhicheskogo razvitiya rezidual'no-organicheskogo geneza // Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2016. — T.116, № 4-2. — S. 12–16.
9. Zakharov N.P. *Nevrotičeskie i nevrozopodobnye rasstrojstva pri zaderzhke psikhicheskogo razvitiya u detej mladšego shkol'nogo vozrasta (klinika, dinamika, prognoz): Dis. ... kand. med. nauk.* — M. — 1991. — 268 s.
10. Zlokazova M.V. *Zaderzhka psikhicheskogo razvitiya (kliniko-psixologičeskie, sravnitel'no-vozzrastnye i reabilitatsionnye aspekty): Dis. ... dokt. med. nauk.* — 2004. — 316 s.
11. Zotov A.G. *K voprosu lečeniya detej s zaderzhkoj psikhicheskogo razvitiya // Russkij meditsinskij zhurnal.* — 2010. — № 20. — S. 1257.
12. Kovalev V.V. *Psixiatriya detskogo vozrasta (rukovodstvo dlya vrachej).* — M.: Meditsina. — 1979. — 608 s.

13. Lebedinskaya K.S. Osnovnye voprosy kliniki i sistematiki zaderzhki psikhicheskogo razvitiya // Defektologiya. — 2006. — № 3. — S. 15-27.
14. Maslova O.I., Goryunova A.V., Sergienko N.S. i dr. Diagnostika i struktura nevrologicheskikh sindromov psikhicheskogo dizontogeneza detej rannego vozrasta. — M. — 2001. — 22 s.
15. Mnukhin S.S. O kliniko-fiziologicheskoy klassifikatsii sostoyanij psikhicheskogo nedorazvitiya u detej // Trudy psikhonevrologicheskogo instituta im. Bekhtereva. — L. — 1961. — T.25. — S. 67-79.
16. Neznanov N.G., Makarov I.V. Glava 30. Umstvennaya otstalost' // Psixiatriya: natsional'noe rukovodstvo / Pod red. T.B. Dmitrievoj, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.YA. Semke, A.S. Tiganova. — M.: GEHOTAR-Media. — 2009. — S. 653-681.
17. Partsalis E.M. Faktory riska narusheniya kognitivnogo razvitiya u detej // Novye issledovaniya. — 2013. — № 2(35). — S. 4-22.
18. Pevzner M.S. Klinicheskaya kharakteristika detej s zaderzhkoj razvitiya // Defektologiya. — 1972. — №3. — S. 3-9.
19. Sergeeva O.A., Fillipova N.V., Baryl'nik YU.B. Problema psikhologicheskoy gotovnosti k shkol'nomu obucheniyu detej s zaderzhkoj psikhicheskogo razvitiya // Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsij. — 2015. — №5. — Tom5. — S. 712.
20. Skvortsov I.A., Apeksimova O.A., Petrakova V.S. i soavt. Issledovanie profilya razvitiya psikhonevrologicheskikh funktsij u detej do 7 let i psikhologicheskaya korrektsiya narushenij. Metodicheskoe posobie. — M.: Trivola. — 2002. — 28 s.
21. Sukhareva G.E. Klinicheskie lektsii po psixiatrii detskogo vozrasta. — T.2. — M. — 1959. — 406 s.
22. Ulba P.P. Zaderzhka psikhicheskogo razvitiya u detej mladshego shkol'nogo vozrasta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — Tartu. — 1987. — 26 s.

Сведения об авторах

Макаров Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном ФО, Председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров. E-mail: ppsy@list.ru

Емелина Дарья Андреевна — младший научный сотрудник отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: dashaberkos@mail.ru

Научная система В.М. Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной и гуманистической парадигмам в медицине и психологии

Акименко М.А.¹, Вассерман Л.И.^{1,2}, Дубинина Е.А.^{1,3}, Шелкова О.Ю.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург,

² Санкт-Петербургский государственный университет,

³ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. В статье обосновывается историческая и концептуальная преемственность психоневрологии, комплексного и биопсихосоциального подходов в изучения человека и гуманистической парадигмы в медицине и психологии. Показано, что принципы комплексного изучения человека, обоснованные В.М. Бехтеревым в рамках психоневрологического направления, в дальнейшем развивались и реализовывались не только в стенах Психоневрологического института, но и в научной и педагогической школах Ленинградского (Санкт-Петербургского) университета. На современном этапе эти принципы в значительной мере созвучны основным положениям биопсихосоциального подхода, предполагающего изучение сложных взаимоотношений биологического, психологического и социального в уникальной личности человека в ситуации здоровья и болезни.

Ключевые слова: психоневрология, комплексный подход, биопсихосоциальный подход, гуманистическая психология, личность

Scientific system of V.M. Bekhterev: from psychoneurology to biopsychosocial and humanistic paradigms in medicine and psychology

Akimenko M.A.¹, Wasserman L.I.^{1,2}, Dubinina E.A.^{1,3}, Schelkova O.Yu.^{1,2}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.Petersburg,

² St.Petersburg State University,

³ Herzen State Pedagogical University of Russia, St.Petersburg

Summary. The authors argue historical and conceptual continuity of psychoneurology, of the complex and biopsychosocial approaches to human research, as well as humanistic paradigm in medicine and psychology. It is demonstrated that the principles of the complex approach to human research, which were advanced by V.M. Bekhterev, then were developed and implemented not only at the Psychoneurological Institute, but also in scientific and pedagogical schools of the Leningrad (St.Petersburg) State University. At the current stage of research these principles are largely correspond with the key points of the biopsychosocial approach, which suggests the exploration of complex interrelationships between biological, psychological and social components of a unique human personality in the situation of health and disease.

Key words: psychoneurology, complex approach, biopsychosocial approach, humanistic psychology, personality

Понятие «психоневрология» сформировалось на рубеже XIX и XX веков и до настоящего времени традиционно применяется в сфере психического здоровья для обозначения медицинских дисциплин, прежде всего психиатрии и невропатологии, имеющих непосредственное отношение к изучению мозга.

Научное обоснование понятия «психоневрология» связано с именем В.М. Бехтерева. В отечественной историографии начала XX века есть убедительные материалы, позволяющие утверждать, что в публикациях и докладах, касающихся обсуждения проекта создания Института, В.М. Бехтерев, к тому времени уже известный ученый — нейроморфолог, невролог и психиатр, в термине «психоневрология» выделял и подчеркивал два компонента — психологию и неврологию, утверждая неразрывную связь психики и нерв-

ной системы, психики и мозга в комплексе исследований психического здоровья человека [3]. В этой концепции психологическая составляющая, по мнению В.М. Бехтерева, играет весьма важную роль.

Идеи комплексного изучения человека были организационно воплощены В.М. Бехтеревым в создании им в 1907 году Института, носящего название «психоневрологический» и с 1925 года — имя его создателя. В параграфе 1 Устава Института указано: «Психоневрологический институт есть учебное и высшее учебное заведение, имеющее целью разработку и распространение знаний в области психологии и неврологии, а также сопредельных с ними наук». В качестве важнейших дисциплин, изучаемых в институте, В.М. Бехтерев видел, разумеется, не только клинические нейронауки — психиатрию и не-

врологию, но и фундаментальные: нейроанатомию, нейрофизиологию, медицинскую психологию, а также психогигиену, психопрофилактику, медицинскую педагогику. Это также нашло отражение в Уставе (параграф 2), где приводится перечень преподаваемых курсантам дисциплин, среди которых — история, философия, общая психология, биолого-физиологические и другие курсы.

Однако приоритетными являлись медицинская психология и клинические нейронауки. Подтверждение этому — создание в новом Институте психологической лаборатории, фактически третьей в то время после организованной В. Вундтом в Лейпциге лаборатории экспериментальной психологии и лаборатории, организованной самим В.М. Бехтеревым в Казанском университете. Возглавил лабораторию в Институте А.Ф. Лазурский — врач, психолог и философ, ближайший соратник В.М. Бехтерева [1].

Таким образом, есть документальное основание утверждать, что В.М. Бехтеревым создано в начале XX века новое научное направление — «психоневрология». В Психоневрологическом институте, а в последующем в Ленинградском (Санкт-Петербургском) университете идеи комплексного изучения человека с учетом сложных соотношений биологического и психосоциального в понимании проблем психического и соматического здоровья нашли отражение в научной и педагогической деятельности. В частности, развитие данного подхода убедительно прослеживается в работах Б.Г. Ананьева, В.Н. Мясищева, Б.Ф. Ломова.

Видимо, будет справедливым сказать, что концепция «человека как предмета познания» Б.Г. Ананьева и «личности как системы отношений» Лазурского-Мясищева исторически сопричастны и развивают научную систему В.М. Бехтерева, его идеи комплексного изучения человека, в которых психология занимала ведущее место, оправдывая статус «науки наук о человеке», о чем писал Б.Ф. Ломов уже в непростые для развития психологии 1960-1980-е годы.

Именно в это время на смену безраздельно доминирующей в медицине естественно-научной парадигме постепенно в научных дискуссиях и методологии научных исследований (в особенности в медицинской психологии и психотерапии) приходит биопсихосоциальный подход, в котором на первый план выносятся понятие «личность». Это связано с интенсивным развитием психотерапии и психосоциальной реабилитации — системной деятельности, имеющей, безусловно, гуманитарную направленность [8-10].

Утверждение в клинической и профилактической медицине биопсихосоциальной парадигмы [12] психического и соматического здоровья может рассматриваться как глобальный гуманистический прорыв [7]. Гуманистическое направление в психологии, как известно, связано с именами А. Маслоу, К. Роджерса, В. Франкла. Она прочно ассоциируется с гуманитарным пониманием человека. Гуманитарный подход, все более широко при-

меняемый в науках о человеке в целом и о психическом здоровье в частности, способствует гуманизации медицины и дальнейшему развитию не только медицинской психологии и психотерапии как лечебного метода, но и психодиагностики в широкой трактовке этого понятия.

Теория гуманистической психологии, утверждая идеи изучения целостной личности, принятия больного с его неповторимым генетическим и историческим опытом, проблемами и ценностями, весьма близка научной системе В.М. Бехтерева, концептуально обоснованной им еще в первом десятилетии XX века. Вместе с тем нельзя не отметить определенные противоречия между естественно-научным и гуманитарным пониманием человека. Биопсихосоциальный подход к человеку (в предболезни, болезни и в последующих этапах его жизненного функционирования) в теории и методологии исследований декларирует взаимопроникновение этих научных подходов: естественно-научного, объективно-объясняющего, измерительно-доказательного, с одной стороны, и личностно-средового, ориентированного на раскрытие духовной сущности человека со сложным и неповторимым миром индивидуальных переживаний и отношений через призму влияния психосоциальных условий и уникального жизненного опыта.

Следует отметить, что именно с развитием биопсихосоциального подхода в медицинской и социальной психологии здоровья появились такие новые понятия, как социально-стрессовые расстройства [2], социальная фрустрированность [4], личностный смысл здоровья [6] и др. По мнению Б.Ф. Ломова [11], «интегратором» здесь является именно понятийный аппарат медицинского психолога. Заметим, что Б.Ф. Ломов вообще рассматривает личность в лучших традициях научной школы В.М. Бехтерева как одну из фундаментальных составляющих медицины.

В русле задач медицинской психологии особое значение в сложном и системно организованном конструкте целостной личности приобретает личностный смысл здоровья [5]. Личностный смысл здоровья наиболее отчетливо проявляется в ситуации болезни или угрозы патологии, которая, по существу, является проверкой личности на стрессоустойчивость (в особенности при витальной угрозе). В этих случаях вся система лечения и профилактики должна развертываться именно на общей биопсихосоциальной основе с учетом как биомедицинской составляющей, так и, безусловно, уникальных отношений личности, её самосознания, жизненных целей и ценностей.

Иными словами, биопсихосоциальная парадигма, развивая идеи В.М. Бехтерева о комплексном изучении человека в сложной взаимосвязи мозга и психики [12], можно сказать, развивает в теоретическом аспекте современное видение неразрывной связи медицины и психологии, а в практическом аспекте — возможности исследования личности целостного человека с уникальным характером переживаний и опытом проживания соб-

ственной жизни, свободно и ответственно решающего, каким образом преодолевать кризисные ситуации и проблемы в сфере здоровья. Последнее — чрезвычайно близко теории и практике гуманистической психологии, утверждающей идеи принятия больного человека (или с проблемами в сфере здоровья) как целостной личности с её уникальным генетическим и историческим опытом, стремлением к самоактуализации и постижению смысла жизни.

Таким образом, «психоневрология» — понятие, введенное В.М. Бехтеревым еще в начале XX века, «соединилась» на новом витке спирали развития с теорией и практикой гуманистической психологии, исторически оказалась не только исходной позицией для развития теории о психическом здоровье, но и цельной методологической (философской) основой для формирования гуманитарного мировоззрения у всех представителей человековедческих специальностей.

Литература

1. Акименко М.А., Шерешевский А.М. История института имени В. М. Бехтерева : на док. материалах. — Изд. доп. и перераб. — СПб. : СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — Ч. 1. — 2002. — 267 с.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. 3-е изд-е. — М.: Медицина. — 2002. — 496 с.
3. Ананьев Б.Г. Человек как предмет познания. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та. — 1968. — 338 с.
4. Вассерман Л.И. Психодиагностическая шкала для оценки уровня социальной фрустрированности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 1995. — №2. — С. 73-79.
5. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Гуманистическая психология, качество жизни и ценностное сознание личности // Сибирский психологический журнал. — 2011. — № 40. — С. 129-135.
6. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Дискуссионные вопросы концептуализации и методологии исследования качества жизни в медицине // Сибирский психологический журнал. — 2007. — №26. — С. 112-119.
7. Залевский Г.В. Антропос — «человек, устремленный вверх» (целостно-ценностная парадигма в контексте антропологической психологии) [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2013. — № 1 (18). — URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 01.11.2017).
8. Кабанов М. М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. — СПб.: С.-Петербург. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева. — 1998. — 255 с.
9. Кабанов М. М. Реабилитация психически больных. 2-е изд., доп. и перераб. — Л.: Медицина. — 1985. — 216с.
10. Карвасарский Б. Д. Психотерапия: учеб. для вузов / Изд. 2-е, перераб. — СПб.: Питер. — 2002. — 672 с.
11. Ломов Б.Ф. Методологические и теоретические проблемы психологии. — М.: Наука. — 1984. — 444 с.
12. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Школа В.М.Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной парадигме. — СПб.: ВВМ. — 2007. — 248 с.

Transliteration

1. Akimenko M.A., Shereshevsky A.M. The history of the Bekhterev Institute : based on documentary materials. — St.Petersburg. : Bekhterev Psychoneurological Research Institute. — Part 1. — 2002. — 267p. (In Russian).
2. Aleksandrovsky Yu.A. Borderline mental disorders. 3d. ed.. — Moscow: "Meditsina". — 2002. — 496p. (In Russian).
3. Anan'ev B.G. Man as the object of cognition. — Leningrad : Publishinf House of the Leningrad University. — 1968. — 338 p. (In Russian).
4. Wasserman L.I. A psychodiagnostic scale for social frustration assessment // The Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. — 1995. — №2. — P. 73-79. (In Russian).
5. Wasserman L.I., Trifonova E.A. Humanistic psychology, quality of life, and value consciousness of the personality // Siberian Psychological Journal. — 2011. — №40. — P. 129-135. (In Russian).
6. Wasserman L.I., Trifonova E.A. Methodological issues in quality of life research in medicine // Siberian Psychological Journal. — 2007. — № 26. — S. 112-119. (In Russian).
7. Zalevsky G.V. Anthropos — "a human being, striving upwards" (an integral value paradigm within the context of anthropological psychology) // Medicinskaâ psihologiâ v Rossii. — 2013. — № 1 (18). — URL: <http://medpsy.ru> (In Russian).
8. Kabanov M.M. Psychosocial rehabilitation and social psychiatry. — St.Petersburg : Bekhterev Psychoneurological Research Institute. — 1998. — 255 p. (In Russian).
9. Kabanov M.M. Rehabilitation of mentally ill. — Leningrad: Meditsina. — 1985. — 216p. (In Russian)
10. Karvasarsky B.D. Psychotherapy: textbook for high school. — St.Petersburg: Piter. — 2002. — 672 p. (In Russian).
11. Lomov B.F. Methodological and theoretical issues of psychology. — Moscow: Nauka, 1984. — 444 p. (In Russian).
12. Neznanov N.G., Akimenko M.A., Kozyubinsky A.P. The school of V.M. Bekhterev: from psychoneurology to biopsychosocial paradigm. — St.Petersburg: VVM. — 2007. — 248 p. (In Russian).

Сведения об авторах

Акименко Марина Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, главный хранитель музея В.М. Бехтерева. E-mail: akimenko-m@yandex.ru

Вассерман Людвиг Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: ludvig_labos@mail.ru

Дубинина Елена Александровна — кандидат психологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. E-mail: trifonovahelen@yandex.ru

Щелкова Ольга Юрьевна — доктор психологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, заведующая кафедрой медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: olga.psy.ru@mail.ru

Индивидуальный хронотип больного как предиктор эффективности психофармакотерапии

Герасимчук М.Ю.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Резюме. Проведено исследование больных с депрессией (n=100, F.31-33; средний возраст 48±16 лет). Для выявления предикторов эффективности психофармакотерапии оценивались клинические и хронобиологические показатели. К положительным предикторам относились: утренний хронотип, продолжительность заболевания до 1 года, низкая тяжесть депрессии, тревожный синдром. Отрицательными являлись: вечерний хронотип, продолжительность заболевания более 10 лет, ипохондрический синдром, высокая тяжесть депрессии. Вечерний тип был ассоциирован с наследственной отягощенностью по аффективным заболеваниям, ранним началом заболевания, более тяжелым его течением, назначением антидепрессантов в первой половине дня (доля респондеров выше при терапии ТЦА, СИОЗС); утренний — с назначением антидепрессантов во второй половине дня, а также с женским полом (p<0,05).

Ключевые слова: депрессия, хронотип, антидепрессант

Individual chronotype as a predictor of treatment effectiveness

Gerasimchuk M.Yu.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. A study was conducted on depressive patients (n = 100, F.31-33, mean age 48 ± 16 yrs) to identify factors for improve treatment effectiveness, clinical and chronobiological

characteristics were evaluated. Positive predictors included morningness, disease duration less than 1 year, low severity of depression, symptoms of anxiety while eveningness, disease duration more than 10 years, symptoms of hypochondria, high severity of depression were assessed as negative. Eveningness was associated with family history of mood disorders, early onset, severe disease, prescription of antidepressants in the morning (the proportion of responders was higher among TCAs and SSRIs groups); morningness with preponderance of women — in the evening.

Key words: depression, chronotype (morningness-eveningness), antidepressant

Депрессия рассматривается как «сложный биологический феномен», при этом нарушение ритмичности может быть как причиной, так и следствием аффективного расстройства [8, 11]. Понятие «хронотип» введено для описания устойчивой индивидуальной периодизации психофизиологического состояния человека [1]. Суточный ритм активности с поздними подъемами (около 10.00-11.30) и отходом ко сну (около 2.00-3.00) — вечерний хронотип (eveningness, owls) чаще, чем противоположный ему по основным характеристикам утренний (morningness, larks), ассоциирован с низкой успеваемостью в учебе [20], нарушениями сна [13], злоупотреблением психоактивными веществами [12], нехимическими зависимостями [18], высокой частотой психических заболеваний.

У лиц с вечерним хронотипом необходимость следовать несвойственному им графику работы приводит к утомлению, дестабилизации организационной деятельности (внешние факторы, по Бойко В. В.), повышая риск выгорания (burnout) [3, 15]. Большинство работ по изучению хронотипа рассматривают его как доманифестные состояния на неклинических выборках, изучение же роли индивидуальных ритмов у больных позволило бы использовать знания об этиопатогенезе и динамике аффективной патологии и тем са-

мым — повысить эффективность психофармакотерапии [2, 4-6, 14].

Цель: установление предикторов эффективности психофармакотерапии депрессии у лиц с разными хронотипами.

Материалы и методы

Были обследованы 100 человек (18-77 лет, средний возраст 48±16) с диагнозами «депрессивный эпизод» [F.32] (n=27), «рекуррентное депрессивное расстройство» [F.33] (n=53), «биполярное аффективное расстройство», «текущий эпизод депрессии» [F.31] (n=20). Исследование проводилось на клинической базе ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М.Сеченова — УКБ №3 Клинике психиатрии имени С.С.Корсакова. Длительность заболевания в выборке составила от 1 месяца до 53 лет (6 [1,5; 13, 5]), за этот период больные перенесли от 0 до 25 эпизодов депрессии (3 [0; 6]). Из исследования исключались лица с шизофренией, органическим поражением ЦНС, болезнями зависимостей (алкоголизм, наркомания), декомпенсирующими заболеваниями внутренних органов.

Все больные добровольно подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвержден локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Пер-

вый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (выписка из протокола №13-14 от 12.10.2014 года).

Проводилась клинико-психопатологическая оценка с применением ряда психометрических инструментов: шкалы депрессий Монтгомери-Асберга (MADRS) (Montgomery S.A., Asberg M., 1979), методики для самооценки циркадных ритмов человека (Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)) (Horne J.A., Ostberg O., 1976; адаптация Путилова А.А. и Даниленко К.В., 2008) с выделением лиц с предпочтительным уровнем активности в вечернее (вечерний хронотип (В); 16–41 баллов) или утреннее время (утренний (У); 59–86) и лиц без явной дифференциации (промежуточный (П), «аритмичный»; 42–58). Сезонность течения аффективных расстройств устанавливалась по Опроснику для оценки сезонного паттерна (SPAQ) (Rosenthal N.E. et al., 1987; адаптация Даниленко К.В., 2006).

Все больные получали антидепрессанты различных клинико-фармакологических групп: трициклические антидепрессанты (ТЦА — амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, пипофезин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС — пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, эсциталопрам), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО — пирлиндол), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН — мапротилин), селективные (СИОЗСиН — дулоксетин) и полуселективные (ИОЗСиН — венлафаксин) ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, блокаторы серотониновых и адренорецепторов (НаССА — мirtазапин, миансерин), мелатонинергический антагонист серотониновых рецепторов (агомелатин).

Статистический метод применялся для обработки собранного материала и верификации выявленных закономерностей. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей (доля, выраженная в %), количественные — значениями среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) (при нормальном распределении), медианы и процентилей — Me [$Q1$; $Q3$] в остальных случаях. При оценке пар независимых переменных применяли тест Манна-Уитни, трех и более — Краскела-Уоллиса, пар зависимых переменных — тест Вилкоксона. При анализе двух независимых групп по бинарному признаку использовался точный критерий Фишера (F), многопольных таблиц — критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты

Посредством корреляции Спирмена были выделены переменные, имеющие статистически значимую взаимосвязь с хронотипом ($p < 0,05$) (табл.1), после чего проанализированы социодемографические и клинико-психопатологические данные (табл.2).

Таблица 1. Переменные, имеющие взаимосвязь с хронотипом больного депрессией

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Хронотип
Возраст	-0,241677
Возраст начала заболевания	-0,367559
Пол	-0,282613
Наследственная отягощенность по аффективным расстройствам	0,299660
Продолжительность депрессивного эпизода в анамнезе, месяцы	0,279277
MEQ	-0,880573
SPAQ	0,258696
Пресомнические расстройства	-0,235578
Первый/повторный эпизод	0,253301
PreMADRS	0,400240
PostMADRS	0,431171
dMADRS	-0,219090

Более высокие баллы MEQ отмечались у женщин — 50 [43; 56,5] баллов (у мужчин — 44,5 [37,5; 52], $p = 0,026$), чаще в старшей возрастной группе ($p < 0,05$).

В целом большинство обследуемых относили себя к промежуточному хронотипу: У — 12%; П — 58%; В — 30%. При первом (единственном) эпизоде депрессии процентное распределение хронотипов было следующим: У — 17,8%; П — 71,4%; В — 10,8%. При повторных эпизодах в рамках РДР и БАП доля утреннего хронотипа снижалась, а вечернего возрастала: У — 11,5%; П — 53,8%; В — 34,6% и У — 5%; П — 50%; В — 45%, соответственно.

Дальнейший анализ включал поиск взаимосвязей между изучаемыми характеристиками и эффективностью терапии. Клиническое улучшение оценивалось по доле респондеров (со снижением суммарного балла MADRS более 50%) и редукции баллов, рассчитываемой как dMADRS = PreMADRS - PostMADRS, где PreMADRS и PostMADRS — показатели выраженности тяжести депрессии в баллах при поступлении и спустя 8 недель терапии. В данной выборке балл MADRS за 8 недель снизился от $29,24 \pm 2,27$ до $12 \pm 3,18$ баллов, различие между показателями (dMADRS = $17,24 \pm 2,58$ баллов, 95% ДИ [(15) - (20,3)]) было статистически значимо ($Z = 8,6$, $p < 0,0001$).

Наряду с анализом хронотипов был выделен ряд клинических предикторов эффективности проводимой психофармакотерапии (табл.3).

Таблица 2. Сравнение больных депрессией с разными хронотипами

Показатели	Хронотип	Утренний	Промежуточный	Вечерний	p*	p**	p***
Возраст, годы		55,33±14,16	49,25±16,32	42,73±15,79	0,024	0,039	0,127
Возраст начала заболевания, годы		47,33±14,29	40,09±14,52	30,43±12,9	0,0006	0,0006	0,006
Пол (ж, %)		92%	67%	47%	0,008	0,019	0,005
Наследственная отягощенность по аффективным расстройствам		25%	12%	50%	0,139	0,0001	0,0005
Продолжительность эпизода, месяцы		2[1,25; 3]	2,75[2; 3,5]	3 [2;5]	0,013	0,016	0,161
MEQ		61,58±3,7	50,36±4,55	35,5±4,82	0,0000	0,0000	0,0000
SPAQ		3,5 [0;10]	10[3;11]	9[0;13]	0,126	0,263	0,189
PreMADRS		27,5±1,24	29,09±2,48	30,23±1,59	0,0000	0,003	0,0002
PostMADRS		10,16±2,98	12,48±3,37	14,37±2,6	0,0002	0,004	0,012
dMADRS		17,33±2,42	16,6±2,7	15,8±2,12	0,625	0,041	0,031

Примечание: *достоверность различий между утренним и вечерним типами; ** между утренним/промежуточным и вечерним; *** между всеми группами.

Таблица 3. Предикторы эффективности психофармакотерапии

Параметры	Положительные	Отрицательные	Достоверность
Хронотип	утренний	вечерний	p=0,038
Продолжительность заболевания	до 1 года, до 5 лет	более 10 лет	p=0,041
Клинический синдром	тревожный	ипохондрический	p=0,012
Тяжесть депрессии (PreMADRS)	меньшая	большая	p=0,00007

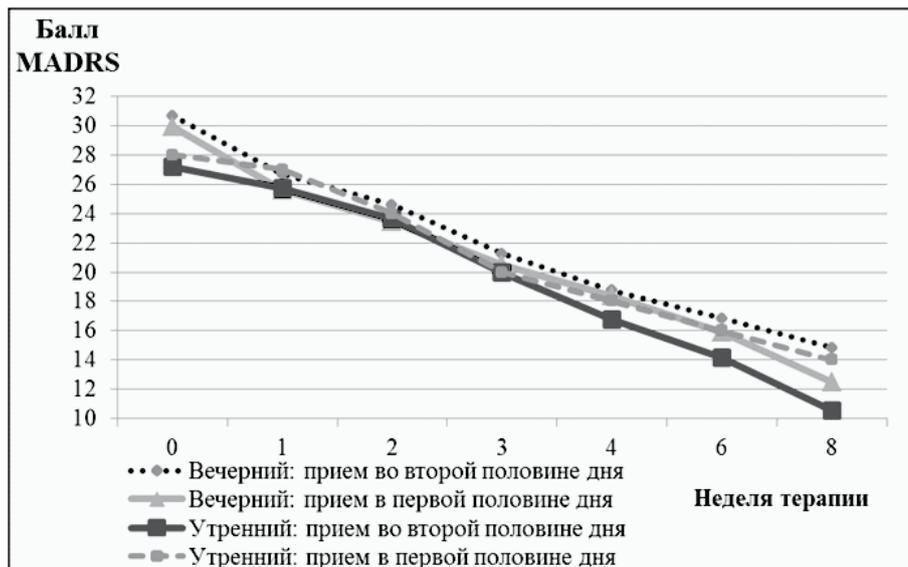


Рис. 1. Динамика тяжести депрессии по шкале MADRS у лиц с разными хронотипами при назначении антидепрессантов в разное время суток.

Примечание: вечерний/утренний — вечерний/утренний хронотипы больных

К окончанию 8 недели терапии доля респондеров была выше в группе больных

с тревожным синдромом, по сравнению с ипохондрическим (79% и 44%). При биполярном расстройстве клиническое улучшение наступало быстрее у лиц в возрасте 26-55 лет, чем в 56-70 лет ($p=0,025$).

Анализ полученных данных позволил выявить различия в подгруппах с разными хронотипами по времени приема препаратов: при вечернем типе антидепрессанты (АДП) чаще назначались в первой половине дня (92%); при утреннем — во второй (52%) ($p<0,00001$). Данный паттерн, по сравнению с противоположным (прием АДП при вечернем типе во второй половине дня, при утреннем — в первой), был ассоциирован с более высокими значениями dMADRS ($p=0,039$; $p=0,006$) (рис.1).

Наиболее часто больным назначались амитриптилин (18%), миртазапин (14%), флувоксамин (12%), агомелатин (10%). Среди лиц, принимавших антидепрессанты классов СИОЗСиН, ИОЗСиН, СИОЗН, НаССА, ИМАО и агомелатин, доля респондеров была достоверно выше в подгруппе с утренним хронотипом, по сравнению с вечерним (100% и 54%, $p=0,031$). При назначении ТЦА и СИОЗС число респондеров при вечернем хронотипе составило 70% и 72%, при утреннем — 33% и 50% ($p>0,05$).

Эффективность антидепрессантов с седативным (амитриптилин, миртазапин, миансерин, пипофезин, флувоксамин) и сбалансированным действием (мапротилин, пароксетин, пирлиндол, клонипрамин, венлафаксин) спустя 8 недель была выше при утреннем хронотипе, по сравнению с вечерним (63% и 43%; 100% и 64%). При этом лицам с предпочтительной активностью в первой половине дня препараты с активирующим влиянием (флуоксетин, имипрамин) не назначались. Больные с вечерним типом чаще дополнительно получали анксиолитики (20%) и снотворные (16,7%).

Наряду с монотерапией антидепрессантом (АДП) ($n=17$), для лечения использовались комбинации антидепрессанта с нормотимиком (АДП+НТ) ($n=11$) или нейролептиком (АДП+НЛ) ($n=45$), или нормотимиком и нейролептиком (АДП+НТ+НЛ) ($n=27$). Все применявшиеся схемы оказались эффективны, показав выраженную редукцию симптоматики (61,98%; 61,31%; 56,06% и 52,1%, соответственно), при этом по доле респондеров были выявлены некоторые различия ($p=0,041$). Так при РДР монотерапия антидепрессантом, в сравнении с другими вариантами терапии, была ассоциирована с выраженным клиническим улучшением к 8 неделе ($p=0,017$ по числу респондеров; $p=0,001$ по dMADRS).

Внутри подгрупп с утренним, промежуточным и вечерним хронотипами исходный средний балл MADRS у лиц, получавших монотерапию АДП, АДП+НТ, АДП+НЛ и АДП+НТ+НЛ, статистически значимо не различался ($p=0,308$;

$p=0,052$; $p=0,986$). При утреннем хронотипе снижение MADRS за 8 недель наблюдения и редукция депрессивной симптоматики были выше на фоне монотерапии АДП (до 8,33 баллов; 70,34%), чем при других схемах (АДП+НТ — 9 и 65,4%; АДП+НЛ — 9,7 и 64,6%; АДП+НТ+НЛ — 15 и 51,4%). Подобная закономерность была установлена и для больных с промежуточным хронотипом (10,6 и 61,9%; 11,8 и 60,9%; 12,8 и 55,9%; 14,4 и 52,7%). При вечернем же типе редукция была незначительно выше на фоне АДП+НЛ (14,4 и 52,7%), чем на фоне монотерапии АДП (15,5 и 49,9%) и применении АДП+НЛ+НТ (14,3 и 52,7%).

Обсуждение

В результате анализа полученных сведений можно видеть, что больные с разными хронотипами при установленном диагнозе депрессии отличаются по ряду параметров:

вечерний хронотип ассоциирован с наследственной отягощенностью, более высокой средней продолжительностью депрессивного эпизода в анамнезе, тяжелым исходным состоянием при поступлении или наблюдавшимся на фоне проводимой терапии. При этом если ранее вечерний тип расценивался как фактор риска развития манифестных состояний, проведенное исследование продемонстрировало нарастание его доли по мере течения заболевания от первого к последующим эпизодам.

Наши выводы о преобладании в выборке промежуточного хронотипа (58%), находят подтверждение в многочисленных наблюдениях иностранных ученых [10].

Гендерные различия (высокая доля женщин среди лиц с утренним хронотипом), вероятно, определяются не только полом, но и социально обусловленным феноменом: А. Rahafar (2017) полагает, что сознательный выбор в данной ситуации играет значительно большую роль, чем эндогенный циркадианный ритм [9, 17]. Выявленная более высокая частота сезонных расстройств при вечернем типе (по данным Опросника SPAQ), как ранее было показано, связана с аномальным запаздыванием суточного периодизма при обоих состояниях [16].

В ходе работы были продемонстрированы различия в психофармакотерапии: при вечернем хронотипе эффективнее было назначение АДП в первой половине дня (доля респондеров была выше на фоне терапии ТЦА, СИОЗС), при утреннем — во второй. Были подтверждены данные о более частом назначении снотворных препаратов при вечернем типе [19].

К положительным клиническим предикторам эффективности психофармакотерапии депрессии наряду с утренним хронотипом больные были отнесены: продолжительность заболевания до 1 года, низкая тяжесть депрессии, простой тревожный синдром. Отрицательными предикторами являлись: вечерний хронотип,

продолжительность заболевания более 10 лет, ипохондрический синдром, высокая тяжесть депрессии. Лечение униполярных депрессий одним антидепрессантом являлась оправданным выбором, необходимость же применения комплексной терапии была связана с худшим прогнозом лечения.

Учет широкого диапазона хронотипов и разработка индивидуальных графиков путем сопоставления внешнего и внутреннего времени в донологическом периоде могли бы снизить потенциальные риски для здоровья и безопасности, улучшить качество жизни больных [7].

Заключение

Лишь комплексная оценка клинического состояния с учетом биологических параметров позволит составить целостное представление о каждом конкретном больном. Индивидуальный хронотип больного может рассматриваться как инструмент превентивно-предиктивной направленности (выявление лиц с повышенным риском развития аффективной патологии, профессионального выгорания, прогнозирование «зоны риска» рецидива), выбора направления психофармакотерапии и разработки адекватных программ реабилитации.

Литература

1. Вайнер Э.Н., Костюнин С.А. Адаптивная физическая культура: Краткий энциклопедический словарь. — М.: Флинта-Наука. — 2003. — 144 с.
2. Герасимчук М.Ю. Персонализируемая и трансляционная психиатрия // Медицина и высокие технологии. 2017. — Т. 1. — С. 25-27.
3. Кмить К.В., Попов Ю.В. Эмоциональное выгорание, не связанное с профессиональным стрессом // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2013. — № 3. — С. 3-10
4. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Еричев А.Н., Волчек И.В. Персонализированная фармакотерапия эндогенных психических расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2014. — № 2. — С. 52-58.
5. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутома Б.Г., Мельникова Ю.В., Еричев А.Н., Саврасов Р.Г. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 2 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2014. — № 1. — С. 65-69.
6. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2015. — № 1. — С. 15-23
7. Незнанов Н. Г., Вид В.Д. Трансформация концепции реабилитации в современных условиях // Сборник научных статей по материалам Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». — Москва. — 2016. — С. 333-334.
8. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — № 3 (26). — С. 5-15.
9. Пичиков А.А., Попов Ю.В. «Гендерный парадокс» суицидального поведения // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2015. — № 2. — С. 22-29.
10. Au J, Reece JJ The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis // *Affect Disord.* — 2017. — Vol.218. — P. 93-104.
11. Bielen J., Melada A., Markelić I. Depression and circadian typology // *Psychiatr Danub.* — 2015. — Vol.27(2). — P. 190-192.
12. Kervran C., Fatséas M., Serre F., et al. Association between morningness/eveningness, addiction severity and psychiatric disorders among individuals with addictions // *Psychiatry Res.* — 2015. — Vol. 229(3). P. 1024-1030.
13. Lyamin A.V., Neznanov N. G., Martynikhin I. A., Martynikhin A. V. Circadian Rhythms, Effects of Their Changes, and Asthenia in the Context of Higher Educational Studies with Remote Learning // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* — 2015. — Vol. 45. — № 5. — P. 583-585.
14. Mazo G. E., Neznanov N. G., Krizhanovskii A. S. Models for Evaluating Therapeutic Resistance of Depression // *Neuroscience and behavioral physiology.* — 2016. — Vol. 46. — №5. — P. 539-543.
15. Merikanto I., Suvisaari J., Lahti T., Partonen T. Eveningness relates to burnout and seasonal sleep and mood problems among young adults // *Nord J Psychiatry.* — 2016. — Vol.70. — P. 72-80.
16. Murray G., Allen N.B., Trinder, J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness // *J. Affect. Disord.* — 2003. — Vol.76. — P. 15-22.
17. Rahafar A., Castellana I., Randler C., Antúnez JM. Conscientiousness but not agreeableness mediates females' tendency toward being a morning person // *Scand J Psychol.* — 2017. — Vol. 58. — P. 249-253.
18. Randler C., Wolfgang L., Matt K., et al. Smartphone addiction proneness in relation to sleep and morningness-eveningness in German adolescents // *J Behav Addict.* — 2016. — Vol. 5. — P. 465-473.
19. Urrila A. S., Paunio T., Palomäki E., Marttunen M. Sleep in adolescent depression: physiological perspectives // *Acta Physiol.* — 2015. — Vol. 213. — P. 758-777.
20. Zerbini G., van der Vinne V., Otto L.K.M., et al. Lower school performance in late chronotypes: underlying factors and mechanisms // *Sci Rep.* — 2017. — Vol.7. — P.4385.

References

1. Vajner Je.N., Kostjunin S.A. *Adaptivnaja fizicheska-ja kul'tura: Kratkij jenciklopedi-cheskij slovar.* — M.: Flinta-Nauka. — 2003. — 144 s. (In Rus.).
2. Gerasimchuk M. *Personalized and translation- al psychiatry.* — *Meditsina i vysokie tekhnologii.* — 2017. — 1. — S. 25-27 (In Rus.).
3. Kmit K.V., Popov Y.V. *Burnout not linked to work- related stress.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2013. — № 3. — С. 3-10 (In Rus.).
4. 2013; 3: 3-10 Kotsubinsky A.P., Butoma B.G., Eri- chev A.N., Volchek I.V. *Personalized pharmaco- therapy of endogenic mental disorders.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2014. — № 2. — S. 52-58 (In Rus.).
5. Kotsyubinsky A.P., Sheinina N.S., Boutoma B.G., Melnikova Yu.V., Eriчев A.N., Savrasov R.G. *Holistic diagnostic approach in psychiatry. Paper 2.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2014. — №1. — S. 65-69 (In Rus.).
6. Mazo G.E., Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V. *Psychiatric diagnosis: Up The Down Stair- case.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2015. — № 1. — S. 5-15 (In Rus.).
7. Neznanov N. G., Wied V. D. *Transformation of the concept of rehabilitation in present-day context. Sbornik nauchnyh statej po materi- alam Kongressa «Psichicheskoe zdorov'e chelove- ka XXI veka».* — Moskva. — 2016. — S. 333-334 (In Rus.).
8. Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O., Goro- bets L.N. *Atypical depression: from phenotype to endophenotype.* — *Social'naja i klinicheskaja psihi- atriya.* — 2016. — № 3. — S. 5-15 (In Rus.).
9. Pichikov A.A., Popov Y.V. *«Gender paradox» of suicidal behavior.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2015. — № 2. — S. 22-29 (In Rus.).

Сведения об авторе

Герасимчук Мария Юрьевна — аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: mygerasimchuk@gmail.com

Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования

Емелин К.Э., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва

Резюме. Уровень социального функционирования пациентов является одним из критериев тяжести депрессивного расстройства, а восстановление социальных функций — одна из главных целей антидепрессивной терапии. В настоящем исследовании проводилось выявление особенностей когнитивных нарушений и их влияния на социальное функционирование у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами.

В исследование были включены амбулаторные пациенты (71 человек) обоего пола трудоспособного возраста с первичным эпизодом депрессии или повторным депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства или с дистимией, имевшие на момент включения общий балл шкалы депрессии MADRS не менее 15, не принимавшие на момент включения психофармакологических препаратов и давшие письменное согласие на участие в исследовании.

Наряду с клинико-психопатологическим обследованием применялась психометрическая оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) шкалы депрессии Гамильтона (HAMD-17). Уровень социального функционирования оценивался с применением самоопросников визуальной аналоговой шкалы нетрудоспособности Шихана (SDS) и шкалы качества жизни Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-les-Q), а также структурированных опросников — шкалы Personal and Social Performance Scale (PSP) и шкалы социального функционирования Рустановича. Изучение когнитивных функций пациентов включало тестирование памяти (память на лица), внимания (корректирующая проба с кольцами Ландольта), скорости реакции (простая сенсомоторная реакция), психомоторных (теппинг-тест) и исполнительных функций (тест частичного выбора, тест Струпа, стресс-тест, реакция на движущийся объект, функциональная подвижность нервных процессов). Психодиагностика проводилась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «МП-05». В результате исследования было установлено, что показатели социального функционирования у пациентов с депрессивными расстройствами коррелировали с уровнем выраженности депрессивной симптоматики, длительностью депрессивного расстройства, профессиональным статусом пациентов и нарушениями когнитивных функций.

Усредненный когнитивный профиль изученных пациентов с депрессией характеризовался преимущественно нарушениями исполнительных функций, однако в случаях наиболее тяжелых проявлений депрессивной симптоматики отмечалось существенное снижение многих когнитивных функций, включая память, внимание и скорость реакции. Пациенты, имевшие наиболее низкие показатели социального функционирования, отличались также более выраженным уровнем снижения всех когнитивных показателей. Применение антидепрессантов группы СИОЗС способствовало не только купированию депрессивной симптоматики, но и улучшению социального функционирования у пациентов с депрессивными расстройствами, а применение ноотропных препаратов в комбинации с тимоаналептиками у ряда пациентов позволило добиться более существенной редукции симптомов депрессии и более выраженному улучшению когнитивных показателей, в особенности исполнительных функций, за счет чего повышение уровня социального функционирования и качества жизни у них было более значительным по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии антидепрессантами.

Ключевые слова: социальное функционирование, когнитивные функции, депрессивные расстройства, антидепрессанты, ноотропные препараты

Cognitive profile of patients with depressive disorders and its significance for antidepressant therapy and social functioning

Emelin K.E., Akhupkin R.V., Alexandrovsky Y.A.
National Medical Research Center of Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbsky, Moscow

Summary. The level of social functioning is one of the criteria for severity of depressive disorder, and restoration of social functions is one of the main goals of antidepressant therapy. The characteristics of cognitive impairment and their effect on social functioning in patients with nonpsychotic depressive disorders were examined in this study.

Working age out-patients (71 people) of both sexes with a primary or a recurrent depressive episode or with dysthymia who had a MADRS total score at least 15, did not take psychopharmacological drugs and signed informed consent form were included in the study.

Along with clinical and psychopathological examination, the severity of depressive symptoms was measured using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17). The level of social functioning was assessed using the Sheehan Disability Scale (SDS) and the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-les-Q), as well as the Personal and Social Performance Scale (PSP) and the Rustanovich Scale of Social Functioning. The study of patients cognitive functioning included testing of memory (memory for faces), attention (the Landolt broken ring test), reaction speed (the simple sensorimotor reaction), psychomotor functioning (the finger-tapping test) and executive functions (the Stroop test, the reaction to a moving object). The cognitive tests battery was carried out with the help of the hardware-software psychodiagnostic complex «MP-05». As a result of the study, it was found that the indices of social functioning in patients with depressive disorders correlated with the level of severity of depressive symptoms, duration of depressive disorder, professional status of patients and impairment of cognitive functions.

The average cognitive profile of the studied patients with depression was characterized predominantly by impaired executive functions, however, in cases of the most severe manifestations of depressive symptoms, a significant reduction in many cognitive functions, including memory, attention and reaction speed, was noted. Patients who had the lowest rates of social functioning were also characterized by a more pronounced reduction in all cognitive indices. The use of SSRI antidepressants not only facilitated the reduction of depressive symptoms, but also improved social functioning in patients with depressive disorders. The use of nootropic drugs in combination with antidepressants in a number of patients allowed a more significant reduction in the symptoms of depression and a more pronounced improvement in cognitive performance, especially executive functions, due to which they had more increase in the levels of social functioning and quality of life compared with patients on antidepressant monotherapy.

Key words: social functioning, cognitive impairment, depressive disorders, antidepressants, nootropic drugs

Депрессия занимает одно из лидирующих мест среди причин нарушения социального функционирования (СФ) больных за счет частичной или полной утраты работоспособности, распада семейных и межличностных отношений, снижения повседневной активности, сужения круга интересов, ухудшения финансового положения [2, 7, 21, 27]. Среди различных клинических вариантов аффективной патологии в психиатрии особое место занимают униполярные депрессивные расстройства (ДР), являющиеся одними из распространенных психических нарушений, встречающихся примерно у каждого седьмого человека в популяции. Их особенностью является гетерогенность клинической картины и высокий риск рецидивирования [5, 30]. В МКБ-10 степень затруднения СФ рассматривается в качестве одного из критериев тяжести депрессивного эпизода, однако стандарты оценки СФ при ДР остаются не разработанными [4].

Отсутствие унифицированного метода определения степени нарушения СФ объясняется его многомерностью и многокомпонентностью. Наиболее часто для оценки СФ используются шкалы, определяющие общий уровень социальной активности (GAF, SDS, SASS и др.). Вместе с тем ряд исследований показали, что при ДР различные аспекты СФ затрагиваются по-разному. Так, в наибольшей степени при униполярных депрессиях страдают профессиональная деятельность, повседневная активность и досуг [11]. Вопрос о том, какой из методов оценки СФ наиболее применим для данной группы пациентов остается нерешенным.

В то же время, как показывают исследования, пациенты с депрессией отличаются существенной вариабельностью показателей СФ [11]. В связи с этим значительную актуальность приобретает во-

прос о факторах, оказывающих влияние на уровень СФ при ДР. До настоящего момента эта проблема остается малоизученной.

На первый взгляд основное влияние на СФ должны оказывать клиническая структура и выраженность депрессивной симптоматики. Это находит подтверждение в ряде исследований, выявивших прямую связь между психометрическими показателями уровня депрессии и степенью социальной дезадаптации в остром периоде заболевания [9, 16, 33, 35]. Однако имеются работы, в которых у пациентов с депрессией при малой выраженности депрессивной симптоматики наблюдались существенные нарушения СФ. Более того, многочисленные сведения о сохраняющихся и нарастающих нарушениях социализации в межприступном периоде на фоне стойкой и частичной ремиссии не позволяют считать депрессивную симптоматику единственной причиной затруднения СФ [13, 17, 20]. В данном контексте особого внимания заслуживают другие факторы, опосредующие нарушение СФ при ДР, к которым относятся, в частности, нарушения когнитивных функций (КФ) [18].

Влияние нарушений КФ на СФ некоторые исследователи связывают с выраженной неспособностью пациентами решать ежедневные проблемы [13, 28], что, возможно, обусловлено нарушением исполнительной функции, отвечающей за процессы постановки целей, планирования, антиципации, торможения и контроля действий, гибкой смены когнитивных установок, поддержания деятельности, подавления влияния интерферирующих воздействий, коррекции ошибок, распределения ресурсов внимания [12, 32, 34]. Сохранность исполнительных функций позволяет человеку вести независимую и продуктивную жизнь, а их нарушение повышает риск развития дезадаптивного

поведения [23]. Несмотря на указанные представления о когнитивных расстройствах при депрессии в настоящее время отсутствует четкое понимание их специфичности, выраженности, стойкости и обратимости у больных с различными формами ДР, а также влияния на СФ.

Неясной остается и зависимость динамики СФ и исполнительных функций от степени редукции депрессивной симптоматики при психофармакотерапии. При этом дискуссионным сохраняется вопрос о воздействии препаратов напрямую на механизмы, обеспечивающие СФ, или косвенно — через клиническое улучшение симптомов депрессии [8]. Немногочисленные исследования этого вопроса показывают отрицательное влияние на СФ трициклических антидепрессантов (ТЦА) и положительное — селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН) [19, 29]. Исходя из отдельных фактов, можно предположить, что определенные антидепрессанты могли бы быть особенно эффективными в улучшении СФ у пациентов с ДР. Исследований в этой области в настоящее время недостаточно, что требует целенаправленного подтверждения имеющихся гипотетических предположений.

Влияние антидепрессантов на КФ, в частности на исполнительные функции, с учетом немногочисленных противоречивых клинических исследований, тоже нуждается в специальном изучении. При этом имеются сведения о том, что, несмотря на положительное влияние на редукцию симптомов, антидепрессанты вызывают замедление психомоторных реакций и усугубляют нарушение когнитивных функций [14]. Ряд авторов указывает на отсутствие какого-либо влияния антидепрессантов на КФ [16, 31]. Противоположное мнение заключается и в том, что при лечении антидепрессантами, наряду с редукцией депрессивной симптоматики, происходит «вторичное» улучшение памяти, внимания, моторных реакций [1]. Современные единичные исследования, анализирующие дифференцированную оценку различных групп антидепрессантов, указывают на преимущество препаратов, одновременно оказывающих влияние на несколько нейромедиаторных систем, по сравнению с оказывающими селективный эффект [24], что позволяет предполагать возможность их эффективного применения при когнитивных нарушениях при непсихотических психических расстройствах.

Таким образом, изучение методов оценки СФ, рассмотрение когнитивных нарушений в качестве возможного опосредующего фактора социальной дезадаптации при депрессивном расстройстве, анализ влияния психофармакотерапии на когнитивную сферу и СФ больных с депрессией, является актуальной проблемой для исследования.

Целью настоящего исследования являлось определение особенностей когнитивных нарушений и их влияния на СФ у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦПН им. В.В. Сербского» Минздрава России на базе Московской городской клинической психиатрической больницы им. Ю.В. Каннабиха. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.В. Сербского» Минздрава России. В исследование включались взрослые, трудоспособные (18-60 лет) пациенты обоего пола, находившиеся на амбулаторном, полустационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивными эпизодами без психотических симптомов или с дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10), давшие подписанное информированное согласие и имевшие оценку по шкале депрессии MADRS не менее 15 баллов. Критериями не включения/исключения больных из исследования являлись наличие психотической симптоматики и признаков биполярного аффективного расстройства, а также расстройств шизофренического спектра; присутствие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; наличие острых и обострения хронических неврологических и соматических заболеваний; наличие инвалидности; наличие беременности и лактации; назначение антидепрессивной терапии, отличающейся от монотерапии СИОЗС, за исключением присоединения ноотропных препаратов.

Наряду с клинико-психопатологическим обследованием применялась психометрическая оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Мантгомери-Асберг (MADRS) [25] и 17-пунктной шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) [15].

Уровень СФ оценивался с применением самоопросников — визуальной аналоговой шкалы нетрудоспособности Шихана (Sheehan's Disability Scale — SDS) [22] и шкалы качества жизни Q-les-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) [10], а также структурированных опросников — шкалы PSP (Personal and Social Performance Scale) [26] и шкалы социального функционирования Рустановича [6].

Изучение КФ пациентов включало тестирование памяти (память на лица), внимания (корректурная проба с кольцами Ландольта), скорости реакции (простая сенсомоторная реакция), психомоторных (теппинг-тест) и исполнительных функций (тест частичного выбора, тест Струпа, стресс-тест, реакция на движущийся объект, функциональная подвижность нервных процессов). Психодиагностика проводилась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05». Абсолютные величины показателей тестов стандартизируются программой «Мультипсихометр-05» относительно средних величин, полученных при тестировании несколько сотен здоровых лиц, и выражаются в виде баллов от 1 до 10. Средняя величина для по-

пуляции составляет $5,5 \pm 1,0$ баллов. Значение показателя от 4,5 до 3,5 баллов соответствует уровню «ниже среднего», от 3,5 до 2,5 баллов — «низкому» уровню, а меньше 2,5 баллов — «очень низкому» уровню. Аналогичным образом величины от 6,6 до 7,5 баллов соответствуют уровню показателя «выше среднего», от 7,5 до 8,5 баллов — «высокому» уровню, и свыше 8,5 баллов — «очень высокому» уровню [3].

Математико-статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и MedCalc. Для установления значимости различий между средними величинами в двух независимых выборках использовался критерий Манна-Уитни, а в двух зависимых выборках — критерий Вилкоксона. Значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Степень связи между показателями определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости считалась вероятность случайного различия между величинами менее 5% ($p < 0,05$).

По своему дизайну исследование являлось проспективным обсервационным. После проведения фонового обследования в исследовании продолжали участие пациенты, которым назначалась монотерапия антидепрессантами группы СИОЗС (использовались флуоксетин, пароксетин, эсциталопрам, сертралин). В ходе тимоаналептической терапии допускалось присоединение ноотропного препарата (использовались пирацетам, гопантеновая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) в зависимости от клинических показаний.

Динамическая оценка состояния больных, включая клинико-психопатологическое обследование, определение показателей психометрических шкал и психодиагностику, в дальнейшем проводилась на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, и 12-й неделях терапии.

Результаты исследования

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование были включены 71 пациент. Изученная выборка больных состояла из 20 мужчин (28,2%) и 51 женщины (71,8%). Средний возраст исследуемых больных составил $30,2 \pm 7,6$ лет. Большинство пациентов имели высшее образование или являлись студентами высших учебных заведений (70,3%). В браке состояли 33,8% больных. На момент обращения профессионально были заняты 50,7% пациентов. В исследуемую выборку вошло 29 пациентов с первичным депрессивным эпизодом, что составило 40,8% от общего числа больных, 34 — с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства (47,8%) и 8 пациентов (11,3%) с дистимией, в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Средняя длительность заболевания у пациентов с первичным депрессивным эпизодом составила $3,4 \pm 1,7$ меся-

цев, у больных с рекуррентным депрессивным расстройством — $106,5 \pm 68,5$ месяцев, $70,1 \pm 60$ месяцев в группе больных с дистимией соответственно. Синдромальная оценка депрессии позволила выделить тоскливый (31,0% больных), тревожный (28,2% больных), астенический (12,7%), апатический (7,0%) истерический (11,8%) и ипохондрический (8,5%) типы. Средний общий показатель по шкале MADRS в изучаемой выборке пациентов составил $25,3 \pm 4,9$ балла, HAM-D — $21,8 \pm 4,4$ балла, Q-les-Q — $21,8 \pm 4,4$ балла, PSP-61,3 \pm 6,3 балла, шкалы социальной адаптации Рустановича $16,5 \pm 2,7$ балла.

Поскольку одной из основных задач исследования являлось выявление коррелятов СФ при непсихотических депрессивных расстройствах, были оценены факторы, предположительно способные влиять на степень снижения уровня социальной адаптации.

В изучаемой выборке не было выявлено статистически значимой корреляции между степенью нарушения социальной адаптации и такими демографическими показателями как пол, возраст, уровень образования, семейное положение, возраст начала расстройства. Вместе с тем, фактор трудовой занятости проявил статистическую взаимосвязь с результатами практических всех шкал и самоопросников (Q-les-Q, PSP, шкала Рустановича, $p < 0,05$), оценивающих уровень СФ.

Была установлена корреляция между средним баллом шкалы HAM-D и показателями как субъективных (SDS: r -Спирмена = $-0,259$, Q-les-Q: $r = 0,003$, r -Спирмена = $-0,337$), так и объективных шкал СФ (PSP: $r = 0,015$; шкала Рустановича: r -Спирмена = $-0,259$). Показатели нарушения СФ по шкалам Q-les-Q и PSP были менее чувствительны к степени выраженности депрессивного расстройства по MADRS ($p > 0,3$ по всем показателям, r -Спирмена (Q-les-Q) = $-0,217$), а результаты шкал SDS ($r = 0,014$; r -Спирмена = $0,393$) и Рустановича ($r = 0,044$; r -Спирмена = $-0,391$) позволили выявить корреляцию с этой шкалой тяжести депрессии.

Клинические характеристики депрессивного расстройства исследуемых пациентов тоже были проанализированы как возможные корреляты ухудшения показателей СФ. Была выявлена связь между длительностью расстройства и степенью нарушения удовлетворенности жизнью пациентов (r -Спирмена = $-0,27$).

Наибольший интерес в исследовании факторов, определяющих ухудшение социальной адаптации, представляют нарушения КФ. Анализ фоновых показателей когнитивных показателей в изучаемой выборке показал, что для пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами был свойственен уровень «ниже среднего» для характеристик скорости выполнения заданий на простую сенсо-моторную реакцию и внимание («коррективная проба»). Результаты исследований на кратковременную память (тест «память на лица») помимо низких показателей латентности реакции указывают и на несколько снижен-

Функция	Показатели тестов		Средний балл	
Память	Кратковременная память (Память на лица)	Продуктивность	4,9	
		Эффективность	4,45*	
		Латентность решения	3,85*	
		Стабильность	5,25	
	Оперативная память (Арифметический счет)	Продуктивность	6,77	
		Скорость	5,42	
		Точность	5,64	
Внимание	Корректирующая проба	Стабильность	4,95	
		Эффективность	6,02	
		Латентное время	4,54	
Скорость реакции	Сенсомоторная реакция	Стабильность	6,17	
		Латентное время	3,61*	
		Стабильность	5,52	
Психомоторные функции	Теппинг-тест	Выносливость	5,79	
		Частота	4,25*	
		Лабильность	4,47*	
Исполнительные функции	Тест Струпа	Скважность	5,97	
		Полезная независимость	4,51	
	Функциональная подвижность нервных процессов	Эффективность	4,51	
		Динамичность	5,42	
		Пропускная способность	3,7*	
		Предельная скорость переработки информации	4,27*	
	Реакция на движущийся объект (Баланс нервных процессов)	Импульсивность	2,96*	
		Точность	5,34	
		Стабильность	4,28*	
	Тест частичного выбора («Динамичность»)	Тренд по возбуждению	3,65*	
		Динамичность	4,81	
		Постоянство	4,69	
	Стресс-тест	Стрессоустойчивость	Импульсивность	2,68*
			Точность	4,42*
Сложность			3,15*	

* величина стандартизированного показателя ниже диапазона средних значений контрольной группы

ную эффективность. При исследовании оперативной памяти (в тесте на арифметический счет) все показатели соответствовали средним в популяции (табл. 1).

При выполнении пациентами более сложных тестовых заданий, оценивающих регуляторные (исполнительные) функции и стрессоустойчивость, гораздо чаще выявлялись показатели «ниже среднего» и «низкого» уровней. Выявлены недостаточная предельная скорость переработки информации, выраженное снижение «пропускной способности» и «импульсивности» при определении функциональной подвижности нервных процессов (ФНП), «тренда по возбуждению» в РДО, «импульсивности» в тесте на динамичность нервной системы, «частоты касания» и точности в теппинг-тесте, всех показателей, определяемых при помощи методики «стресс-тест» (стресс-

соустойчивость», «точность», сложность»). Кроме того, многие показатели близки к нижней границе средних в популяции. К таковым относятся полезная независимость и эффективность при выполнении исследуемого теста Струпа, динамичность и постоянство в тесте на динамичность нервной системы.

При изучении взаимосвязи когнитивных нарушений и снижения уровня СФ выявлено, что большинство показателей СФ сцеплены с результатами «латентности реакции» и «эффективности» тестов на память и внимание. Результаты исследований на сенсомоторную реакцию и психомоторную активность практически не выявили статистически значимой корреляции с СФ (табл. 2).

Более выраженные корреляционные связи выявлены между результатами психометрических шкал, определяющих уровень СФ и пока-

зателями исследований на более «сложные» КФ, определяющих не только скорость реакций, но и способность адаптироваться к изменяющимся условиям среды (полезависимость), формировать новые навыки (динамичность нервной системы), перерабатывать информацию и принимать решение (функциональная подвижность нервных процессов). Снижение уровня этих показателей наиболее вероятно связано с нарушениями СФ (табл. 2).

С целью подтверждения корреляционных связей между уровнями СФ и КФ с помощью кластерного анализа были выделены две группы пациентов: в 1-ю группу вошли пациенты, у которых результаты по всем методикам оценки СФ были ниже среднего значения для выборки (11 человек), во 2-ю группу — пациенты с показателями по всем шкалам СФ выше среднего значения.

Оценка когнитивных показателей выделенных групп выявила низкий уровень всех показателей

КФ 1-й группы не только по сравнению со 2-й группой, но и со средними показателями в популяции (тест Струпа, ФПНП, динамичность нервных процессов). Разница показателей теста Струпа и ФПНП у пациентов с различным уровнем СФ является статистически значимой ($p=0,02$ для ФПНП и $0,007$ для теста Струпа), что подтверждает наличие связей между СФ и КФ пациентов и позволяет делать вывод о том, что наиболее высокая степень нарушения СФ связана со снижением показателей КФ, в том числе и исполнительных функций (табл. 3).

Антидепрессивная терапия в целом позволила достичь существенной редукции выраженности депрессивной симптоматики по обеим шкалам (редукция среднего балла шкалы MADRS составила 76,5% ($p<0,05$ по критерию Вилкоксона), редукция среднего балла HAM-D — 81,1% ($p<0,05$ по критерию Вилкоксона)), и значительно улучшения качества жизни пациентов (улуч-

Таблица 2. Корреляция между фоновыми показателями СФ и КФ у пациентов с ДР

Функция	Показатели тестов r-C		SDS	Q-les-Q	PSP	шкала Рустановича
			r-C	r-C	r-C	
Память	Память на лица	Продуктивность	0,112	0,165	0,098	0,024
		Эффективность	0,136	-0,023	0,278*	-0,043
		Латентность решения	0,235*	0,037	-0,005	-0,022
		Стабильность	-0,111	-0,120	-0,005	-0,152
Внимание	Корректур- ная проба	Эффективность	0,257*	-0,153	0,299*	-0,299*
		Латентное время	0,170	-0,148	0,333*	-0,312*
		Стабильность	0,158	0,334*	0,273*	0,192
Скорость ре- акции	Сенсомотор- ная реакция	Стабильность	0,182	-0,111	0,052	-0,081
		Выносливость	0,099	-0,124	0,095	0,245*
Исполнитель- ные функции	Тест Струпа	Полнезависимость	-0,278*	0,241*	0,219**	0,203**
	Функци- ональная подвиж- ность нерв- ных процес- сов	Динамичность	-0,413*	0,214*	0,266*	-0,311*
		Пропускная способность	-0,414*	0,340*	0,327*	0,230**
		Предельная скорость переработки информации	0,401*	-0,327*	-0,308*	-0,242*
		Импульсивность	-0,191	0,185	0,106	0,249*
	Реакция на движущийся объект	Точность	-0,148	0,003	0,172	0,318*
		Стабильность	-0,148	0,003	0,172	-0,134
	Тест частич- ного вы- бора	Динамичность	-0,363*	0,333*	-0,132	0,160
		Постоянство	-0,328*	0,288*	0,188	-0,005
	Стресс-тест	Стрессоустойчивость	0,218**	-0,065	-0,29	-0,115
		Точность	0,207**	-0,024	-0,021	-0,122
		Сложность	0,195**	-0,031	0,052	0,081

r-C — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; * $p<0,05$; ** $0,05<p<0,1$.

Функция	Показатели тестов		Пациенты с показателями СФ ниже среднего по всем психометрическим величинам (14 человек)	Пациенты с показателями СФ выше среднего по всем психометрическим шкалам (19 человек)	p (критерий Манна-Уитни)
Память	Память на лица	Продуктивность	4,36	4,84	0,199
		Эффективность	4,14	4,52	0,815
		Латентность решения	3,86	4,21	0,872
		Стабильность	4,85	5,15	0,439
Внимание	Корректурная проба	Эффективность	5,43	6,63	0,000*
		Латентное время	3,93	5,53	0,000*
		Стабильность	5,36	6,84	0,05*
Скорость реакции	Сенсомоторная реакция	Латентное время	3,5	4,16	0,084**
		Стабильность	5	5,84	0,035*
		Выносливость	5,07	5,58	0,602
Психомоторные функции	Теппинг-тест	Частота	3,64	4,53	0,042*
		Лабильность	3,71	4,84	0,321
		Скважность	3,86	3,94	0,815
Исполнительные функции	Тест Струпа	Полнезависимость	4	5,42	0,006*
		Эффективность	3,79	4,89	0,000*
	Функциональная подвижность нервных процессов	Динамичность	3,86	6,05	0,000*
		Пропускная способность	3,36	4,47	0,001*
		Предельная скорость переработки информации	3,36	4,94	0,004*
		Импульсивность	2,79	3,79	0,304
	Реакция на движущийся объект	Точность	4,86	5,52	0,602
		Стабильность	3,93	4,21	0,553
		Тренд по возбуждению	3,42	4,1	0,142
	Тест частичного выбора	Динамичность	4,29	5,37	0,000
		Постоянство	3,64	5,05	0,021
		Импульсивность	2,79	2,89	0,733
	Стресс-тест	Стрессоустойчивость	3,57	4,89	0,008*
		Точность	4,14	4,79	0,114
		Сложность	2,86	3,37	0,627

шение качества жизни по шкале SDS на 58,3%, по Q-les-Q — на 50,0% ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона)). Менее заметное влияние терапия оказала на объективно оцениваемые показатели СФ (улучшение качества жизни по шкале PSP составило 19,7%, по шкале социальной адаптации — 27,7%),

но их динамика тоже оценивается как статистически значимая ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона).

В ходе терапии антидепрессантами при наличии у пациентов астенических симптомов, жалоб на снижение памяти, трудности сосредоточения, недостаточную продуктивность в профессиональ-

	СИОЗС	СИОЗС+ноотроп	p
Числореспондеров по MADRS	24/40 (60%)	31/31 (100%)	0,000*
Число ремиссий по MADRS	32/40 (80%)	31/31 (100%)	0,008*
Средний % редукции симптомов по MADRS	66,7%	88,8%	0,000**
Числореспондеров по HAM-D	29/40 (72,5%)	31/40 (100%)	0,002*
Число ремиссий по HAM-D	24/40 (60%)	28/40 (90%)	0,006*
Средний % редукции симптомов по HAM-D	72,6	92,2	0,001**
% восстановление СФ по SDS	56,6	78,8	0,02**
% восстановления СФ по Q-les-Q	43,2	56,9	0,005**
% восстановления СФ по PSP	18,9	20,6	0,094**
% восстановления СФ по шкале Рустановича	34,5	44,8	0,007**
% восстановления предельной скорости переработки информации ФПНП	9	16,4	0,000**
% восстановления эффективности в тесте Струпа	12,0	24,5	0,000**
% восстановления полнезависимости в тесте Струпа	12,0	19,8	0,019**

* точный критерий Фишера; ** критерий Манна-Уитни

ной деятельности им дополнительно назначались ноотропные препараты. Таким образом, сформировались две терапевтические группы (1 группа — монотерапия СИОЗС, 2 группа — комбинированная терапия СИОЗС+ноотропные препараты). Фоновые психометрические показатели этих групп не имели существенных различий. Критерием эффективности проводимой антидепрессивной терапии являлся терапевтический ответ (респонс), оцениваемый как 50% редукция исходного показателя шкалы оценки выраженности депрессии.

Доля респондеров по шкалам депрессии MADRS и Гамильтона в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, составил 60% и 72,5% пациентов соответственно. Процент пациентов, достигших ремиссии в этой группе составил по 80% по шкале MADRS и 60% по шкале Гамильтона. В группе, принимавшей комбинированную терапию (СИОЗС + ноотропный препарат) отмечена более выраженная редукция депрессивной симптоматики была более существенной по обоим шкалам выраженности ДР (редукция MADRS на 88,8%, HAM-D — на 92,2%) и данное отличие от группы, получавшей монотерапию СИОЗС, подтверждено при статистическом анализе ($p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни) (табл. 4).

Пациенты, получавшие комбинированную терапию, имели более высокие показатели улучшения качества жизни пациентов (шкала SDS — 78,8%, шкала Q-les-Q — 56,6%) и восстановления социального статуса согласно динамике шкалы социальной адаптации (44,8%), чем группа, принимавшая СИОЗС (улучшения результатов шкалы SDS на 56,6%, Q-les-Q — на 43,2%, шкалы СА А.В. Ру-

становича — на 34,5%) на статистически значимом уровне ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни). Процент улучшения уровня СФ по шкале PSP в группе, получавшей комбинированную терапию (20,6%) был также более выражен, чем у принимавших монотерапию СИОЗС (18,9%). Различия были близки к статистически значимым ($p = 0,094$ по критерию Манна-Уитни).

Так как применение ноотропных препаратов направлено в первую очередь на коррекцию когнитивных нарушений, более высокие показатели восстановления уровня СФ в этой группе пациентов могут быть связаны, в том числе, с улучшением показателей КФ.

Анализ влияния проведенных схем лечения на КФ показал, что, согласно сравнению средних фоновых и итоговых величин, оба метода лечения ДР позволяют повысить уровень КФ, по крайней мере, до среднего уровня. Однако более качественного эффекта удалось достичь посредством применения ноотропных препаратов. Отмечено значительное улучшение до уровня «выше среднего» показателя латентного времени теста «корректирующей пробы» (6,1). Наиболее высокий интерес представляли показатели улучшения исполнительных функций, оцениваемых при помощи теста Струпа и функциональной подвижности нервных процессов, проявившие корреляционную связь с результатами шкал СФ на этапе анализа фоновых данных. Исследование динамики результатов этих тестов показал, что пациенты, принимавшие ноотропную терапию, имеют более высокие показатели улучшения уровня полнезависимости (с 4,35 до 6,1) и эффективности (с 4,42 до 7,03) в тесте Струпа, а показатели функ-

циональной подвижности нервных процессов достигли средних значений. Улучшение уровня исполнительных функций у пациентов, принимавших комбинированную терапию, было статистически значимо выше по сравнению с больными, принимавшими монотерапию СИОЗС.

Заключение

Как показал анализ результатов исследования существует значимая взаимосвязь между выраженностью ДР, уровнем СФ и степенью нарушения КФ. Показатели СФ у пациентов с ДР коррелировали с уровнем выраженности депрессивной симптоматики, длительностью депрессивного расстройства, профессиональным статусом пациентов и нарушениями КФ.

Усредненный когнитивный профиль изученных пациентов с ДР характеризовался преимущественно нарушениями исполнительных функ-

ций, однако в случаях наиболее тяжелых проявлений депрессивной симптоматики отмечалось существенное снижение многих КФ, включая память, внимание и скорость реакции.

Пациенты, имевшие наиболее низкие показатели социального функционирования, отличались также более выраженным уровнем снижения всех показателей КФ.

Применение антидепрессантов группы СИОЗС способствовало не только купированию депрессивной симптоматики, но и улучшению СФ у пациентов с ДР, а применение ноотропных препаратов в комбинации с тимоаналептиками у ряда пациентов позволило добиться более существенной редукции симптомов депрессии и более выраженному улучшению КФ, в особенности исполнительных функций, за счет чего повышение уровня СФ и качества жизни у них было более значительным по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии.

Литература

1. Аведисова А.С., Спасова С.А. Влияние антидепрессантов на интеллектуально-мнестические функции как отражение их поведенческой токсичности // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2000. — № 2. — С. 30-34.
2. Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. — М.: Медицина. — 2000. — 301с.
3. *Аппаратно-программный психодиагностический комплекс Мультипсихометр-05. Методическое руководство, часть 1*. — 2007.
4. Всемирная организация здравоохранения. *Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения. Отчёт о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров*. — 2006. — 185 с.
5. Краснов В.Н. *Расстройства аффективно-го спектра*. — М.: Практическая медицина. — 2011. — 432 с.
6. Рустанович А.В. *О многоосевой диагностике пограничных психических расстройств. Актуальные проблемы пограничной психиатрии*. — СПб. — 1998. — С. 74-76.
7. Самойлова Д.Д. *Медико-социологическое обоснование социализации больных при пограничных психических расстройствах: автореф. дисс. канд. мед. наук*. — М. — 2011.
8. Briley M., Moret C. *Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* // *Neuropsychiatr Dis Treat*. — 2010. — Vol. 6. — P. 647-655.
9. Dunn T. W. et al. *Change in Psychosocial Functioning and Depressive Symptoms during Acute-Phase Cognitive Therapy for Depression*. *Psychol Med*. — 2012 — Vol.42. — P. 317-326.
10. Endicott J., Nee J., Harrison W. et al. *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure*// *Psychopharmacol Bull*. — 1993. — Vol. 29. — P. 321-326.
11. Furukawa T.A., Azuma H., Takeuchi H., Kitamura T., Takahashi K. *10-year course of social adjustment in major depression* // *International Journal of Social Psychiatry*. — 2010. — Vol. 57. — P. 501-508.
12. Fuster J.M. *Frontal lobe and cognitive development* // *J. Neurocytol*. — 2002. — Vol. 31. — P.373-385.
13. Godard J., Baruch P., Grondin S., Lafleur M.F. *Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study* // *Psychiatry Res*. — 2012. — Vol.196. — P.145-153.
14. Goldstein, B.J., Ahmad, F., Ding, W. et al. *Regulation of the insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatases* // *Mol. Cell. Biochem*. — 1998. — Vol. 182. — P.91-99.
15. Hamilton M. *A rating scale for depression* // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. — 1960. — N.23. — P.56-62.
16. Hirschfeld R.M., Montgomery S.A., Keller M.B., Kasper S., Schatzberg A.F., Möller H.J., Healy D., Baldwin D., Humble M., Versiani M., Montenegro R., Bourgeois M. *Social functioning in depression: a review* // *J Clin Psychiatry*. — 2000. — Vol.61. — P.268-275.
17. Ishak W.W., Balayan K., Bresee C., Greenberg J.M., Fakhry H., Christensen S., Rapaport M.H. *A descriptive analysis of quality of life using patient-reported measures in major depressive disorder in a naturalistic outpatient setting* // *Qual Life Res*. — 2013. — Vol.22. — P.585-596.
18. Jaeger J., Berns S., Uzelac S., Davis-Conway S. *Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder* // *Psychiatry Res*. — 2006. — Vol.29. — P.39-48.
19. Kasper, S.F. Pail, G. *Milnacipran: a unique antidepressant* // *Ann Pharmacother*. — 2010. — Vol.44. — P.1422-1429.
20. Kennedy N., Foy K., Sherazi R., McDonough M., McKeon P. *Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review* // *Bipolar Disord*. — 2007. — Vol. 9. — P.25-37.

21. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M. et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers // *Am. J. Psychiatry*. — 2006 — Vol.163. — P. 1561-1568.
22. Leon A.C., Shear M.K., Portera L. et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: the Sheehan Disability Scale // *Soc Psychiatry*. — 1992. — № 27. — P. 78-82.
23. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. et al. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. — New York: Oxford University Press. — 2004. — 1021 p.
24. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety*. — 2013. — Vol. 30. — P. 515-527.
25. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. — 1979. — Vol. 134. — P. 382-389.
26. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatrica Scand*. — 2000. — № 101. — P. 323-329.
27. Murray C.J.L., Lopez A.D., Jamison D.T. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analyses and future directions // *Bulletin of the World Health Organization*. — 1994. — Vol.72. — P. 495-508.
28. Naismith S.L., Longley W.A., Scott E.M., Hickie I.B. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study // *BMC Psychiatry*. — 2007. — Vol. 17. — P. 7-32.
29. Nutt D.J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. — 2008 — Vol. 69 — P. 4-7.
30. Randenborgh A., Huffmeier J., Victor D. et al. Contrasting chronic with episodic depression: an analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression // *J. Affect. Disord.* — 2012. — Vol.2-3. — P. 178-184.
31. Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the Effects of Antidepressants and Their Metabolites on Reuptake of Biogenic Amines and on Receptor Binding // *Cellular and Molecular Neurobiology* — 1999. — Vol.19. — P. 467-489.
32. Shallice T., Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behavior // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. — 1996. — Vol. 29. — P. 1405-1411.
33. Spitzer R.L., Kroenke K., Linzer M., Hahn S.R., Williams J.B., deGruy F.V., Brody D., Davies M. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study // *Jama*. — 1995. — Vol. 274. — P. 1511-1517.
34. Stuss, D.T., Knight, R.T. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press. — 2002. — 777 p.
35. Wingo A.P., Baldessarini R.J., Compton M.T., Harvey P.D. Correlates of recovery of social functioning in type I and II bipolar disorder patients // *Psychiatry Res.* — 2010. — Vol. 177. — P. 131-134.

Сведения об авторах

Емелин Климентий Эрнестович — аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Ахапкин Роман Витальевич — к.м.н., руководитель отделения новых средств и методов терапии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: 4ahapkin@gmail.com

Александровский Юрий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Клинико-психологические особенности пациентов с онкологическими заболеваниями в период активного специализированного лечения в связи с задачами оказания психотерапевтической помощи

Семенова Н.В., Ляшковская С.В., Лысенко И.С., Чернов П.Д.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Резюме. В статье рассмотрены особенности психического состояния и психологические свойства личности больных с онкологическими заболеваниями. Представлены результаты исследования ряда клинических и клинико-психологических показателей у 75 женщин с впервые выявленными онкологическими заболеваниями на этапе активного специализированного лечения. Показано, что высокие показатели тревоги, депрессии, актуальной и личностной тревожности сочетаются у них с низкими показателями суицидальной готовности, актуализацией антисуицидальных факторов, умеренным снижением показателей качества жизни, личностными реакциями, нарушающими психологическую адаптацию. Выявленные особенности нарушения психологической адаптации позволили выделить три блока задач и мишеней психотерапевтической работы с этой группой пациентов с учетом этапа основного лечения.

Ключевые слова: психоонкология, онкопсихология, психотерапия в онкологии, психологическая реабилитация в онкологии.

Clinical and psychological characteristics of patients with oncological diseases during the period of active specialized treatment in connection with the problems of psychotherapy

Semenova N.V., Lyashkovskaya S.V., Lysenko I.S., Chernov P.D.

V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, St. Petersburg

Summary. Psychological and psychopathological features of personality and psychological state of oncological patients are considered. There are results of study of some clinical and clinical-psychological indicators in 75 women with first-time diagnosed oncological diseases at the stage of active specialized treatment. It was shown that high indicators of anxiety, depression, actual and personal anxiety are combined with low rates of suicidal willingness, actualization of anti-suicidal factors, decreasing quality of life indicators, and personal responses impairing psychological adaptation. The revealed violating features of psychological adaptation made it possible to distinguish three blocks of tasks and targets of psychotherapeutic assistance for these patients taking into account a stage of the main treatment.

Key words: psycho-oncology, psychotherapy in oncology, psychological rehabilitation in oncology

Согласно опубликованным результатам исследований, у онкологических больных на всех этапах специального лечения выявляются признаки реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации: 47,5% случаев диагностируется тревожно-депрессивный синдром, в 28% — суб-депрессивный и в 24,5% — депрессивный [3].

В научной литературе неоднократно показана эффективность различных психотерапевтических подходов в преодолении расстройств нервно-психического спектра, возникающих у онкологических больных. Однако, разработка и внедрение программ психологической помощи, учитывающих клинико-психологические особенности больных на разных этапах болезни и лечения, являются актуальной задачей. Нами было проведено исследование клинико-психологических особенностей пациентов Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера, с впервые выявленными онкологическими заболеваниями, находящихся в процессе активного специализирован-

ного лечения, с целью разработки и проведения программы психологической реабилитации.

Цель исследования — изучение специфики психического состояния, клинико-психологических характеристик больных с впервые выявленными онкологическими заболеваниями для определения задач и мишеней психотерапевтической помощи.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 75 женщин с впервые диагностированным злокачественным новообразованием. Средний возраст группы составил $49,41 \pm 1,25$ лет. Из них 86,7% страдали злокачественными новообразованиями молочной железы, и 13,3% — опухолями других локализаций (кишечник, гинекологическая сфера, кожные покровы). Средняя длительность заболевания составила $6,04 \pm 0,66$ месяцев. На момент обследования однократное хирургическое лечение проведено в 87% случаев, в 5% случаев операция не проводи-

лась, в 8% было проведено более 1 хирургическое вмешательство. Среди исследованных пациенток 88% получали химиотерапию, 53% лучевую терапию, 7% гормональную терапию, 5% — иную терапию (герцептин, таргетный препарат). Для обследования применялись клинический, клиничко-психологический и экспериментально-психологический методы.

Обследование пациентов включало следующие процедуры. В начале проводился скрининг — выявление пациенток, отвечающих критериям включения в исследование: наличие впервые установленного в течение последнего года диагноза онкологического заболевания, возраст до 60 лет, согласие на участие в исследовании. Затем врач-психотерапевт проводил с пациентками консультацию, в процессе которой выявлялись клиничко-анамнестические данные, наличие жалоб на свое психологическое состояние, отношение к болезни и лечению, психологические и личностные особенности, характер отношений с близкими людьми, способ переживания актуальной психотравмирующей ситуации, связанной с наличием онкологического заболевания. Затем клинический (медицинский) психолог проводил с каждой пациенткой психодиагностическое обследование с применением психометрических методов для оценки выраженности психопатологических жалоб и объективизации симптоматического состояния (симптоматический опросник SCL-90-R), для оценки уровня и структуры тревоги (Интегративный тест тревожности — ИТТ) и шкалу суицидального риска (ШСР). Для учета основных личностных характеристик была использована методика «Личностный дифференциал», адаптированная в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, что позволило определить модус самоотношения, склонность к доминантности/тревожности и выраженность экстраверсии/интроверсии. Наличие иррациональных установок, влияющих на возникновение стресса, оценивалось с помощью методики А. Эллиса. Адаптационные механизмы исследовались на основе анализа ведущих стратегий совладающего поведения по адаптированному в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева варианту теста Лазаруса. Также проводилась оценка показателей качества жизни по методике EORTC-QLQ-C 30. Для учета клинических и социально-психологических характеристик была разработана специальная анкета.

Все пациентки на момент обследования находились на этапе специализированного лечения основного заболевания. Они проходили курсы химиотерапии и/или лучевой терапии, других видов специального лечения. Большинство пациенток прошли в течение предшествующих 3-х месяцев хирургическое лечение.

Результаты исследования

Общая характеристика группы. Из всех обследованных женщин 65,3% имели высшее образование, 29,3% — среднее специальное, 6% — незаконченное высшее. Особенности семейно-

го положения женщин, вошедших в исследуемую группу: 61% замужем, 8% не замужем, 16% в разводе, 8% вдовы, 7% в гражданском браке. Проживали с другими членами семьи 85,3%, одиночки 14,7%. С момента начала заболевания сохранили прежнее место работы 61% пациенток, должностное снижение коснулось 20%, инвалидность была оформлена 10,7%. На момент исследования 6,67% оценивали свое общее состояние как «плохое», 62,7% как «среднее», 28% как «хорошее», 2,8% как «очень хорошее».

У всех женщин, согласившихся на участие в исследовании (которое предполагало также проведение психотерапевтических мероприятий в последующем), были выявлены расстройства психической сферы в виде адаптационных нарушений и установлены диагнозы из рубрики F43 по МКБ-10. Были диагностированы: кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.20) — 18,7%, пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.21) — 42,7%, смешанная тревожная и депрессивная реакция (F43.22) — 34,7%, расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23) — 1,3%, смешанное расстройство эмоций и поведения, обусловленное расстройством адаптации (F43.25) — 1,3%.

По результатам клинического интервью в исследованной группе наиболее интенсивными были следующие жалобы: подавленное настроение (97%), нервозность, беспокойство, тревога или внутренняя дрожь (86%), легко возникающая досада или раздражение (85%), тягостные мысли (77%), упадок сил и утомляемость (75%), чувство вины (72%), ранимость (76%), нарушения сна (67%). При этом пациентки отмечали, что наиболее сложным было их психологическое состояние сразу после установления онкологического диагноза. На момент проведения исследования острота эмоциональных реакций на свое заболевание у пациенток была меньше, но на первый план выходили тягостные переживания, связанные с аспектами проводимого лечения — физического дискомфорта, последствий калечащих операций (преимущественно радикальных мастэктомий в исследованной группе), а также связанные с изменениями жизненного уклада, такими как нарастание психологической и социальной изоляции, трудности в отношениях с близкими, вынужденное снижение профессионального статуса в связи с временной утратой трудоспособности.

Показатели опросника SCL-90 позволяли заключить, что актуальное психическое состояние у больных с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями отличалось от нормативного (таблица 1). Отмечался широкий спектр психопатологических жалоб (индекс PSI составил $44,52 \pm 2,55$ при норме $21,39 \pm 2,02$), интенсивность которых значительно превышала норму (индекс GSI составил $0,87 \pm 0,07$, $p < 0,05$). Выявлялась склонность к усилению симптоматического дистресса (индекс PDSI составил $1,66 \pm 0,06 \pm 0,06$

Таблица 1. Выраженность психопатологической симптоматики и уровень дистресса у больных по методике SCL-90-R

Показатели	Исследуемая группа M±m	Норма M±m
Соматизация (SOM)	0,98±0,09*	0,44 ± 0,03*
Обсессивность-компульсивность (O-C)	1,02±0,09*	0,75 ± 0,04*
Межличностная сензитивность (INT)	0,88±0,08*	0,66 ± 0,03*
Депрессия (DEP)	1,16±0,09*	0,62 ± 0,04*
Тревожность (ANX)	0,92±0,1*	0,47 ± 0,03*
Враждебность (ANG)	0,68±0,07	0,60 ± 0,04
Фобическая тревожность (PHOB)	0,44±0,07*	0,18 ± 0,02*
Паранойяльные тенденции (PAR)	0,6±0,08	0,54 ± 0,04
Психотизм (PSY)	0,52±0,06*	0,30 ± 0,03*
Дополнительные пункты	0,99±0,09*	0,49 ± 0,03*
Общий индекс выраженности симптомов (GSI)	0,87±0,07*	0,51 ± 0,02*
Индекс проявления симптоматики (PSI)	44,52±2,55*	21,39 ± 2,02*
Индекс симптоматического дистресса (PDSI)	1,66±0,06*	1,17 ± 0,05*

Примечание: * — статистически значимые различия, $p < 0,05$.

Таблица 2. Уровень и структура тревожности у больных с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями

Показатели	Ситуативная тревога (стандартные баллы) M±m	Личностная тревожность (стандартные баллы) M±m
Общий балл	5,15±0,29	7,26±0,26
Эмоциональный дискомфорт (ЭД)	4±0,31	7,48±0,24
Астенический компонент тревожности (АСТ)	5,76±0,32	6,55±0,29
Фобический компонент (ФОБ)	4,13±0,32	5,32±0,34
Тревожная оценка перспективы (ОП)	6,05±0,3	7,18±0,25
Социальные реакции защиты (СЗ)	4,39±0,35	5,35±0,32

при норме 1,17±0,05), обследованные остро переживали любые признаки недомогания.

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, в наибольшей степени превышали норму значения по шкалам соматизации тревоги, депрессии, тревожности и дополнительные пункты, описывающие общее недомогание, нарушение сна, аппетита. Среди различных психопатологических жалоб для обследованных были характерны фиксация на соматических симптомах и чрезмерная озабоченность ими, что проявлялось в повышенном внимании к своему здоровью и самочувствию. Значительное беспокойство вызывали также вегетативные признаки тревоги, которые не дифференцировались от признаков онкологического заболевания и побочных эффектов лечения. Кроме этого отмечалось сочетание повышенных значений по фобической тревоге с выраженной эмоциональной сдержанностью, что мог-

ло приводить к нарастанию нервно-психического напряжения.

Уровень и структура тревожности у больных с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями изучались с помощью «Интегративного теста тревожности». Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы 2, тревога в актуальном психическом состоянии у обследованных больных превышала норму, ее среднее значение по методике ИТТ составило более 5 баллов при норме от 0 до 4 стандартных баллов, при этом уровень личностной тревожности соответствовал промежуточным значениям между умеренным и высоким уровнем, что указывало на устойчивую и выраженную склонность личности к тревоге.

Несмотря на то, что актуальная ситуация чаще всего воспринималась исследуемыми как не несущая реальной угрозы самооценке и самоуваже-



Рис. 1. Показатели актуального психического состояния у больных с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями

нию, психическое состояние исследуемых на момент обследования в целом характеризовалось умеренно выраженным эмоциональным дискомфортом, пониженным фоном настроения.

В актуальном психическом состоянии преобладали такие компоненты тревоги, как тревожная оценка перспективы и астенический компонент тревоги. Тревога в актуальном состоянии в большей степени была связана с ситуацией неопределенности в отношении своего здоровья и прогноза онкологического заболевания. Такая ситуация формировала у пациенток тревожную озабоченность будущим, ощущение недостаточной подконтрольности актуальной ситуации, часто проявлялась в переживании неопределенной угрозы. Астенический компонент тревоги проявлял себя в виде ощущений пониженного жизненного тонуса, утомления, недостатка энергии, лабильности настроения, раздражительности, готовности к отреагированию негативных эмоций, чувства усталости как следствия выраженного эмоционально-напряжения.

Высокая личностная тревожность указывала на выраженную предрасположенность к тревожным реакциям, которые были свойственны пациенткам и до заболевания, но еще более актуализировалась на фоне длительного воздействия психотравмирующих обстоятельств. В структуре личностной тревожности преобладали показатели

эмоционального дискомфорта, тревожной оценки перспективы, астенический компонент.

В целом, у пациенток исследуемой группы можно предполагать такие устойчивые личностные тенденции, как низкая стрессоустойчивость, низкая толерантность к дефициту информации, раздражителям, не поддающимся однозначной интерпретации, а также ситуациям, предполагающим низкий уровень прогнозируемости, склонность к соматическому реагированию в стрессогенных ситуациях (склонность к соматизации аффекта), склонность к затяжным аффективным реакциям, недостаточная гибкость и адаптивность в поведении, повышенная чувствительность к нюансам межличностных отношений (в особенности к отвержению), потребность в эмоциональных контактах, удовлетворяющих чувство безопасности, помощи и поддержки, потребность в одобрении, соответствии ожиданиям окружающих.

Исследование суицидального риска. По данным ряда зарубежных авторов, риск самоубийства онкологических пациентов в 2-4 раза превышает общепопуляционный [2]. Наиболее рискованными периодами, по данным исследований, являются первый год после установления онкологического диагноза, период обнаружения рецидива, значительного ухудшения состояния, а также стадия распространенного онкологического процес-

са с сопутствующими ему соматическими страданиями при плохо купируемом болевом синдроме.

В связи с общепринятым представлением об онкопациентах как о лицах из группы повышенного суицидального риска [2] и с учетом того, что исследуемая нами группа состояла из пациенток, онкологический диагноз которым был установлен в течение ближайших 12 месяцев, в число психологических методик была включена Шкала суицидального риска (Старшенбаум Г.В., 2005).

Ни у кого из обследованных пациенток не выявлено в анамнезе суицидального поведения или его предпосылок. Среди факторов суицидальной готовности, выделяемых авторами методики, у обследуемых нами пациенток выявлялись не чаще, чем в одном случае из пяти: дисфункциональная первичная семья (16,7%), фрустрация доминирующей потребности (20%), сочетанье сфер конфликта (13,3%) и неразрешенность кризиса (8,3%), категоричность мышления, ригидность аффекта и импульсивность (16,7%, 11,7% и 6,7% соответственно).

Антисуицидальные факторы у обследованных пациенток значительно преобладали над суицидальными (табл. 3). В подавляющем числе случаев (95%) отмечались конструктивная лечебная установка и надежда на улучшение ситуации. На втором месте по значимости были — забота о близких и эмоциональная привязанность к значимому другому (отмечались в 85% и 83% случаев соответственно). Чувство долга и наличие источников поддержки также являлись факторами снижения суицидальной опасности.

Показатель	Средние значения M ± m
Постоянные факторы суицидального риска	0,25 ± 0,07
Переменные факторы суицидального риска	0,92 ± 0,15
Антисуицидогенные факторы	5,9 ± 0,21
Общая оценка суицидального риска	- 4,73 ± 0,29

Результаты обработки данных Шкалы суицидального риска, а также клинического интервью показали весьма низкую суицидальную готовность у обследованных пациенток, даже наоборот, высоко актуализированную витальную направленность мотивационно-волевой сферы.

Свойства личности у больных с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями исследовались с помощью методики «Личностный дифференциал». Анализ результатов показал, что уровень фактора «Оценка» составил $7,53 \pm 0,63$, что свидетельствовало о соответствии самооценки у больных с первично диагностированными злокачественными новообразованиями среднестатистической норме. Испытуемые в целом оценивали себя, как социально привлека-

тельных, осознавали собственные положительные качества; вместе с этим отмечалась легкая неудовлетворенность собой.

Значение фактора «Сила», отражающего уровень уверенности в себе, независимости, склонности рассчитывать на собственные силы в трудных ситуациях, составило $8,69 \pm 0,81$, что также соответствовало средненормативным значениям. Такое значение показателя можно трактовать как готовность исследуемых прилагать волевые усилия, однако уходить от проблем или попытки найти компромисс в трудных ситуациях.

Значение фактора «Активность» в исследованной группе было пониженным и составляло $2,73 \pm 0,82$. Такой уровень показателя свидетельствовал, что испытуемые оценивали себя, скорее, как не очень активных в социальных контактах, склонных, при возможности, к уходу от взаимодействия. Незначительное преобладание экстремизма в структуре личности выражалось в том, что они проявляли коммуникативную активность лишь при достаточно высокой мотивации и в ситуации, вынуждавшей к этому. Таким образом, недостаточная уверенность в своих возможностях приводила к тому, что их коммуникативное поведение нуждалось в стимуляции.

Совладающее со стрессом поведение исследовалось с помощью методики «Стратегии совладания со стрессом» (тест Лазаруса, Lazarus R., Folkman S., 1988). Согласно полученным результатам (таблица 4), пациентки чаще всего использовали копинг-стратегии «бегство-избегание», «поиск социальной поддержки» и «дистанцирование». При этом все средние значения в исследуемой группе находились в коридоре нормативных значений от 40 до 60 баллов. Можно сказать, что тенденция к избеганию и дистанцированию потенциально служила причиной повышения уровня тревоги в актуальном состоянии, поскольку эти стратегии направлены на избегание непосредственного переживания своих чувств и настоящего отношения к происходящему. Например, в процессе клинического интервью часто можно было наблюдать, что пациентки стремились убедить себя в том, что они «спокойно относятся к своему заболеванию», «чувствуют себя иногда так, будто ничего не произошло». При этом отмечались жалобы на нарушения сна и другие признаки психологического напряжения. Не будучи признанными и пережитыми, скрытые аспекты отношения к действительности (страх, обида, протест, несправедливость, гнев) способствовали высокому уровню психологического напряжения, проявлявшегося в ощущении смутной тревоги и неопределенной угрозы, что мы могли наблюдать у пациенток исследуемой группы.

Рациональность мышления и наличие иррациональных установок оценивалось с помощью методики А. Эллиса. Согласно когнитивной теории, в основе эмоциональных нарушений лежит наличие у человека иррациональных типов мышления. Такое мышление включает в себя жесткие, ригидные идеи, убеждения, руководствуясь ко-

торыми, человек не может гибко реагировать на сложные, меняющиеся обстоятельства жизни и испытывает выраженный стресс. Основными видами иррациональных форм мышления являются, согласно А. Эллису, жесткие долженствования в отношении себя, других людей и жизни в целом.

Показатели	M ± m
Конфронтация	45,29±1,16
Дистанцирование	48,61±1,28
Самоконтроль	48,08±1,54
Поиск социальной поддержки	50,31±1,28
Принятие ответственности	46,61±1,21
Бегство-избегание	51,9±1,26
Планирование решения проблемы	44,77±1,42
Положительная переоценка	46,34±1,4

Было выявлено, что в исследованной группе общая рациональность мышления соответствовала умеренному уровню. С высокой частотой выявлялись такие иррациональные типы мышления как катастрофизация, долженствование в отношении себя, долженствование в отношении других, оценочная установка, при этом фрустрационная толерантность была значительно снижена (табл. 6).

Установка долженствования в отношении себя служит источником стресса в случае, когда человеку, в силу высоких требований к себе, необходимо выполнить свои обязательства и одновременно что-либо этому мешает. Установка долженствования в отношении других людей заставляет болезненно относиться к ситуациям, когда люди ведут себя не соответствующим ожиданиям образом. В свою очередь, рациональному мышлению соответствует такое отношение ко многим явлениям своей жизни, которое вместо долженствования, то есть абсолютного требования, содержит предпочтение, желательность событий.

Установкам долженствования часто сопутствует такой иррациональный механизм, как катастрофизация. Когда человек находится под влиянием установки катастрофизации, он оценивает некоторое неприятное событие как нечто неотвратимое, ужасное, что разрушит жизнь раз и навсегда, не основываясь при этом на реальной степени опасности или угрозы. Произошедшее событие и его негативные последствия преувеличиваются и переживаются как неизбежные. Для изменения данной иррациональной установки следует осознанно заменять в своих убеждениях крайне негативную оценку ситуации, не базирующуюся на реальных фактах, и вырабатывать в себе объективный взгляд на ситуацию.

Наличие иррациональных типов мышления создают основу для поддержания выраженного дистресса при переживании обстоятельств жизни и как следствие — снижения фрустрационной толерантности.

Результаты исследования качества жизни. Исследования качества жизни (КЖ) уже вошли в повседневную практику научных исследований в онкологии. Под КЖ понимают удовлетворенность от психосоциальной и других форм деятельности в условиях ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время КЖ, наряду с показателями выживаемости, являются важнейшими критериями эффективности лечения в онкологии.

Нами использовалась общепринятая в онкологических исследованиях методика EORTC-QLQ-C 30, позволившая получить оценку качества жизни по следующим показателям: «физическое функционирование» (степень, в которой физическое состояние ограничивало выполнение физических нагрузок — самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.), «ролевое функционирование» (способность выполнять повседневную ролевую деятельность — работа, хобби), «социальное функционирование» (степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивало социальную активность и общение), «когнитивное функционирование» (субъективная оценка состояния памяти и внимания), «эмоциональное функционирование» (характеристика настроения, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

При обработке результатов опросника было установлено, что показатели КЖ у исследуемых женщин были значительно снижены, в наибольшей степени были снижены показатели общего состояния здоровья и уровня КЖ, эмоционального и ролевого функционирования (табл.8). При этом полученные нами данные, по результатам сравнительного анализа с использованием t-критерия Стьюдента, оказались в целом сопоставимы с данными масштабных международных исследований с участием более 9000 женщин с онкологическими заболеваниями [8], за исключением показателей «общего состояния здоровья и уровня КЖ и «эмоционального функционирования», которые в нашем исследовании оказались достоверно ниже сравнительных данных ($p < 0,05$). Причины этих различий требуют дальнейшего изучения и уточнения, но в качестве одной из возможных стоит предположить тот факт, что в большинстве европейских стран существуют утвержденные стандарты психологической помощи онкобольным, и эта помощь может улучшать их эмоциональное функционирование и, тем самым, повышать показатель общего состояния здоровья и КЖ.

Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,33$, $p < 0,05$) между возрастом пациенток и показателем общего состояния здоровья и уровнем КЖ: у пациенток более старшего возраста отмечались более низкие показатели.

Таблица 6. Иррациональные установки у больных с первично диагностированными злокачественными новообразованиями по методике А. Эллиса

Показатели	Иррациональные установки ярко выражены, %	Средний уровень иррациональных установок, %	Иррациональные установки отсутствуют, %
Катастрофизация	14,5	80,7	4,8
Долженствование в отношении себя	24,2	72,6	3,2
Долженствование в отношении других	6,5	82,3	11,3
Самооценка и рациональность мышления	14,5	69,4	16,1
Фрустрационная толерантность	1,6	79,0	19,6

Таблица 8. Показатели качества жизни опросника EORTC-QLQ-C 30

Показатели	Собственные данные (n = 75) M±m	Сравнительные данные [8] (n = 9028) M±m	t	p
Общее состояние здоровья и уровня качества жизни	51,34±2,43	59,3±0,26	2,78	< 0,05
Физическое функционирование	75,16±1,97	74,7±0,25	0,17	> 0,05
Ролевое функционирование	67,2±2,82	67,1±0,35	0,03	> 0,05
Когнитивное функционирование	71,24±3,02	67,8±0,26	1,20	> 0,05
Эмоциональное функционирование	61,16±3,15	80,9±0,24	7,45	< 0,05
Социальное функционирование	68,55±3,45	72,9±0,32	1,23	> 0,05

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

Интересными оказались результаты, полученные в ходе дисперсионного анализа, показывающие наличие взаимосвязи между показателями опросника КЖ и клинико-психологическими характеристиками исследованных нами пациенток. Так, были получены достоверные отрицательные корреляции практически между всеми показателями опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) и показателями сфер опросника EORTC-QLQ-C 30. Иными словами, чем в большей степени отмечалась выраженность психопатологической симптоматики, тем более низкими оказывались показатели КЖ. Аналогичные взаимосвязи были установлены между большинством показателей интегративного теста тревожности (ИТТ) и КЖ: за исключением параметра «реакции социальной защиты» (СЗ), все остальные показатели ИТТ отрицательно коррелировали со сферами КЖ ($p < 0,05$).

Кроме того, анализ показал наличие связей между показателем выраженности копинг-стратегии «конфронтация» по методике Лазаруса и ролевым функционированием по опроснику КЖ ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а также между показателем выраженности копинг-стратегии «бегство–избегание» и когнитивным ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и эмоциональным ($r = -0,68$, $p < 0,001$) функционированием.

Снижение ролевого функционирования, проявляющееся в ограничениях при выполнении повседневных дел, профессиональных задач и проведении свободного времени, у лиц с высоким уровнем конфронтации является закономерным, в связи с тем, что конфронтационная стратегия преодоления стресса предполагает поведенческую активность, направленную на противостояние возникшим трудностям, а именно осуществление конкретных действий, направленных либо на изменение ситуации, либо на отреагирование негативных эмоций в связи с возникшими трудностями. Так что лица с высоким уровнем конфронтации значительно чаще сталкиваются с ограничениями, чем лица, предпочитающие пассивную приспособительную позицию. При этом рациональность и целенаправленность действий в случае конфронтационного преодоления стресса могут быть недостаточными.

Копинг-стратегия «бегство–избегание», направленная на игнорирование (в том числе и вытеснение) тяжелых переживаний, в том случае, если становится ведущей стратегией совладания, может порождать смутную недифференцированную тревогу, и как следствие, негативно влиять на субъективную оценку пациентами своего когнитивного и эмоционального функционирования,

что было выявлено в результатах оценки качества жизни в исследуемой группе.

Обсуждение результатов. У больных с онкологическими заболеваниями по результатам проведенного исследования выявлялись выраженные психопатологические симптомы, представленные преимущественно тревожным и депрессивным проявлениями, фиксацией на соматических симптомах, вегетативных признаках тревоги, выраженным эмоциональным напряжением. Среди устойчивых личностных тенденций отмечались: низкая стрессоустойчивость, низкая толерантность к дефициту информации, раздражителям, не поддающимся однозначной интерпретации, склонность к соматическому реагированию в стрессовых ситуациях (склонность к соматизации аффекта), склонность к затяжным аффективным реакциям. Многие пациенты отмечали у себя длительно существующие, хронические переживания чувств вины, обиды, недовольства, которые были связаны с актуальной межличностной ситуацией и касались значимых сфер отношений. Пациентам была свойственна неустойчивость самооценки со склонностью к формированию идей недостаточной ценности своей личности, переживания безвыходности и чувства вины.

Отрицательное значение показателя суицидальной готовности было обусловлено преобладанием антисуицидальных факторов, преимущественно таких, как конструктивная лечебная установка, надежда на улучшение ситуации, забота о близких и эмоциональная привязанность к значимым окружающим.

У обследованных отмечалась повышенная чувствительность к нюансам межличностных отношений (в особенности к отвержению), потребность в эмоциональных контактах, удовлетворяющих чувство безопасности, помощи и поддержки, потребность в одобрении, соответствии ожиданиям окружающих в сочетании с тревогой по поводу собственной возможной несостоятельности, ориентация на общепринятые правила.

Однако недостаточная эффективность адаптационных механизмов, наличие иррациональных когнитивных установок, усиливающих стресс, значительно снижали состояние здоровья и уровень качества жизни, в том числе и социальное функционирование.

Таким образом, можно сформулировать следующие задачи психологической помощи пациентам, проходящим лечение по поводу онкологического

заболевания. Первый блок задач связан с наличием психопатологической симптоматики и ряда жалоб на нарушенное психологическое состояние. Главными мишенями являются комплексы проявлений, связанные с тревогой и депрессией. Задачами в данном случае являются: развитие навыков распознавания признаков аффективных реакций и их вегетативных проявлений, дифференциация их от проявлений онкологического заболевания и побочных эффектов лечения, развитие навыков саморегуляции. Второй блок задач касается нарушений адаптации личности пациента к текущей ситуации, в первую очередь, к своему онкологическому диагнозу и аспектам проводимого лечения. Мишенями психотерапевтических интервенций обоснованно могут быть личностные механизмы, поддерживающие адаптационный кризис: нарушение доверия к себе, к своему телу; когнитивные дисфункциональные установки, поддерживающие высокий уровень дистресса; нарушенные аспекты отношения к болезни и лечению, в частности, не соответствие оценок себя и своей болезни реальному положению дел — объективным фактам клинической реальности и врачебных прогнозов. Третий блок задач связан с нарушениями психосоциальной адаптации, а мишенями являются склонность пациентов к социальному дистанцированию, вплоть до изоляции, нарушения коммуникации с различными референтными группами.

Заключение

С психологической точки зрения онкологическое заболевание относится к экстремальным и кризисным ситуациям, так как имеет свойственные данным ситуациям признаки: внезапность возникновения при наличии витальной угрозы, угрозы утраты контроля над ситуацией, стадийность протекания реакций на заболевание, неопределенность будущего, нарушение картины мира. Результатом проведенного онкологического лечения часто становится не только соматическая ремиссия, но также и стойкие неблагоприятные изменения личности, проявляющиеся в повышенной тревожности, мнительности, эмоциональной неустойчивости. Поэтому для улучшения качества жизни и здоровья людей, проходящих лечение по поводу онкологического заболевания, целесообразно рекомендовать им реабилитационные меры не только соматического, но и психологического характера.

Литература

1. Залуцкий И.В., Махнач Л.М., Жуковец А.Г., Шишковская О.А. Влияние психологических и психопатологических особенностей личности онкологических пациентов на их отношение к болезни // *Вопросы онкологии*. — 2010. — Том 56, №5. — С. 687–691.
2. Зотов П.Б. Суицидальное поведение онкологических больных. Отношение врачей // *Суицидология*. — 2011. — № 4. — С. 18–25.
3. Комкова Е.П., Магарилл Ю.А., Кокорина Н.П., Сергеев А.С. Нервно-психические расстройства у онкологических больных // *Сибирский*

- онкологический журнал. — 2009. — № 2. — С. 40–43.
- Дьяченко В.Г., О А.С., Коваленко В.Л. Перспективы изучения качества жизни больных раком молочной железы (обзор литературы) // Дальневосточный медицинский журнал. — 2013. — №3. — С.134–138.
 - Тарабрина Н.В. Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями // Консультативная психология и психотерапия. — 2014. — № 1. — С. 40–63
 - Ciamarella A., Poli P. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment // *Psycho-Oncology*. - 2001. — Vol. 10. — P. 156–165.
 - Cordova M.J., Andrykowski M.A., Redd W.H., Kenady D.E., McGrath P.C., Sloan D.A. Frequency and correlates of posttraumatic-stress disorder-like symptoms after treatment for breast cancer // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. — 1995. — № 6. — P.981–986.
 - Scott N.W., Fayers P.M., Bottomley A. et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual. Brussels, Belgium, EORTC Quality of Life Study Group Publications. — 2008. — 427 p.

Transliterations

- Zaluckii I.V., Mahnach L.M., Zhukovec A.G., Shishkovskaja O.A. Vlijanie psihologičeskikh i psihopatologičeskikh osobennostej lichnosti onkologičeskikh pacientov na ih otnošenije k bolezni [Influence of psychological and psychopathological features of cancer patient personality on their attitudes towards the disease] // *Voprosy onkologii [Problems in oncology]*. — 2010. — T.56. — P. 687–691. (In Russ.)
- Zotov P.B. Suicidal'noe povedenie onkologičeskikh bol'nyh. Otnošenije vrachej. [Suicidal behavior of cancer patients. The ratio of oncologists] // *Suicidologija [Suicidology]*. — 2011. — № 4. — P. 18–25. (In Russ.)
- Komkova E.P., Magarill Ju.A., Kokorina N.P., Sergeev A.S. Nervno-psihicheskie ras-strojstva u onkologičeskikh bol'nyh [Neuropsychic disorders in cancer patients (treatment and rehabilitation aspects)] // *Sibirskij onkologičeskij zhurnal [Siberian oncology journal]*. — 2009. — №2. — P. 40–43. (In Russ.)
- D'jachenko V.G., O A.S., Kovalenko V.L. Perspektivy izučeniya kachestva zhizni bol'nyh rakom molochnoj zhelezy (obzor literatury) [Perspectives of the study of quality of life of patients with breast cancer (review)] // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. — 2013. — №3. — P. 134–138. (In Russ.)
- Tarabrina N.V. Posttravmatičeskij stress u bol'nyh ugrozhajushhimi zhizni (onkologičeskimi) zabolevanijami [Posttraumatic stress among cancer patients] // *Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija*. — 2014. — №1. — P. 40–63. (In Russ.)

Сведения об авторах

Семенова Наталия Владимировна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: nvs@bekhterev.ru

Ляшкова Светлана Владимировна — младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: sl_dok@mail.ru

Лысенко Ирина Сергеевна — младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: neolira@yandex.ru

Чернов Павел Дмитриевич — младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: chernovpsy@gmail.com

Особенности психосоциального функционирования лиц, ухаживающих за больными с деменцией

Сиденкова А.П.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Резюме. Деменция обуславливает нарушение самостоятельности больного и предопределяет необходимость оказания ему помощи со стороны иного лица. Являясь тяжелым психическим расстройством, деменция оказывает многофакторное неблагоприятное влияние на микросоциальное окружение больного. Целью бесповторного исследования 214 лиц, осуществлявших уход за больным с деменцией, явилось изучение их функционирования и определение социальной фрустрированности. Применены психометрический, социометрический, статистический методы исследования, метод социологического интервьюирования. Выявлены высокие показатели социальной фрустрированности у большинства лиц, ухаживающих за больными. Функциональная активность ухаживающих за тяжело больными достоверно ниже, выраженность стресса у этих лиц — выше.

Features of psychosocial functioning of caregivers of patients with dementia

Sidenkova A.

Ural State Medical University, Ekaterinburg

Summary. Dementia causes a violation of the autonomy of the patient and determines the need for assistance from another person. Being a severe mental disorder, dementia has a multifactorial adverse impact on the social environment of the patient. The purpose of the non-repeated studies 214 persons engaging in patient care with dementia has been the study of their functioning and the social definition of their frustration. Applied psychometric, sociometric and statistical research methods, method of sociological interview. The high social indicators of their frustration, the majority of caregivers. Functional activity of caring for seriously ill had significantly lower severity of stress among these individuals is higher.

Одной из наиболее характерных черт глобального старения населения является выраженный рост числа людей 75 лет и старше в общей популяции [2,4]. Процесс старения населения связан с процессом перераспределения доли лиц трудоспособного возраста, увеличивается нагрузка на экономически активное население в связи необходимостью содержать большее по численности население пенсионного возраста, в том числе лиц, страдающих тяжелыми когнитивными расстройствами [6]. Проявляясь выраженным и прогрессирующим нарушением функционирования, когнитивное расстройство детерминирует нарушение самостоятельности больного и предопределяет необходимость оказания ему помощи со стороны иного лица. Значимость проблемы деменций актуализируется количеством лиц, вовлеченных в нее.

«Бремя деменции» изучается в разных аспектах, но все авторы единодушно в определении тяжести нагрузки на лиц, опекающих пациента. Изучение функционирования пожилых лиц с невротическими расстройствами указало на стрессогенность факта наличия в семье больного деменцией, наибольшее стрессовое значение имеют не проявления собственно слабоумия, а нарушения социального функционирования больных и их разрушительное поведение [12]. Исследователями указывается, что огромной проблемой для ухаживающих является осознание катастрофически меняющейся личности больного [8]. Соматические сим-

птомы, выявленные при деменции, дополняют нагрузку на опекающих лиц, усугубляют их фрустрацию и тревогу.

Совокупностью наиболее стрессующих их симптомов и признаков, появившихся у индивидов с деменцией, являются: состояние спутанности (83 %), недержание мочи (72 %), боль (64 %), сниженное настроение (61 %), запор (59 %) и потеря аппетита (57 %), нарушения питания [18]. Психологический и социальный компоненты «бремени деменции» связаны с иными, немедицинскими аспектами болезни за счет психосоциального значения для болеющего и опекающего тяжелого психического недуга. Самостоятельным значением для усиления выраженности психосоциальной нагрузки выступает факт сообщения и раскрытия диагноза «деменции» пациентам и лицам, осуществлявшим уход за ними. После сообщения диагноза у родственников возникают чувства потрясения, гнева и страха, некоторые из них отмечают завершенность неопределенности и улучшение понимания нарушений поведения у больных членов семей [4]. Принятие решения о помещении больного в стационар ряд семей считают большой психологической нагрузкой, факт госпитализации больного многие семьи расценивают как фактор, ведущий к расколу семьи [10,20].

Деменция, сопровождаясь нарушениями поведения, несет в себе мощный отрицательный заряд серьезного психического расстройства, сопровождающегося развитием «стигмы по родству»,

«исключающей полное принятие обществом человека, в чьей семье есть душевнобольной». Факт близкого родства с человеком, страдающим тяжелым психическим расстройством, приводит к «особенно сложному и деликатному положению в случаях, когда родственники не могут отстраниться, так как они одновременно и констатируют стигму и сами ею отмечены» [13]. К возможным последствиям «стигмы по родству» при деменциях относят: невозможность иметь собственный круг общения, нарушения взаимоотношений с окружением, чувство ущемления собственного достоинства. Часть родственников склонны считать, что деменция человека, за которым они ухаживают, ведет к психическим нарушениям у них самих, у части из них временами возникают мысли, что лучше бы их больной родственник умер, а у 10% ухаживающих бывают суицидальные мысли [19].

Уход за людьми с деменцией создает большое количество этических проблем. Лица, опекающие больного, постоянно должны принимать во внимание интересы самого пациента, собственные нужды и целесообразность мер помощи, что невозможно вне учета ценностей, укоренившихся в отношениях между лицами, осуществляющими уход, и их подопечными. Обязанность помогать больному человеку — это размышления на «языке морали: о сострадании, самопожертвовании, долге, эгоизме, чувстве вины, осуждении, предательстве и оставлении больного» [10]. По мнению некоторых исследователей, этические проблемы увеличивают «бремя забот», другие же авторы считают, что уход за больным не всегда является отрицательным опытом, существует возможность развития, если найден в этом смысл [7].

В отечественных и зарубежных исследованиях подтверждено, что лица, осуществляющие уход за больными деменциями, испытывают чрезмерное напряжение, страдают депрессией, переживают длительный психологический дистресс, перегрузки, у них развивается синдром «эмоционального выгорания». Признание качества усилий ухаживающих обладает для них протективным значением и снимает с них часть эмоционального напряжения [3].

Помимо специфических психологических переживаний, опекуны больных деменциями страдают различными соматическими недугами. Выявлены статистически значимые корреляционные связи длительного ухода за дементным больным с высоким уровнем психической дезадаптации и повышенной смертности ухаживающих, уровень нагрузки, связанный с обязанностями по уходу, приводит к снижению иммунного статуса и подверженности вирусным заболеваниям [17].

В процессе ухода за больным происходит непрерывное изменение и приспособление во взаимоотношениях и в роли опекуна, становясь опекуном, человек нередко поднимает трудные личные вопросы относительно долга и ответственности, соответствия предъявляемым требованиям и чувства вины. Типичные поколенческие конфлик-

ты, часто сопровождающие постарение родителей и необходимость перераспределения внутрисемейных ролей, усугубляются в случае тяжело дементирующего процесса одного из них. Установлено, что степень ролевого конфликта служит прогностическим фактором степени напряжения [5]. При сравнении дочерей, живущих с больным родителем и проживающих отдельно, установлено, что первые чаще сообщают об усугублении напряженности в их собственной семье, об ухудшении их супружеской функции, в результате совместного проживания с родителем собственные семьи ухаживающих лиц распадаются [9]. По отдельным наблюдениям, уходом чаще занимается один член семьи, основные опекающие, испытывают гнев по отношению к сибсам, не оказывающим поддержки, либо чувствуют себя покинутыми ими, выбирают избегающее поведение, иногда рвут отношения с сибсами [15]. Появление в семье психически тяжело и длительно больного приводит к «расслоению» семьи на подгруппы, в разной степени вовлеченные во взаимодействие с больным и заботу о нем. Болезнь одного из членов семьи сопровождается нарастанием эмоционального напряжения и физической нагрузкой у отдельных ее членов [1, 11]. Тип реагирования на стресс, совладания с дистрессом с позиций психосоциального подхода к расстройству замыкает «порочный круг» и определяет качество психоэмоциональной атмосферы [16].

Таким образом, медицинское, психосоциальное значение поздних деменций определяется многофакторностью их воздействия на лиц, вовлеченных в круг проблем, обусловленных этими расстройствами. Факт длительного ухода за тяжело больным, наблюдение утраты свойств, ранее присущих близкому человеку, изменения в ролевой структуре семьи, столкнувшейся с грубым нарушением автономии одного из ее членов, финансовые траты — все эти параметры включаются в совокупное понятие «бремени деменции», влияющие которого на ухаживающее лицо реализуются в нарушении психического, соматического, социального функционирования человека, осуществляющего уход за больным деменцией. Системный подход к проблеме поздних деменций обуславливает необходимость учитывать данные последствия деменции на ухаживающее лицо с позиций взаимосвязи этих последствий и детерминированных ими ответных изменений микросоциальных условий, что приводит к изменениям внешнесредовых параметров пациента.

Цель настоящего исследования: изучение функционирования лиц, осуществляющих уход за больными с деменциями.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования явилось 214 человек, осуществлявших уход за пациентами с деменцией. Субъект расценивался, как ухаживающее лицо, если он проводил с пациентом, по меньшей мере, 10 часов в неделю и осуществлял не-

посредственную помощь пациенту или контроль за ним. Средний возраст ухаживающих составил $58,8 \pm 11,9$ лет. Распределение ухаживающих по полу: 165 женщины (78,1%) и 49 мужчин (22,9%). Родственные отношения ухаживающего с пациентом: супруг(а) 73 человек (34,1%), дочь 68 человек (31,8%), сын 4 человека (1,9%), сноха 26 человека (12,1%), брат/сестра 14 человек (6,5%), другие родственники 22 человека (10,3%), отсутствие родственных связей с пациентом 5 человек (2,3%), отец/мать 2 человек (0,9%). Образование ухаживающих: 117 ухаживающих (54,7%) имело высшее образование, неоконченное высшее образование было у 7 человек (3,3%), средне-специальное образование — у 51 человека (23,8%), среднее образование — у 35 человек (16,4%), незаконченное среднее — у 4 человек (1,9%). Социальный статус ухаживающих на момент включения в исследование: занимали руководящую должность или занимались высоко квалифицированным трудом 83 человека (38,8%), трудились на низко квалифицированной работе 25 человек (11,7%), вели домашнее хозяйство 1 человек (0,5%), пенсионеры по возрасту 81 человек (37,8%). Имели определенную группу инвалидности по соматическому или психическому заболеваниям 13 человек (6,1%), не работали 6 человек (2,8%), являлись студентами или учащимися и занимались низко квалифицированным трудом 5 человек (2,3%). Семейное положение ухаживающих при включении в исследование: женат/замужем 136 человек (63,6%), холосты 21 человек (9,8%), вдовы 19 человек (8,9%), разведены 38 человек (17,7%).

Характеристика методов исследования: в настоящем исследовании применены психометрический, социометрический, статистический методы, метод социологического интервьюирования. Применена методика «Уровень социальной фрустрированности», разработанная в лаборатории клинической психологии НИПНИ им. В.М. Бехтерева авторами Л.И. Вассерманом, Б.В. Иовлевым, М.А. Беребиным (2004).

Материал для данного исследования отбирался методом простого бесповторного отбора.

Результаты исследования

В ходе настоящего исследования выделялись и ранжировались различные социальные и психологические факторы, рассматриваемые как потенциальные факторы риска нарушения здоровья ухаживающих, поскольку нарушения личностно-средового взаимодействия, социальные конфликты, несомненно, играют существенную роль в психогенезе пограничных нервно-психических, психосоматических расстройств и саморазрушающего поведения. Решению этой задачи способствовала оценка содержания и выраженности социальной фрустрированности.

Социальная фрустрированность понималась как следствие невозможности реализации личностью ухаживающего человека своих актуальных социальных потребностей. Значимость этих по-

требностей для каждой личности индивидуальна, связана с самосознанием (самооценкой), системой жизненных целей и ценностей, индивидуальными способностями и опытом решения проблемных и кризисных ситуаций.

Социальная фрустрированность, являясь следствием реальной социальной ситуации, носила личностный характер, определяя стрессогенность социальных фрустраторов: неудовлетворенность отношениями в семье и на работе, социально-экономическим статусом, положением в обществе, физическим и психическим здоровьем, работоспособностью и др.

Социальная фрустрированность рассматривалась как специфический комплекс переживаний и отношений личности, возникавший в ответ на действие фрустрирующих факторов, которые имели длительное дестабилизирующее индивидуальное действие, что способствовало формированию напряженности адаптивных механизмов и парциальной дезадаптации (предболезни), либо тотальной психической дезадаптации (болезни).

С методологических позиций, социальная фрустрированность есть сложная по структуре психологическая переменная, определявшаяся уровнем «удовлетворенности — неудовлетворенности» в определенных сферах отношений личности, выделенных экспертами как наиболее гипотетически значимые для любого взрослого, преимущественно трудоспособного человека, жизнедеятельность которого проходит в социуме и данной культуре.

Методика «Уровень социальной фрустрированности» применена для экспресс-психологической диагностики сферы личностно-средовых взаимоотношений, оценки риска стрессогенности социальных факторов-фрустраторов, риска нарушений психической адаптации, направлена на выявление зон наиболее отчетливой социальной фрустрированности у осуществляющих уход за больными. Определялись оценочные параметры нарушений личностно-средового взаимодействия, которые рассматривались как возможные факторы риска психической дезадаптации для членов семей больных с деменциями. Социальная фрустрированность являлась социально детерминированной личностной переменной, относительно стабильной в тех отрезках времени, когда социальное функционирование личности не претерпевает заметных (с точки зрения личности) изменений. Длительное дестабилизирующее действие социально-фрустрирующих факторов формировало напряженность адаптивных механизмов и парциальную дезадаптацию (предболезнь), а при малоэффективной психологической защите и отсутствии социальной поддержки — тотальную психическую дезадаптацию (болезнь).

В настоящем исследовании такой интегральный показатель, как социальная фрустрация, определялся подсчетом «абсолютной» степени выраженности «удовлетворенности — неудовлетворенности» в определенных сферах жизненного функционирования посредством оценки по пяти

основным направлениям или блокам шкал по четыре позиции в каждом:

1. Удовлетворенность взаимоотношениями с родными и близкими (с женой, мужем, родителями, детьми);

2. Удовлетворенность ближайшим социальным окружением (друзьями, коллегами, начальством, противоположным полом);

3. Удовлетворенность своим социальным статусом (сферой профессиональной деятельности, работой в целом);

4. Удовлетворенность социально-экономическим положением (материальным положением, жилищно-бытовыми условиями, проведением свободного времени и отдыха);

5. Удовлетворенность своим здоровьем и работоспособностью (физическим здоровьем, психоэмоциональным состоянием, работоспособностью, своим образом жизни в целом).

Мера удовлетворенности субъективно шкалировалась по 5-балльной системе: 1— полностью удовлетворен, 2— скорее удовлетворен, 3— затруднение в ответе, 4— скорее не удовлетворен, 5— полностью не удовлетворен. Большой балл соответствовал, таким образом, большей неудовлетворенности как по отдельным градациям признаков, так и по шкале в целом.

Каждый испытуемый, заполнивший шкалу «Уровня социальной фрустрированности» характеризовался условным профилем оценок обозначенных сфер отношений, что позволяло определить зоны наибольшей и наименьшей социальной фрустрированности и, тем самым, определить области конфликтных отношений.

Оценка индекса социальной фрустрированности (общей удовлетворенности — неудовлетворенности) — $Q_{сф}$ в настоящем исследовании носила скрининговый характер и определялась по формуле:

$$Q_{сф} = \Sigma \Sigma / M \times N$$

где: M — число опрошенных;

N — среднее арифметическое числа заполненных пунктов шкалы «Уровня социальной фрустрированности» у M опрошенных;

$\Sigma \Sigma$ — сумма баллов всех M опрошенных.

Индекс социальной фрустрированности ($Q_{сф}$) является интегральной оценкой феномена социальной фрустрированности. Согласно рекомендациям авторов методики определения «Уровня социальной фрустрированности», показатели значе-

ние индекса социальной фрустрированности интерпретируются следующим образом:

$Q_{сф} < 1,5$ — определённое полное отсутствие социальной фрустрированности (высокий уровень удовлетворённости);

$1,5 < Q_{сф} < 2,5$ — социальная фрустрированность отчётливо не декларируется («скорее удовлетворён»);

$2,5 < Q_{сф} < 3,5$ — так называемая «зона» неопределённой оценки;

$3,5 < Q_{сф} < 4,5$ — умеренный уровень социальной фрустрированности неудовлетворённости), которую опрошенные считают необходимым отметить;

$4,5 < Q_{сф}$ — определённая и вполне отчётливая высокая социальная фрустрированность («полная неудовлетворённость»).

Анализировались групповые закономерности различных групп ухаживающих, с разными социальными, микросоциальными статусами, различными показателями социальной активности и размером социальных сетей, различными характеристиками аффективного микросоциального коммуникативного стиля, разным уровнем сохранности соматического и психического функционирования.

Среднее значение коэффициента уровня социальной фрустрированности по группе ухаживающих за дементными больными составил $3,77 \pm 0,34$. Средние значения коэффициента социальной фрустрированности у лиц, ухаживающих за пациентами с различной нозологической принадлежностью и степенью выраженности синдрома деменции, представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ коэффициента социальной фрустрированности показал достоверное усиление уровня социальной фрустрированности ухаживающих лиц по мере нарастания выраженности когнитивного снижения. Данная динамика коэффициента социальной фрустрированности присутствовала у ухаживающих за пациентами с различными нозологическими типами деменций. Сравнительный анализ структурного профиля коэффициента социальной фрустрированности ухаживающих лиц при разной степени выраженности когнитивного снижения у их подопечных представлен на рисунке 1.

Графический статистический анализ демонстрирует гетерогенность индивидуальных профилей отдельных структурных слагаемых обобщенного показателя социальной фрустрированности ухаживающих.

Таблица 1. Коэффициент социальной фрустрированности ($Q_{сф}$) лиц, осуществляющих уход за пациентами с деменциями

Деменция	Легкая степень выраженности	Умеренная степень выраженности	Тяжелая степень выраженности	p
Ранний тип болезни Альцгеймера	2,3	3,4	3,9	$P < 0,05$
Поздний тип болезни Альцгеймера	3,4	4,1	4,8	$P < 0,05$
Сосудистая деменция	3,1	3,8	4,3	$P < 0,5$

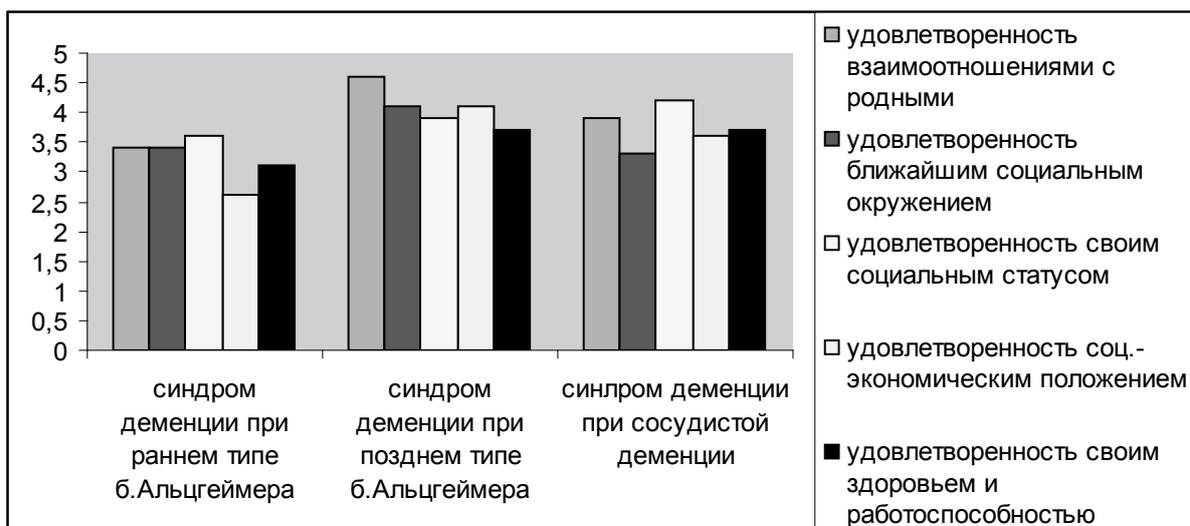


Рис.1. Структурный профиль коэффициента социальной фрустрированности ухаживающих лиц.

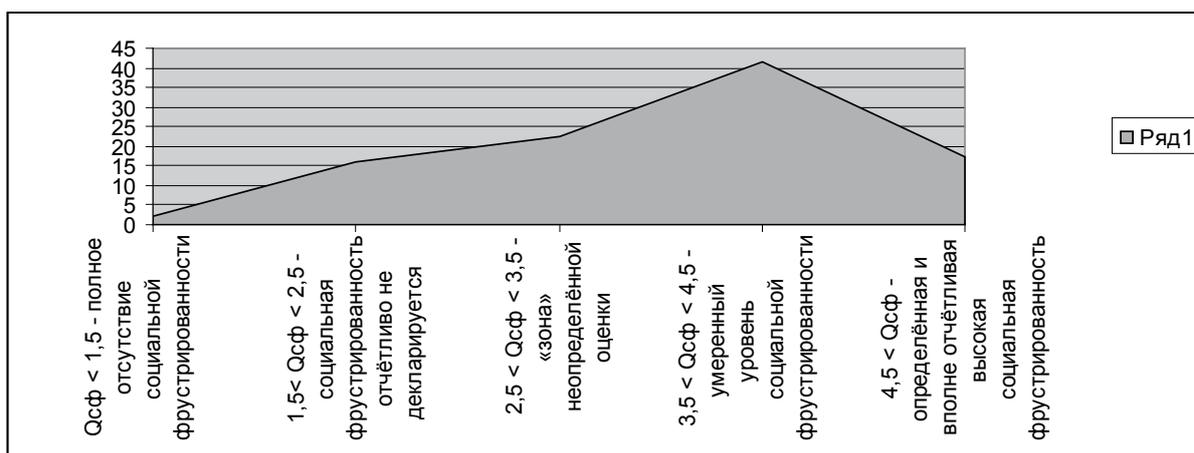


Рис.2. Распределение значений коэффициента социальной фрустрированности ухаживающих лиц.

Наибольшая сохранность и благоприятный уровень социального функционирования с большим субъективным удовлетворением отмечалось в группе ухаживающих за дементными больными при раннем типе болезни Альцгеймера. Эти лица чаще других декларировали достаточный уровень удовлетворенности различными аспектами их жизни: удовлетворенность социально-экономическим положением, своим здоровьем и работоспособностью, социальным статусом, отношениями с больным и иными родственниками, социальной активностью и социальным окружением.

В группе ухаживающих за пациентами с поздним типом альцгеймеровской деменции наиболее болезненной оказалась позиция, характеризовавшая степень собственной удовлетворенности качеством взаимоотношений в семье с родственниками и самим пациентом. Низка удовлетворен-

ность внешним социальным окружением и возможностью реализовать собственную социальную активность вне семьи, низка удовлетворенность социально-экономическим положением и социальным статусом, а также своим здоровьем и работоспособностью.

Наиболее низкие показатели уровня удовлетворенности своим социальным статусом у лиц, ухаживающих за больными с сосудистой деменцией. Их часто не удовлетворяли взаимоотношения в семье, с пациентом, не довольны они были состоянием своего здоровья и уровня работоспособности.

Результаты статистической обработки данных анкетирования ухаживающих с применением методики «Уровень социальной фрустрированности» обнаружили неравномерность распределения респондеров по выраженности общей удовлетворенности, что обозначалось обобщенным коэф-

фициентом социальной фрустрированности, что демонстрирует графическое изображение результатов исследования (Рис.2).

Наибольшую площадь диаграммы заняло поле точек, отражавших значения коэффициента социальной фрустрированности ухаживающих за дементными больными, расположенными в диапазоне $3,5 < Q_c < 4,5$, что соответствует умеренному уровню социальной фрустрированности (неудовлетворенности), которую опрошенные отмечали — 41,6%. Коэффициент социальной фрустрированности расположился в диапазоне $2,5 < Q_c < 3,5$ в «зоне» неопределенной оценки в 22,5% случаев. Полную неудовлетворенность практически всеми оцениваемыми позициями с высоким уровнем социальной фрустрированности и значениями коэффициента социальной фрустрированности более 4,5, выразили 17,5% ухаживающих лиц. Отчетливо не декларировали социальную фрустрированность и были «скорее удовлетворены» обстоятельствами жизни, с показателями коэффициента социальной фрустрированности 1,5-2,5 ухаживающие лица в 16,1% случаев. Полное отсутствие социальной фрустрированности указали 2,3% ухаживающих, их коэффициент социальной фрустрированности составил менее 1,5, что сви-

детельствовало о высоком уровне удовлетворенности разными аспектами жизни.

Таким образом, у подавляющего большинства ухаживающих лиц выявились высокие показатели социальной фрустрированности (59,1%). Достаточный и высокий уровень удовлетворенности отмечен у 18,4% респондентов.

Корреляционный анализ показал прямые тесные статистические связи между тяжестью деменции и снижением функциональной активности ухаживающего ($r=0,758$), уровнем функциональной активности больного и функциональной активностью ухаживающего ($r=0,486$), выраженностью деменции у больного и выраженностью стресса у лица, осуществляющего уход ($r=0,580$).

Выводы

Деменция у одного из членов семьи, являясь тяжелым психическим расстройством, детерминирует многофакторное неблагоприятное влияние на микросоциальное окружение больного. Выявлены высокие показатели социальной фрустрированности у большинства лиц, ухаживающих за больными. Функциональная активность ухаживающих за тяжело больными достоверно ниже, выраженность стресса у этих лиц — выше.

Литература

1. Гантман М.В. Депрессивные и когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера // Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к. м. н. — М. — 2015.
2. Калын Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование) / Автореф. на соиск. уч. ст. д. м. н. — М. — 2001.
3. Burns A., Guthrie E., Marino-Francis F. Brief psychotherapy in Alzheimer's disease. Randomised controlled trial // *British Journal of Psychiatry*. — 2005. — Vol.187. — P. 143-147.
4. Callahan D., Jter Meulen R.H., Topincova E. *A World Growing Old. The Coming Health Care Challenges*. -Washington, DC: Georgetown University Press. — 2015.
5. Campbell S. Is the quality of care in general medical practice improving? Results of a longitudinal observational study. — *British Journal of General Practice*. — 2013. — Vol.53. — P. 298-304.
6. Cayton H. *Autonomy and dependence through the ages of life*. — Oxford University Press. — 2014.
7. Enright R. Time spent caregiving and help received by spouses and adult children of brain-impaired adults // *Gerontologist*. — 2012. — Vol.31. — P. 375-383.
8. Gottlieb B., Thompson L., Bourgeois M. *Innovative Interventions to Reduce Dementia Caregiver Distress: A Clinical Guide*. — New York. — 2016.
9. Harvey K., Burns T., Sedgwick P., Higgitt A., Creed F., Fahy T. Relatives of patients with severe psychotic disorders: factors that influence contact frequency // *British journal of psychiatry*. — 2011. — Vol.178. — P. 248-254.
10. Hope T., Oppenheimer C. Ethics and the psychiatry of old age. In *Psychiatry in the Elderly*, 2nd edn, Jacoby R., Oppenheimer C. (eds).- Oxford University Press. — Oxford. — 1997. — P. 709-735.
11. MacLennan W. Caring for carers // *Age and Ageing*. — 2006. — Vol.27. — P. 651-652.
12. Matson N. Coping, caring and stress: a study of stroke carers and carers of older confused people // *British Journal of Clinical Psychology*. — 1994. — Vol.33. — P. 333-344.
13. McCarthy M., Addington-Hall J., Altmann D. The experience of dying with dementia: a retrospective study // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. — 1997. — Vol.12. — P. 404-409.
14. Qstman M. and Kjellin L. Stigma by association psychological factors in relatives of people with mental illness // *The British Journal of Psychiatry*. — 2012. — Vol.181. — P. 494-498.
15. Parfit D. *Reasons and Persons* // *Health Care and Philosophy*. — 2012. — Vol.4. — P. 153-159.
16. Pratt R., Wilkinson H. A psychosocial model of understanding the experience of receiving a diagnosis of dementia // *Dementia*. — 2003. — Vol.2. — P. 181-191.
17. Schulz R., Beach S.R. Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study // *JAMA*. — 2012. — Vol.282. — P. 2215-221.
18. Schultz R., O'Brien A. T., Bookwala J., et al. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia

Исследования

- caregiving: prevalence, correlates and causes // Gerontologist. — 2015. — Vol. 35. — P. 771–791.*
19. Skaff M., Pearling L. *Caregiving: Role engulfment and the loss of self // Gerontologist. -2012. — Vol. 32. — P. 656-664.*
20. Spruytte N., Van Audenhove C., Lammertyn F. *Predictors of institutionalization of cognitive-impaired elderly cared for by their relatives // International Journal of Geriatric Psychiatry. — 2013. — Vol.16. — P. 1119–1128.*

Transliteration

1. Gantman M.V. *Depressivnyie i kognitivnyie rasstroystva u lits pozhilogo vozrasta, uhazhivayuschih za patsientami s boleznju Altsgeymera//Avtoref. diss.na soisk.uch.st.k.m.n. — M. — 2015.*
2. Kalyin Ya.B. *Psicheskoe zdorove naseleniya pozhilogo i starcheskogo vozrasta (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie) / Avtoref. na soisk.uch.st.d.m.n. — M. — 2001.*

Сведения об авторе

Сиденкова Алена Петровна — д.м.н., доцент, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sidenkovs@mail.ru

Клинико-психопатологические особенности органического расстройства личности в связи с эпилепсией

Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврущик М.В.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрен ряд вопросов, касающихся роли и места органического расстройства личности в клинике эпилепсии. Для более дифференцированного подхода к диагностике органического расстройства личности в связи с эпилепсией предложена его систематика, включающая когнитивные, эмоционально-волевые нарушения и личностные изменения, образующие самостоятельные патохарактерологические образования с преобладанием эксплозивных либо дефензивных черт. Описана специфика указанной симптоматики, определены дифференциально-диагностические признаки. Рассмотрена связь степени выраженности свойственных больным эпилепсией с органическим расстройством личности нарушений со степенью социальной активности.

Ключевые слова: эпилепсия, органическое расстройство личности, дезадаптация

Clinical-psychopathological features of organic personality disorder in connection with epilepsy

Usyukina M.V., Kornilova S.V., Lavruschik M.V.
V.P. Serbskii National Research Center of Psychiatry and narcology, Moscow

Summary. A number of issues concerning the role and place of organic personality disorder in the epilepsy clinic are considered. For a more differentiated approach to the diagnosis of organic personality disorder in connection with epilepsy, his systematics is proposed, including cognitive, emotional-volitional disorders and personality changes that form independent pathoharacological formations with predominance of explosive or defensive traits. A specificity of this symptomatology is described, differential-diagnostic signs are defined. The relationship between the degree of severity of epilepsy inherent in patients with organic personality disorder and the degree of social activity is examined.

Key words: epilepsy, organic personality disorder, disadaptation.

Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний с негативным влиянием на все стороны жизни больного: социальную активность, семейный статус и сферу личных взаимоотношений [14, 15, 16, 10, 9]. По уровню инвалидизации и неблагоприятных социальных последствий, таких как снижение качества жизни, ограничение трудоустройства, стигматизация больных и социальная изоляция, эпилептическая болезнь сопоставима с тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями, сопровождающимися выраженным расстройством функций организма и вызывающими необходимость социальной защиты [13].

Число больных эпилепсией с психическими нарушениями постоянно растет, и в последние годы они выявляются у 75% пациентов. Из них только 6% находятся под наблюдением психиатров, а остальные — неврологов. В 68,5% случаев психические расстройства у больных эпилепсией отмечались в межприступном периоде [3]. К психическим расстройствам, помимо когнитивного снижения и симптомов депрессии, относятся патохарактерологические особенности и поведенческие нарушения [6, 2, 11, 12, 8].

В настоящее время преобладают представления о полифакторной детерминации личностных особенностей больных эпилепсией. Выделяются следующие факторы эпилептического процесса: наследственно-конституциональные и преморбидные особенности; органическое поражение головного мозга; локализация эпилептического очага; влияние лекарственного лечения; психогенные влияния [4]. Ряд исследователей отказывают эпилептической болезни в прямой связи с психопатологическими нарушениями, считая их, по сути, «реактивными наложениями», проявлением «неспецифического» органического поражения головного мозга или «случайно связанными» и «коморбидными» с эпилепсией расстройствами [17].

Все это свидетельствует о неоднозначности научных взглядов на природу личностных особенностей больных эпилепсии и демонстрирует неразработанность множества аспектов данной проблемы, указывая на необходимость дальнейших исследований в этой области. В связи с этим **целью** настоящего исследования является выделение психопатологических и клинико-динамических особенностей органического расстройства личности при эпилепсии.

Материалы и методы обследования

Обследовано 84 больных эпилепсией, в возрасте от 18 до 57 лет, находившихся в ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Основным критерием включения в исследование был нозологический — верифицированный диагноз: «органическое расстройство личности в связи с эпилепсией» (F07.02); обследуемые были лицами мужского пола старше 18 лет.

Для квалификации психических нарушений, их динамики и прогноза применялись клинико-психопатологический и клинико-динамический методы исследования.

Для объективизации и количественной оценки тяжести имеющихся расстройств, а также качественного анализа структуры нарушений использовались краткая шкала оценки психического состояния (Mini-Mental State Examination), клиническая оценочная шкала глобального функционирования (GAF), а также психометрические тесты: Тест Спилбергера, Тест Басса-Дарки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием приложения пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows, включала определение частотности изучаемых признаков (выявление их абсолютных значений и удельного веса показателей), анализ таблиц сопряженности с помощью χ^2 -критерия, различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования были сформированы две группы сопоставимых по возрасту больных эпилепсией: 1-ая группа — *эксплозивный* тип (44 чел., 52%), 2-ая группа — *дефензивный* тип (40 чел., 48%). Данное деление полных патохарактерологических вариантов основывалось на представлении о наличии патобиологически значимых различий личностных расстройств при общности эпилептических патогенетических механизмов их формирования в целом. К *эксплозивному* типу были отнесены такие личностные особенности, как взрывчатость, брутальность, злопамятность, поляриность аффекта, жестокость; к *дефензивному* — вязкость аффекта, медлительность, тяжеловесность, сенситивность, внушаемость, мнительность, нерешительность. Термин «дефензивный» («защитный, пассивно-оборонительный») по своему содержанию противоположен термину «агрессивный». Клинической сутью дефензивности является борьба тягостного чувства неполноценности с ранимым самолюбием, выражающаяся и в нравственно-этических, и в ипохондрических переживаниях» [1].

В большинстве наблюдений длительность заболевания была от 6 до 20 лет (66% и 67,5%). Начало заболевания у большинства обследуемых пришлось на дошкольный и школьный возраст. При

формировании органического расстройства личности при эпилепсии существенную роль играли экзогенно-органические факторы, среди которых ведущим являлось травматическое поражение головного мозга (68% и 45% $\chi^2=4,5$ $P < 0,05$).

Клиническая картина органического расстройства личности в связи с эпилепсией представлена широким спектром психических расстройств.

Эмоционально-волевые расстройства включали нарушения устойчивости эмоциональных реакций в виде накопления и идеаторной переработки негативных переживаний (95,5%, 87,5%), тугоподвижности, вязкости эмоций (86%, 82,5%). Снижение интенсивности эмоциональных проявлений наблюдалось только у подэкспертных *второй* группы (12,5%, $\chi^2=5,8$, $P < 0,05$). Эмоциональные реакции этих больных были маловыразительными, сочетались с пониженным фоном настроения, периодическими нарушениями сна, тревогой и обеспокоенностью своим здоровьем, что может быть связано с присущими им такими личностными чертами, как чувствительность, ранимость, мнительность.

Эмоциональная лабильность со слабодушием также достоверно чаще наблюдалась у больных *второй* группы (65%, $\chi^2=28$, $p < 0,01$), в то время как у больных *первой* группы чаще выявлялась эмоциональная лабильность с эксплозивностью (52%, $\chi^2=9$ $P < 0,01$). При этом у больных *первой* группы на этом фоне наблюдались выраженная эмоциональная напряженность, вспыльчивость, возбудимость, гневливо-злобные реакции с двигательной активностью и агрессивными тенденциями. У больных же *второй* группы выявлялись истощаемость и замедленность психической деятельности, аффективная лабильность, раздражительная слабость. В силу имеющейся у них аффективной вязкости, медлительности, инертности психики они с трудом переключались на другие виды деятельности.

Когнитивные нарушения оказывают большее влияние на качество жизни больных эпилепсией, чем сами эпилептические припадки [18]. Дефицит когнитивного потенциала является одним из основных механизмов развития специфических эпилептических расстройств личности [5].

Когнитивные расстройства были представлены нарушениями **мышления, внимания, памяти**. У большинства обследованных отмечалось обстоятельное (100% и 99%), детализированное (95% и 95%) и вязкое (82% и 68%) мышление, а также снижение уровня обобщений (82% и 70%), трудности абстрагирования (86% и 77,5%), выделение несущественных признаков, неспособность выделить главное от второстепенного (64% — 84% и 62,5% — 70% соответственно). Динамический компонент мышления характеризовался его инертностью, тугоподвижностью (95,5% и 85%). У больных *первой* группы чаще наблюдались ригидность, вязкость мышления с трудностями выделения главного; суждения их часто были примитивны, поверхностны. Больные, застревая на

несущественных деталях, подробно, обстоятельно рассказывали о своей жизни, с трудом переключались на другие темы, при этом становились более раздражительными, настойчиво требовали, чтобы их не перебивали, «выслушали до конца». У 62,5% больных *второй* группы выявлялось замедление темпа психической деятельности, что было достоверно выше, чем у больных *первой* группы (39%, $\chi^2=4,7$ $P<0,01$). Истощаемость и отвлекаемость *внимания* (57% и 90%, 64% и 90%) чаще наблюдались у больных *второй* группы ($\chi^2=6,6$ $P<0,01$), при этом трудности переключения *внимания* были характерны для подэкспертных *первой* группы, что связано с инертностью и тугоподвижностью психических процессов у данных лиц. *Мнестические* расстройства выявлялись у всех больных, несколько чаще у подэкспертных *первой* группы и проявлялись нарушениями способности усваивать, сохранять и воспроизводить новую информацию. Память была снижена как на недавние, так и на отдаленные события, сопровождалась инертностью психических процессов, снижением всех форм познавательной деятельности. Нарушения непосредственной и опосредованной памяти выявлялись у всех подэкспертных, но у больных *первой* группы одинаково часто были нарушены оба компонента, причем чаще наблюдалось снижение непосредственной памяти (91% и 57,5% $\chi^2=12,4$, $p<0,01$), а у больных *второй* группы в основном отмечались нарушения опосредованной памяти.

Для оценки степени тяжести имеющих когнитивных расстройств проводилось исследование когнитивных функций при помощи теста Mini-mental state examination (MMSE). У больных *первой* группы чаще выявлялась *умеренная* (39%) и *выраженная* степень когнитивных нарушений (36%). У лиц с *умеренной* степенью нарушений утрачивались подвижность, пластичность психики, наблюдались трудности вработываемости, сужение объема *внимания*, построение конкретно-ситуационных связей, снижение запоминания, эффективности организации материала по смысловому признаку. У больных с *выраженной* степенью когнитивных нарушений на первый план выступали выраженная инертность психических процессов, снижение всех форм познавательной деятельности, явления олигофазии часто с вычурностью, своеобразным построением фраз, апраксией. Были характерны неспособность к усвоению нового, анализу и конструктивному разрешению ситуаций, выходящих за рамки сложившихся стереотипов. У обследуемых *второй* группы преобладали *легкая* (37,5%) и *умеренная* (40%) степени когнитивных нарушений в виде обстоятельности мышления с замедленностью темпа, снижением способности к усвоению нового, что сочеталось с отвлекаемостью *внимания*, быстрой истощаемостью. Мнестические расстройства включали снижение прочности запоминания и устойчивости памяти.

Когнитивным расстройствам принадлежит одна из основных ролей в нарушении *адаптации*

пациента в обществе, поэтому изучение связи степени выраженности когнитивных нарушений со степенью социальной активности имеет важное значение для диагностики органического психического расстройства. При оценке степени адаптации использовалась клиническая оценочная шкала глобального функционирования (GAF), предназначенная для наиболее общей оценки способности к повседневному функционированию психически больных в разных сферах жизнедеятельности (социальной, трудовой, семейной).

Таблица 1. Оценка степени адаптации

	Эксплозивный тип	Дефензивный тип
Легкая степень дезадаптации 6 (14%) 13 (32,5%)		
социальная	1 (2%)	2 (5%)
трудовая	-	4 (10%)
семейная	-	1 (2,5%)
социальная и трудовая	2 (5%)	1 (2,5%)
социальная и семейная	3 (7%)	5 (12,5%)
все	-	-
Умеренная степень дезадаптации 24 (54,5%) 15(37,5%)		
социальная	1 (2%)	1 (2,5%)
трудовая	-	1 (2,5%)
семейная	2 (4,5%)	2 (5%)
социальная и трудовая	3 (7%)	3 (7,5%)
социальная и семейная	7 (16%)	5 (12,5%)
все	11 (25%)	3 (7,5%)
Выраженная степень дезадаптации 12 (27%) 6 (15%)		
социальная	-	-
трудовая	-	-
семейная	-	-
социальная и трудовая	-	-
социальная и семейная	-	-
все	12 (27%)	6 (15%)
Отсутствует	2 (4,5%)	6 (15%)
Итого	44 (100%)	40 (100%)

Больные эпилепсией с преобладанием *дефензивных* черт в большем проценте случаев имели легкую степень дезадаптации (32,5%), в отличие от более глубокой дезадаптации больных *первой* группы (14%, $\chi^2=4,2$, $p<0,05$). По характеру дезадаптации у лиц с дефензивными чертами, имеющих *легкую* степень дезадаптации, наблюдались лица с нарушением социальной и семейной сфер жизнедеятельности. Почти у всех боль-

ных обеих групп, имеющих легкую степень дезадаптации, не возникало нарушений трудовой деятельности. Были выявлены незначительные затруднения функционирования в виде ограниченной способности контролировать свое поведение в сложных жизненных ситуациях, в том числе в кругу членов семьи, но при этом у них наблюдалась возможность частичной самокоррекции. Выявлялась субъективно ощущаемая нарушенная способность к преодолению до того привычных житейских трудностей, выполнению привычного объема работы, восстановлению сил, повышенная утомляемость, снижение производительности деятельности, особенно требующей интеллектуальных вложений. Больным были свойственны сенситивность, мнительность, неуверенность в себе, сниженная оценка своих возможностей, нерешительность, зависимость от окружающих с фиксацией на своем заболевании, боязнь возникновения приступов в общественных местах. Многие больные этой группы с тревогой относились к своему здоровью, считали, что нуждаются в постоянной медицинской помощи и поддержке близких, старались четко выполнять врачебные рекомендации, чтобы «вылечиться и начать новую жизнь». При этом некоторые лица старались скрывать свою болезнь от работодателей, чтобы не потерять работу и не лишиться социального статуса. Как указывает М.Я. Киссин (2011), такие характеристики глишроидной эпилептической личности, как педантичность, пунктуальность, гиперсоциальность, даже при нарастающих брадипсихических изменениях в психической деятельности дают возможность оставаться этим больным достаточно трудоспособными [7].

Больше половины обследуемых с преобладанием *эксплозивных* личностных черт (54,5%) имели умеренную степень дезадаптации, в отличие от больных второй группы (37,5%). По характеру дезадаптации у больных первой группы с умеренной степенью дезадаптации достоверно преобладали нарушения во всех сферах жизнедеятельности (25%) ($\chi^2=4,6$ $P<0,05$). Отмечались значительные трудности в отношениях, частые конфликты, ссоры со снижением критики к своему поведению, возникали проблемы с трудоустройством, нарушения трудовой дисциплины. При *эксплозивном* типе личностных особенностей в большем проценте случаев были выявлены лица с *выраженной* степенью дезадаптации (27%), в отличие от больных второй группы (15%) ($\chi^2=8,4$ $P=0,003$). У данных больных наблюдались нарушения во всех сферах деятельности, они были не трудоустроены, не могли выполнять необходимые требования к работе, были конфликтными, неуживчивыми, у них была нарушена способность контролировать свое поведение, его коррекция. Это связано с преобладанием у больных первой группы не только стойких когнитивных нарушений, но и достаточно выраженных специфических изменений личности в виде *эксплозивности*, *брутальности*, *несдержанности*, *вспыльчивости*, *возбудимости* с

оппозиционными и протестными формами реагирования. Эмоциональная напряженность, вязкость с фиксацией на негативных переживаниях сочеталась с выраженной аффективной заряженностью с постоянной готовностью к бурным злым реакциям.

Часто конфликты возникали по незначительному поводу, малейшему замечанию с излишней прямолинейностью суждений больных и настаивании на своей позиции с оскорблением окружающих, обвинением их в своих проблемах, нередко приводящих к агрессивным действиям, особенно если высказывания окружающих не соответствовали, противоречили мнению больного о правильности своего поведения. Больные были не согласны с ограничениями, связанными с их заболеванием, зачастую недооценивали свое состояние, нередко отказывались от лечения или требовали назначения только тех препаратов и в тех дозировках, которые они принимали ранее, полагая, что другие лекарства им не помогают. Они стенично, активно отстаивали свою точку зрения, утверждали, что они лучше разбираются в своем состоянии и не нуждаются в постоянном присмотре врачей. На фоне прогрессирования эпилептического процесса у больных отмечалось значительное снижение интеллектуально-мнестических функций, нарастание эмоционально-волевых расстройств, утрачивались подвижность, пластичность психики, приспособляемость. Самоуверенность, эгоцентризм, придиричивость, непримиримость, злопамятность в сочетании со снижением критических и прогностических способностей способствовали формированию однотипным реакцией с назойливостью, упрямством и требованию к неукоснительному выполнению их пожеланий и неспособностью к пониманию эмоционального состояния других людей. Излишняя прямолинейность в суждениях, обостренная нетерпимость к несправедливости с отстаиванием только своих интересов, субъективным пониманием ситуации и ее значимости, часто без учета мнения и эмоционального состояния окружающих приводило к реализации *непосредственно* возникающих побуждений с затруднением коррекции своих действий. Ригидность установок с неприятием моральных принципов и норм поведения приводили к неспособности находить социально приемлемые пути решения межличностных конфликтов.

Для оценки базовых черт личности и свойств темперамента проводилось *психометрическое тестирование* 14 больным эпилепсией с дефензивными и 13 с *эксплозивными* чертами.

Сравнительный анализ данных теста Спилбергера свидетельствует о том, что у больных эпилепсией в целом средние значения личностной и ситуативной тревожности достоверно превышают нормативные. Наиболее высокие показатели ситуативной тревожности выявлены в группе *эксплозивных* больных, а личностной — в группе *дефензивных*. Значения ситуативной тревожно-

Таблица 2. Средние значения шкал теста Спилбергера

Шкала	Эксплоз. тип (Э) n=11	Дефенз. тип (Д) n=10	Норма (Н) n=27	Уровень значимости различий		
				Э/Д	Э/Н	Д/Н
личностная тревожность	47,3±3,3	51,9±2,3	41,0±1,7	-	p=0,07	p<0,001
ситуативная тревожность	54,4±3,4	50,6±3,3	38,7±1,9	-	p<0,001	p<0,01

Таблица 3. Средние значения шкал теста Басса-Дарки

Шкала	Эксплоз. тип(Э)	Дефенз. тип (Д)	Норма (Н)	Уровень значимости различий		
				Э/Д	Э/Н	Д/Н
Физическая агрессия (ФА)	78,5 ± 4,8	53,3 ± 8,7	59,2 ± 4,4	p<0,05	p<0,05	-
Косвенная агрессия (КА)	57,3± 7,8	45,3 ± 4,9	59,0 ± 3,5	-	-	p<0,05
Раздражение (Р)	56,1 ± 6,6	46,2 ± 6,6	47,8 ± 4,4	-	-	-
Негативизм (Н)	69,2 ± 7,4	50,0 ± 9,4	62,3 ± 5,9	-	-	-
Обида (О)	56,8 ± 7,5	53,3 ± 8,0	52,9 ± 4,4	-	-	-
Подозрительность (П)	60,8 ± 8,0	44,2± 5,0	41,5 ± 5,1	-	p<0,05	-
Вербальная агрессия (ВА)	66,3 ± 5,2	45,5± 3,9	50,4 ± 3,5	p<0,01	p<0,05	-
Чувство вины (ЧВ)	69,3 ± 6,9	65,9± 6,4	60,8 ± 4,3	-	-	-
индекс агрессивности (ОИА=ФА+КА+ВА)	67,6± 4,9	48,0 ± 3,8	55,4 ± 2,7	p<0,01	p<0,05	-
Индекс враждебности (ИВ=О+П)	58,9 ± 7,2	48,3 ± 5,7	46,5 ± 4,1	-	-	-

Э—эксплозивные больные, Д—дефензивные больные, Н—норма

сти в группе эксплозивных больных достоверно выше, чем в контрольной группе, а значения личностной тревожности также выше, но на уровне тенденции ($p=0,07$). В группе дефензивных больных достоверно отличаются от контроля шкалы как ситуативной, так и личностной тревожности (табл.2).

Проводилось также психометрическое тестирование, направленное на количественную оценку структуры и степени предрасположенности к различным формам агрессивного и аутоагрессивного поведения.

При анализе структуры агрессивных форм поведения, выполненного с помощью теста Басса-Дарки, значения всех шкал были наиболее высокими в группе эксплозивных больных. Статистически значимые различия при сравнении эксплозивных и дефензивных больных эпилепсией получены по шкалам физической ($p<0,05$) и вербальной ($p<0,01$) агрессии, а также по общему индексу агрессивности ($p<0,01$). При сравнении с группой нормы у эксплозивных больных также была существенно выше шкала подозрительности ($p<0,05$). У дефензивных больных шкалы теста зачастую были ниже, чем в группе нормы, при достоверных различиях по шкале косвенной агрессии ($p<0,05$) (табл. 3).

Заключение

Структура органического расстройства личности в связи с эпилепсией определяется совокупностью когнитивных, эмоционально-волевых нарушений и личностных изменений, образующих самостоятельные патохарактерологические образования с преобладанием эксплозивных либо дефензивных черт. При этом у больных с эксплозивными чертами личности преобладают трудности переключения внимания, вязкость, ригидность, а с дефензивными—истощаемость и отвлекаемость внимания, замедление темпа психической деятельности. Клиническое оформление эмоционально-волевых расстройств в структуре органического расстройства личности в значительной степени задается стержневыми личностными особенностями. Эксплозивные личностные черты представлены эмоциональной напряженностью с фиксацией на негативных переживаниях в сочетании с выраженной аффективной заряженностью. Для больных с дефензивными чертами характерна эмоциональная пассивность со слабушим, склонность к избеганию конфликтов, сниженная оценка своих возможностей.

Клинико-психопатологические особенности, свойственные органическому расстройству лич-

ности, находят различное отражение в дезадаптации больных. Выраженная степень дезадаптации с нарушениями во всех сферах деятельности более характерны для больных с взрывным типом личностных особенностей. Для лиц с дефензивными чертами характерны нарушения социальной и семейной сфер жизнедеятельности в виде ограниченной способности контролировать свое поведение при возможности частичной само-

коррекции, что свидетельствует о преобладании легкой степени дезадаптации.

У больных эпилепсией с взрывными чертами ситуативная тревожность выше личностной, а в группе нормы и в группе дефензивных больных — наоборот. Выявление агрессивности как черты личности показал преобладание физической и вербальной агрессии у больных с взрывными личностными чертами.

Литература

1. Бурно М.Е. Клиническая психотерапия. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Академический Проект. Деловая книга. — 2006. — 90 с.
2. Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение. — СПб.: «ИИЦ ВМА». — 2008. — 392 с.
3. Громов С.А., Липатова Л.В., Якунина О.Н., Киссин М.Я. Комплексная медико-психологическая диагностика и реабилитация больных, страдающих эпилепсией с психическими расстройствами. — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2012. — 7с.
4. Громов С.А., Якунина О.Н. Непсихотические психические расстройства и изменения личности на начальных стадиях эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2015. — Т. 7. — № 2. — С. 18-23.
5. Земляная А.А., Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Динамика когнитивного снижения у больных эпилепсией на протяжении болезни // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — № 9. — Вып. 2. — С. 35-31.
6. Калинин В.В. Психические расстройства при эпилепсии: пособие для врачей. — М.: Печатный город. — 2006. — 27 с.
7. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. — М. ГЭОТАР-Медиа. — 2011. — 256 с.
8. Коцюбинский А.П. Непсихотические расстройства в контексте биопсихосоциальной концепции психических заболеваний // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2014. — №3. — С.3-7.
9. Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Показатели качества жизни у больных эпилепсией пожилого возраста // Клиническая геронтология. — 2011. — Т.17. — № 7-8. — С.15-19
10. Михайлов В.А. Качество, стигматизация и восстановительная терапия больных эпилепсией (клинический и психосоциальный аспект): автореф дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13. — СПб. — 2008. — 52 с.
11. Незнанов Н.Г., Киссин М.Я. Психические расстройства при эпилепсии // Психиатрия: национальное руководство. — М. — 2009. — 651 с.
12. Усюкина М.В., Шахбази Т.А. Непароксизмальные психические расстройства вследствие эпилепсии // Российский психиатрический журнал. — 2012. — №1. — С. 46-51.
13. Attumalil T.V., Sundaram A., Varghese V.O., Vijayakumar K., Kunju P.A. Risk factors of childhood epilepsy in Kerala // Annals of Indian Academy of Neurology. — 2011. — №4. — P. 283-286.
14. Banerjee P.N., Filippi D., Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy // Epilepsy Research. — 2009. — Vol.4. — № 1. — P. 31-45.
15. Canuet L., Ishii R., Iwase M., Ikezawa K., Kurimoto R. et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy // Epilepsy Research. — 2009. — Vol.83. — №1. — P.58-65.
16. Jacoby A., Snape D., Baker G.A. Determinants of quality of life in people with epilepsy // Neurologic Clinic. — 2009. — Vol. 27. — № 4. — P. 843-863.
17. Titlic M., Basic S., Hajnsek S., Lusic I. Comorbidity psychiatric disorders in epilepsy: a review of literature // Bratislavske lekarske listy. — 2009. — Vol. 110. — № 2. — P. 105-109.
18. Whittemore V.H., Winawer M.R., Patel M., Scharfman H.E. Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy // Epilepsia. — 2013. — Vol.54. — №4. — P. 44-60.

Transliteration

1. Burno M.E. Klinicheskaya psikhoterapiya. 2-e izd., pererab. I dop. — M.: Akademicheskii Proekt. Delovaya kniga. — 2006. — 90 s. In Rus.
2. Gromov S.A., Lipatova L.V., Neznanov N.G. Epilepsiya. Reabilitatsiya bol'nykh, lechnie. — SPb.: «IITS VMA». — 2008. — 392 s. In Rus.
3. Gromov S.A., Lipatova L.V., Yakunina O.N., Kisinin M.Ya. Kompleksnaya mediko-psikhologicheskaya diagnostika i reabilitatsiya dol'nykh, stradayushch epilepsiey s psikhicheskimi rasstroystvami. — SPb.: NIPNI im. V.M.Bekhtereva. — 2012. — 7 s. In Rus.
4. Gromov S.A., Yakunina O.N. Nepsikhoticheskie psikhoticheskie rasstroystva i izmeneniya lichnosti na nachal'nykh stadiyakh epilepsii // Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. — 2015. — Т. 7. — № 2. — С. 18-23. In Rus.
5. Zemlyanaya A.A., Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. Dinamika kognitivnogo snizheniya u bol'nykh epilepsiey na protyazhenii bolezni // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. — 2016. — № 9. — Vyp. 2. — С.35-31. In Rus.

6. Kalinin V.V. *Psikhicheskie rasstroystva pri epilepsii: posobie dlya vrachey.* — М.; Pechatnyy gorod. — 2006. — 27 s. In Rus.
7. Kissin M.Ya. *Klinicheskaya tpileptologiya.* — М.: GEOTAR-Media. — 2011. — 256 s. In Rus.
8. Kotsyubinskiy A.P. *Nepsikhoticheskie rasstroystva v kontekste biopsikhosotsial'noy kontseptsii psikhicheskikh zabolevaniy // Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2014. — №3. — S. 3-7. In Rus.
9. Melikyan V.G., Gekht A.B. *Pokazateli kachestva zhizni u bol'nykh epilepsiey pozhilogo vozrasta // Klinicheskaya gerontologiya.* — 2011. — Т. 17. — № 7-8. — S. 15-19. In Rus.
10. Mikhaylov V.A. *Kachestvo, stigmatizatsiya i vosstanovitel'naya terapiya bol'nykh epilepsiey (klinicheskiy i psikhosotsial'nyy aspekt): avtoref. dis....d-ra med.nauk: 14.00.13.* — SPb, — 2008. — 52 s. In Rus.
11. Neznanov N.G., Kissin M.Ya. *Psikhicheskie rasstroystva pri epilepsii // Psikhiiatriya: natsional'noe rukovodstvo.* — М. — 2009. — 651 s. In Rus.
12. Usyukina M.V., Shakhbazi T.A. *Neparoksizmal'nye psikhicheskie rasstroystva vsledstvie epilepsii // Rossiyskiy psikhiiatricheskii zhurnal.* — 2012. — №1. — S. 46-51. In Rus.

Сведения об авторах

Усюкина Марина Валерьевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ. E-mail: marina_gnc@mail.ru

Корнилова Светлана Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ. E-mail: sveta-korn@mail.ru

Лаврущик Марина Вячеславовна — научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ. E-mail: lmv16534@gmail.com

Глазодвигательные реакции как маркер когнитивных нарушений при расстройствах аффективного и тревожного спектра

Шалагинова И.Г.¹, Ваколюк И.А.¹, Янушко М.Г.², Шаманина М.В.², Иванов М.В.²

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград,

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Изучение глазодвигательных реакций (ГДР) у пациентов, страдающих различными психическими расстройствами, дает возможность получить ценную информацию о кортикальных механизмах, связанных с когнитивным функционированием, так же как и представление о базовых стадиях организации моторных навыков в коре головного мозга. В данной работе была произведена оценка функционирования саккадной системы у пациентов с расстройствами аффективного и тревожного спектра. С помощью видеоокулографии было протестировано 70 испытуемых (13 пациентов с рекуррентной депрессией, 10 — биполярным аффективным расстройством, 22 — тревожными расстройствами и 25 — группа контроля). У пациентов с тревожными и аффективными расстройствами выявлено увеличение латентности при программировании рефлекторных просаккад. При этом точность выполнения данной когнитивной задачи нарушена только при аффективной патологии. Дефицит в оперативности выполнения заданий на антисаккадные выявлен ни в одной экспериментальной группе. Число ошибок в тестах на антисаккады и доля мультисаккад выше у пациентов с аффективными расстройствами и сохраняется на нормальном уровне у пациентов с расстройствами тревожного спектра. Обсуждаются возможные нейрофизиологические основы выявленных окуломоторных нарушений.

Ключевые слова: тревожные расстройства, аффективные расстройства, саккады, зрительно-вызванные саккады, антисаккады, когнитивное функционирование

Oculomotor response as cognitive deficit marker in affective and anxiety spectrum disorders

Shalaginova I.G., Vakoulyuk I.A., Yanushko M.G., Shamanina M.V., Ivanov M.V.
Immanuel Kant Baltic Federal University, National medical research centre of psychiatry and neurology N.A. Bekhterev V.M

Summary. Study of oculomotor response (OMR) in patients with various psychiatric disorders gives us a chance to obtain valuable information about cortical mechanisms linked with cognitive functioning as well as about the basic stages of motor skills organization in central nervous system. In our research the functioning of saccadic system in patients with affective and anxiety spectrum disorders has been evaluated. With the help of video-oculography 70 subjects were tested (13-with recurrent depression, 10-with bipolar affective disorder, 22-with anxiety spectrum disorders, 25-control group). Both in patients with affective disorders and anxiety disorders the increase of latency in reflectory prosaccades' programming has been revealed. However, the accuracy of this cognitive task performance has been compromised only in patients with affective disorders. No operational efficiency deficit has been detected in all the studied groups. The mistakes number in antisaccade test and the rate of multisaccades was higher in patients with affective disorders opposite to the normal results of those tests in patients with anxiety spectrum disorders. The possible neurophysiological mechanisms of detected oculomotor disturbances are discussed in the paper.

Key words: anxiety disorders, affective disorders, saccades, antisaccades, visual-induced saccades, cognitive functioning

В настоящее время одним из подходов к изучению расстройств аффективного и тревожного спектра является исследование глазодвигательных реакций (ГДР) у данной популяции пациентов. Интерес к данным исследованиям связан с тем, что показатели ГДР содержат ценную информацию о кортикальных механизмах, связанных с когнитивным функционированием [7], а также дают представление о базовых стадиях организации моторных навыков в коре головного мозга [10].

Современные технологии регистрации ГДР используются как для изучения рефлекторного, так

и произвольного компонентов психомоторной активности, которые могут быть затронуты болезненным процессом [10]. Таким образом, окуломоторные тесты являются важным инструментом для исследования когнитивного и моторного функционирования при расстройствах аффективного и тревожного спектра как на низших (т.н. автоматических), так и на высших (т.н. произвольных, вызванных) уровнях иерархии.

В случае с аффективными расстройствами исследования ГДР могут помочь в определении выраженности психомоторных нарушений, которые часто обнаруживаются у пациентов с расстрой-

ствами депрессивного спектра, а также внести вклад в понимание механизмов регуляции настроения и эмоционально окрашенной информации [2,21]. Наличие у пациентов с депрессией и биполярным расстройством структурных и функциональных нарушений в фронтостриарной сети [19] также позволяет предполагать отклонения в процессе программирования саккад, который во многом зависит от деятельности данных структур мозга [12].

Тревожные расстройства (ТР) сопровождаются нарушениями ГАМК-эргической системы [19] и тот факт, что генерация саккад, в основном, осуществляется корой и верхним бугром четверохолмия, тонус которых находится под контролем ГАМК-эргических сетей, позволяет ожидать отклонения параметров саккад при ТР.

На сегодняшний день сведения о характере окуломоторных нарушений при тревожной и аффективной патологии достаточно противоречивы. Показано, что у пациентов, страдающих некоторыми ТР значительно выше латентный период (ЛП) корректных антисаккад (AS), чем у здоровых испытуемых [11, 17]. Однако, более поздние исследования пациентов с ОКР и социальной фобией показали, что процент ошибок при выполнении заданий на AS у них больше, чем в группе здоровых лиц [3, 18]. Возможно, подобные противоречия связаны с отсутствием методического единообразия в экспериментальных парадигмах. Зачастую при проведении эксперимента используются зрительные задачи, которые отражают не один когнитивный процесс, а несколько, например, обработка эмоциональных стимулов [18]. Таким образом, при оценке движений глаз у пациентов важно использовать задачи, которые относительно просты концептуально.

Потенциальное клиническое применение окуломоторных тестов требует исследований, направленных на выявление профилей глазодвигательных реакций в батареях задач на произвольное и произвольное программирование саккад. При этом важно сохранять методическое единообразие при исследовании саккад у пациентов с разными заболеваниями, а также учитывать возможное влияние принимаемых медикаментов.

Целью данной работы являлось выявление особенностей функционирования саккадной системы у пациентов с тревожной и аффективной патологией и оценка специфики окуломоторных нарушений.

2. Объект и методы

2.1. Объект

В исследовании приняло участие 70 испытуемых. В группу контроля было включено 25 здоровых добровольцев без неврологической и психической патологии с нормативными показателями по тестам личностной и ситуативной тревожности (тест Спилбергера-Ханина) и отсутствием актуального депрессивного состояния по данным шкалы депрессии Гамильтона.

Таблица 1. Структура изучаемой выборки

Группа	n (%)	Средний возраст (M±SD)	Пол (М/Ж)
Рекуррентная депрессия	13 (18,57%)	29,1±5,3	3/10
Биполярное аффективное расстройство	10 (14,28%)	29,3±4,7	4/6
Тревожные расстройства	22 (31,43%)	28,0±6,5	12/10
Контроль	25 (35,71%)	25,8±5,6	10/15

Для достижения поставленных задач были сформированы 3 экспериментальные группы (табл.1): 13 пациентов с депрессивным расстройством (диагноз заболевания по МКБ-10 определялся рубрикой F33.11 — рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени); 10 пациентов с биполярным аффективным расстройством (рубрики F31.6 — текущий эпизод смешанного характера и F31.3 — текущий эпизод легкой или умеренной депрессии); 22 испытуемых с тревожными расстройствами (рубрики F42.0 — обсессивно-компульсивное расстройство — 3 человека; F41.1 — генерализованное тревожное расстройство — 5 человек; F41.9 — тревожное расстройство неуточненное — 14 человек). Диагноз аффективного расстройства (депрессии и биполярного расстройства) был верифицирован врачами-психиатрами отделения биологической терапии психически больных СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева и Психиатрической больницы №2 г. Калининграда. В группу испытуемых с тревожными расстройствами вошли пациенты поликлинического отделения ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница» Калининграда, диагноз тревожного расстройства устанавливался врачом-психотерапевтом. В экспериментальные группы включались пациенты, получающие и не получающие медикаментозную терапию на момент проведения исследования (антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотики).

При формировании экспериментальных и контрольных групп нами не учитывался пол и уровень образования, так как предыдущие исследования свидетельствуют об отсутствии значимого влияния данных факторов на метрики саккадических движений глаз [4].

Дополнительными критериями отбора в экспериментальные и контрольную группы являлись: отсутствие сопутствующих неврологических или психических заболеваний; отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм; нормальное или скорректированное до нормального зрение; воздержание от приема кофеина более 6 часов перед исследованием; воздержание от курения более 1 часа перед исследованием; воздержание от приема алкоголя.

Протокол эксперимента одобрен независимым этическим комитетом СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. До начала тестирования все испытуемые

дали письменное информированное согласие на участие в эксперименте.

2.2. Методики

Регистрацию движений глаз производили по описанной ранее методике видеоокулографии в условиях инфракрасной подсветки [20]. Каждый испытуемый выполнял два теста: на зрительно-вызванные просаккады (VGS) и антисаккады (AS), каждый тест проводился в двух временных схемах — step и gar. Временная схема step предполагает последовательное предъявление центрального стимула (ЦС) и периферического стимула (ПС), схема gar — предъявление ЦС и ПС с интервалом в 200 мс. Для того чтобы исключить привыкание, время предъявления ЦС и ПС на экране меняли псевдослучайным образом в пределах 1000-1300 мс; также меняли и направление появления ПС. В каждой временной схеме каждому испытуемому было предъявлено по 40 ПС и 50 ЦС.

В тесте на VGS испытуемый должен был как можно быстрее переводить взор вслед за перемещающейся точкой. В тесте на AS испытуемому предписывалось перевести взгляд в точку, расположенную в противоположном направлении относительно периферического стимула-мишени (симметрично от центра).

2.3. Анализ результатов

В тестах на VGS определяли следующие показатели: латентный период (ЛП) просаккад (раздельно горизонтальные и вертикальные; в парадигмах step и gar); доля гипометричных саккад, доля гиперметричных саккад, доля мультисаккад.

В тестах на AS определяли: ЛП корректных антисаккад (раздельно горизонтальные и вертикальные; в парадигмах step и gar); доля ошибочных саккад (рефлекторная саккада на ПС); доля гипо-

метричных саккад; доля гиперметричных саккад; доля мультисаккад.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS 21. Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова — Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%). Для оценки влияния диагноза на параметры саккад использовали тест Краскала-Уоллиса (фактор «Диагноз»). Для последующих попарных сравнений (post-hoc анализ) использовали критерий Манна-Уитни. Полученные уровни значимости «р» были скорректированы с использованием методики False discovery rate (FDR).

3. Результаты

Непараметрический дисперсионный анализ выявил значимое влияние фактора «Диагноз» на распределение всех параметров просаккад в тестах на VGS за исключением доли гиперсаккад (Табл.2).

Апостериорный анализ показал, что во всех группах пациентов с психопатологиями показатели ЛП вертикальных и горизонтальных просаккад в парадигме «step» больше, чем в группе контроля (Рис. 1А, 1Б). Учет множественности сравнений методом FDR подтверждает значимость полученных различий.

Также обнаружено значимое увеличение ЛП вертикальных просаккад в парадигме «gar» у пациентов со всеми психопатологиями по сравнению со здоровыми испытуемыми (Рис.1В). ЛП горизонтальных просаккад в парадигме «gar» также увеличен у пациентов с тревожными и аффективными расстройствами по сравнению с группой контроля (рис. 1Г). Однако использование поправки на множественность сравнений подтверждает значимость этих различий только для групп

Таблица 2. Параметры саккад в тестах на VGS

Параметры	Контроль Медиана (нижний и верхний квартили)	Тревога Медиана (нижний и верхний квартили)	Депрессия Медиана (нижний и верхний квартили)	Биполярное р-во Медиана (нижний и верхний квартили)	Статистика теста Краскала-Уоллиса, (Н; р)
ЛП горизонтальных саккад (step)	162 (138,4; 197,6)	225 (190; 385,9)	224 (192; 275)	248 (205; 333,3)	17,1; 0,001**
ЛП горизонтальных саккад (гэп)	132 (104; 181)	244 (140; 366,1)	204 (154; 222)	208 (161,7; 233,3)	11,2; 0,001**
ЛП вертикальных саккад (step)	183 (140; 218)	227,1 (213,4; 406)	282 (227; 345,6)	260 (247; 331,7)	16,4; 0,001**
ЛП вертикальных саккад (гэп)	144 (116,4; 185,5)	216 (190,3; 360,8)	202 (180; 262,8)	224,4 (192; 275)	15,8; 0,001**
Доля гиперсаккад	0,06 (0,03; 0,1)	0,06 (0,01; 0,09)	0,09 (0,03; 0,14)	0,1 (0,09; 0,13)	4,8; 0,188
Доля гипосаккад	0,14 (0,09; 0,22)	0,20 (0,12; 0,32)	0,35 (0,29; 0,46)	0,28 (0,23; 0,40)	19,8; 0,000**
Доля мультисаккад	0 (0; 0,02)	0,01 (0,01; 0,03)	0,04 (0,01; 0,09)	0,04 (0,02; 0,24)	15,1; 0,002**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

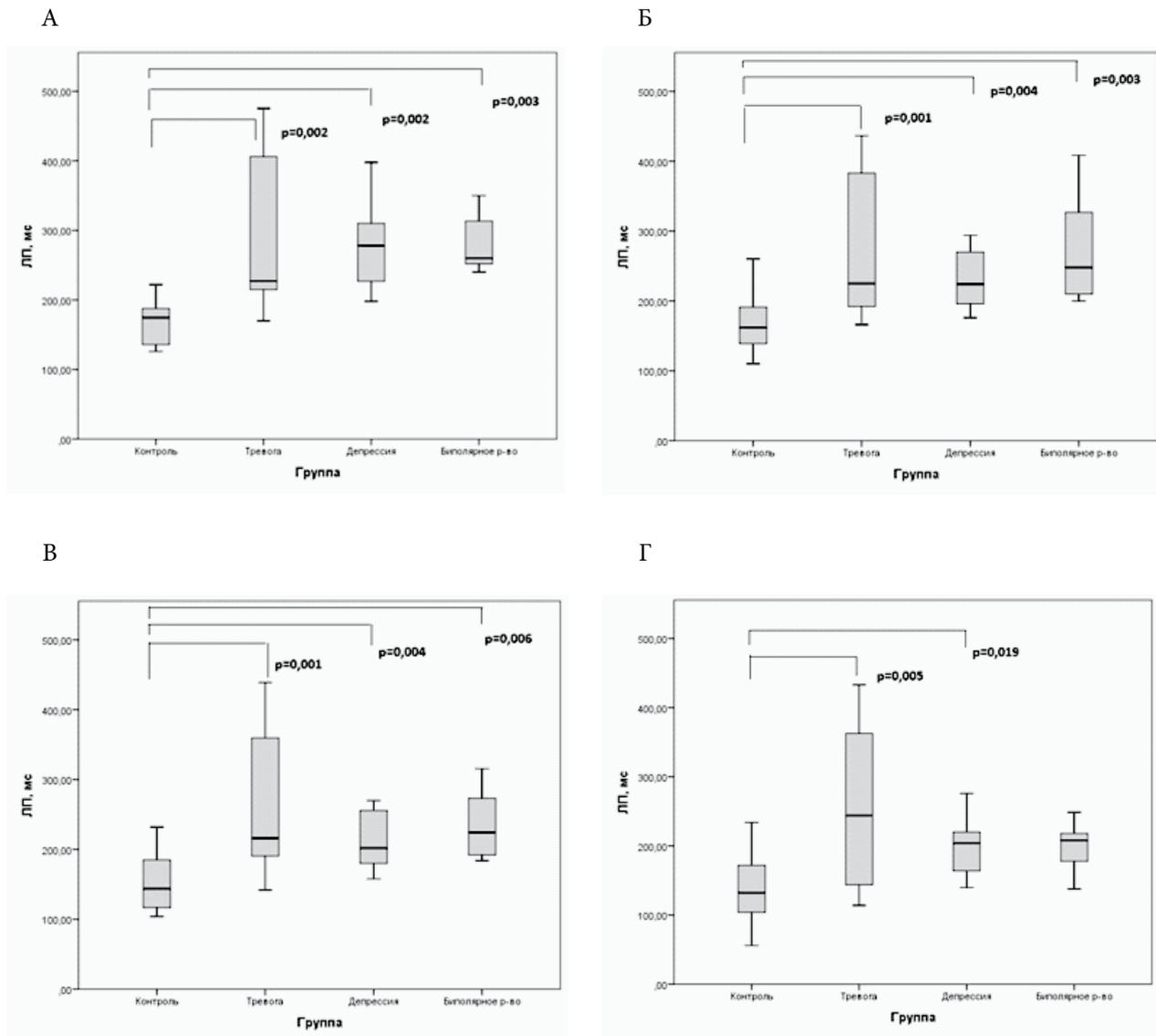


Рис. 1. ЛП вертикальных (А) и горизонтальных (Б) просаккад в парадигме «step»; ЛП вертикальных (В) и горизонтальных (Г) просаккад в парадигме «gap». *Примечание* :здесь и далее: темная горизонтальная линия — медианные значения, залитый прямоугольник — межквартильный размах, «усы» — расстояния до наибольшего и наименьшего значений; «р» — двусторонняя значимость.

«тревога» и «депрессия». Значимых различий ЛП просаккад между группами пациентов с различным диагнозом не обнаружено.

Доля гипометричных и мультисаккад значительно выше, чем в группе контроля только у пациентов с аффективными расстройствами (Рис. 2А, 2Б). При этом, пациенты с депрессией совершают наибольшее количество гипометричных движений глаз и значительно отличаются по данному параметру как от контроля, так и от группы пациентов с тревогой. Пациенты с биполярным расстройством совершают значительно больше мультисаккад в тестах на VGS, чем пациенты с патологической тревогой (Рис. 2Б).

С целью оценки влияния типа принимаемого лечения на параметры движений глаз в тестах на

просаккады нами был проведен непараметрический анализ Краскела-Уоллиса (фактор «Тип лечения»). Тип лечения значимо влияет только на распределение доли гипометричных саккад ($N=12,9$ $p=0,005$). Пациенты, принимающие антидепрессанты совершают значительно больше гипометричных просаккад по сравнению со всеми другими типами лечения и отсутствием лечения. Указанные различия подтверждаются поправкой на множественные сравнения (Рис. 3).

3.2. Антисаккады

Фактор «Диагноз» не влияет на распределение ЛП корректных антисаккад вне зависимости от направления движения глаз и эксперименталь-

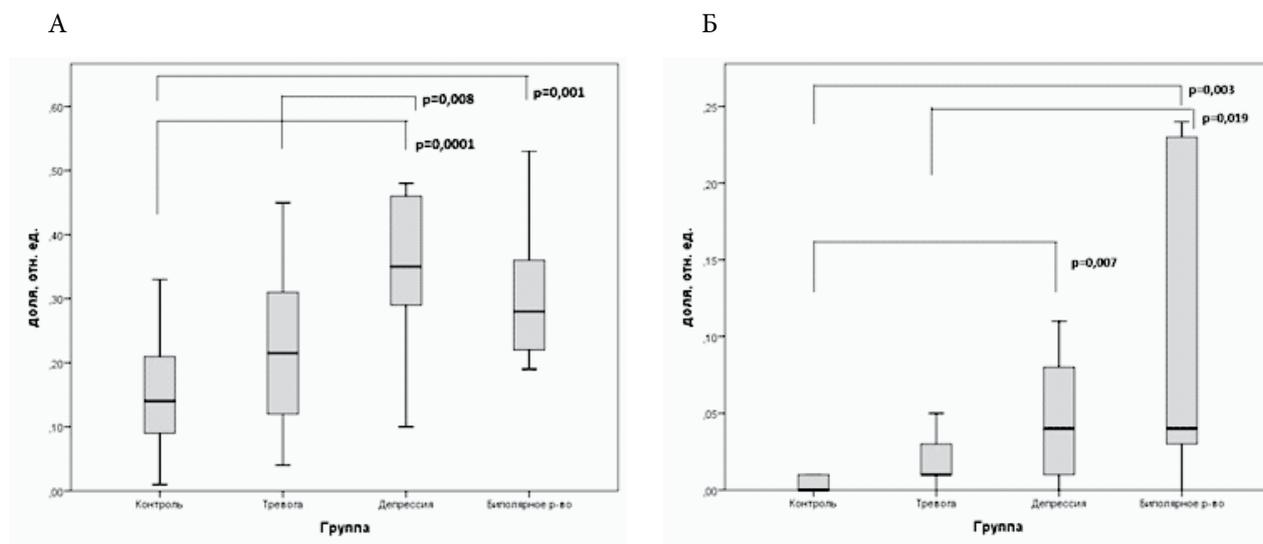


Рис. 2. Доля гипометричных саккад (А) и мультисаккад (Б) в тестах на VGS.

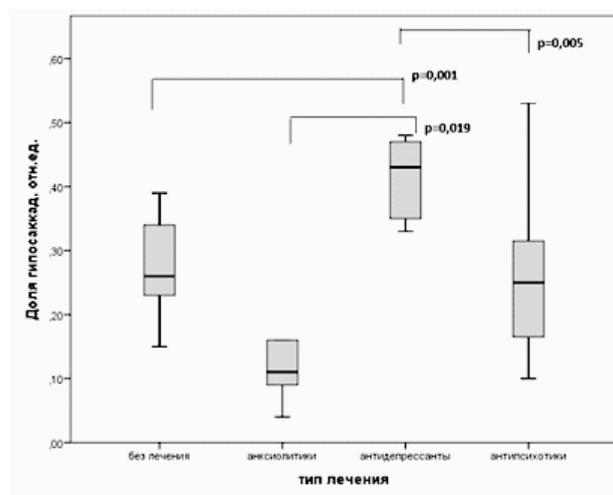


Рис. 3. Доля гипометричных саккад у пациентов с психопатологиями в зависимости от типа медикаментозного лечения.

ной парадигмы. Значимые различия обнаружены для: доли ошибочных саккад (рефлекторные саккады в направлении периферического стимула), доли гипометричных саккад и доли мультисаккад (Табл. 3).

Критерий Манна-Уитни показал, что пациенты с тревожными и аффективными расстройствами совершают значительно больше гипометричных саккад, чем здоровые испытуемые при выполнении тестов на AS. При этом наибольшее количество дисметричных саккад такого типа отмечается у пациентов с депрессией (Рис. 4А).

Также пациенты с аффективными расстройствами совершают значительно больше ошибочных и мультисаккад при выполнении заданий на AS по сравнению со здоровыми испытуемыми. Наибольшее количество таких ошибок наблюдается в

группе пациентов с биполярным расстройством, испытуемые данной группы имеют значимые различия не только по сравнению с контролем, но и с пациентами, страдающими тревожными расстройствами (Рис. 4Б, 4В).

Критерий Краскела-Уоллиса показал, что тип лечения значимо не влияет на распределение параметров антисаккад в группах пациентов с тревожными и аффективными расстройствами.

4. Обсуждение

Временные показатели окуломоторных реакций, в частности, ЛП просаккад, в литературе принято относить к показателям производительности или оперативности, в то время как параметры, свидетельствующие о точности выполнения движений глаз (ошибочные саккады, дисметричные и мультисаккады), относят к показателям результативности или эффективности [1]. Снижение оперативности в тестах на просаккады, наблюдаемое нами у пациентов с тревожными и аффективными расстройствами, возможно, отражает компенсаторное «инвестирование» ресурсов мозга в процессы поддержания результативности на достаточно высоком уровне.

Малочисленные литературные данные о параметрах просаккад у пациентов с тревожными расстройствами контрастируют с нашими данными. Так, Sprengler et al., сравнивая показатели ЛП и точности просаккад у пациентов с ОКР и здоровых испытуемых не обнаружили значимых различий. Авторы делают заключение об интактности основных нейрональных механизмов, задействованных в генерации рефлективных просаккад [14]. Похожие данные в отношении ОКР были получены и другими авторами [9, 11].

Однако в целом исследования свидетельствуют о снижении оперативности в других тестах на внимание у пациентов с ТР (тест Струпа, измере-

Таблица 3. Параметры антисаккад у испытуемых

Параметры	Контроль Медиана (нижний и верхний квар- тили)	Тревога Медиана (нижний и верхний квар- тили)	Депрессия Медиана (нижний и верхний квар- тили)	Биполярное р-во Медиана (нижний и верхний квар- тили)	Статистика теста Краскала-Уоллиса, (H; p)
ЛП горизонтальных саккад (степ)	331 (283,8; 421,4)	340 (282,5; 531,8)	356,7 (283,5; 537,1)	357,5 (278,8; 463)	0,57; 0,90
ЛП горизонтальных саккад (гэп)	287,5 (218,3; 348,3)	308 (240; 470,5)	233,7 (47; 450,0)	387 (342,5; 454,6)	6,09; 0,11
ЛП вертикальных саккад (степ)	360 (274,7; 445,5)	345 (323,3; 556,7)	355 (215,2; 542,5)	463,3 (295; 559,3)	1,4; 0,71
ЛП вертикальных саккад (гэп)	312 (252,5; 411)	350 (274; 532,9)	366 (234,5; 521,3)	408 (294,3; 425,6)	1,84; 0,61
Доля ошибочных саккад	0,29 (0,15; 0,39)	0,31 (0,20; 0,45)	0,57 (0,31; 0,78)	0,56 (0,41; 0,77)	12,92; 0,005**
Доля гиперсаккад	0,06 (0,04; 0,11)	0,11 (0,06; 0,14)	0,09 (0,05; 0,11)	0,08 (0,03; 0,11)	4,42; 0,22
Доля гипосаккад	0,14 (0,11; 0,18)	0,23 (0,18; 0,28)	0,31 (0,25; 0,38)	0,29 (0,24; 0,35)	27,73; 0,000**
Доля мультисаккад	0,01 (0; 0,04)	0,01 (0; 0,05)	0,07 (0,02; 0,09)	0,12 (0,05; 0,15)	15,37; 0,002**

Примечание: *— $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

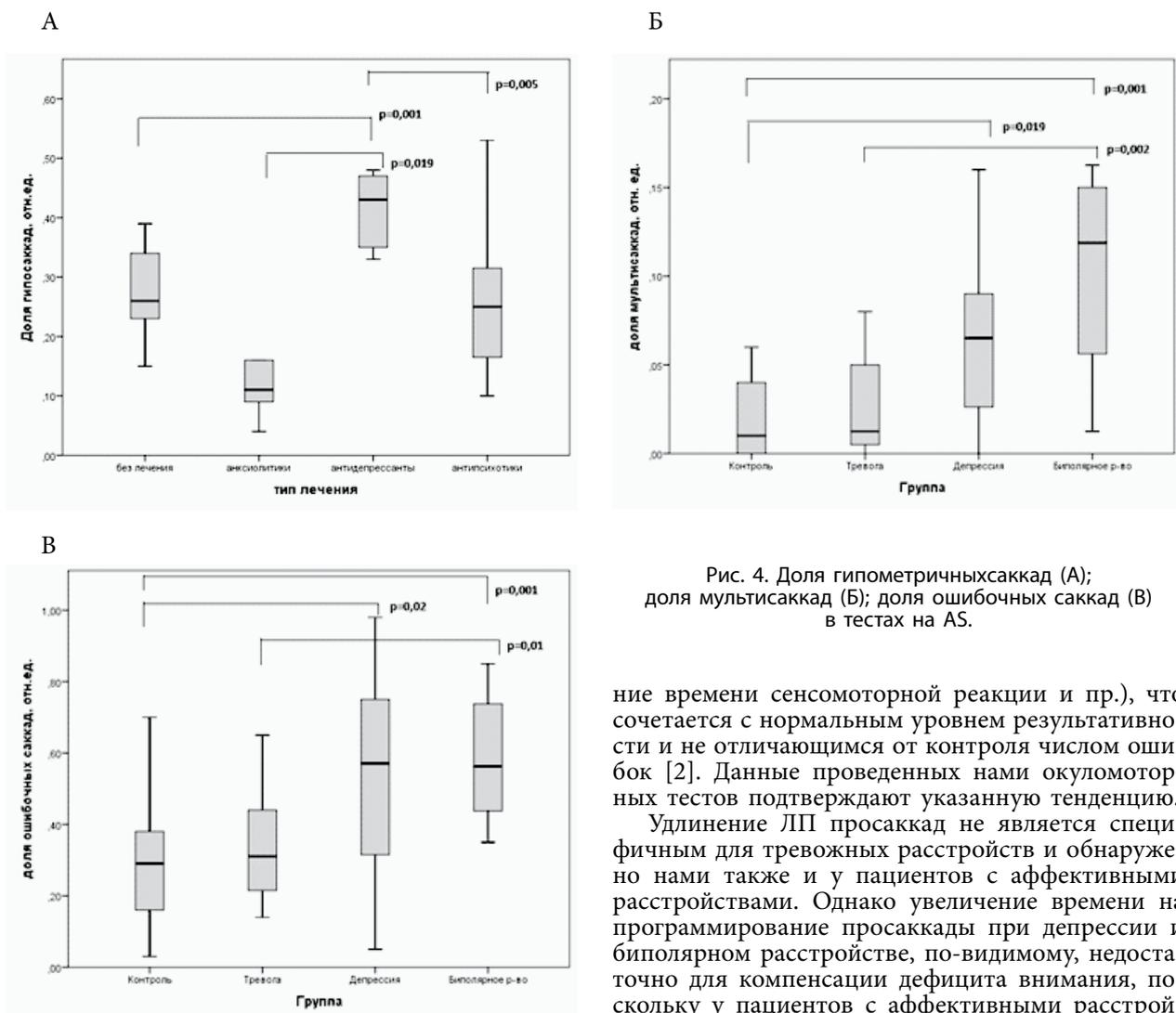


Рис. 4. Доля гипометричных саккад (А); доля мультисаккад (Б); доля ошибочных саккад (В) в тестах на АS.

ние времени сенсомоторной реакции и пр.), что сочетается с нормальным уровнем результативности и не отличающимся от контроля числом ошибок [2]. Данные проведенных нами окуломоторных тестов подтверждают указанную тенденцию.

Удлинение ЛП просаккад не является специфичным для тревожных расстройств и обнаружено нами также и у пациентов с аффективными расстройствами. Однако увеличение времени на программирование просаккады при депрессии и биполярном расстройстве, по-видимому, недостаточно для компенсации дефицита внимания, поскольку у пациентов с аффективными расстрой-

ствами обнаружены значимо большие доли ошибок (гипометрия и мультисаккадность).

Литературные данные в отношении параметров просаккад у пациентов с аффективными расстройствами весьма противоречивы. Так, согласно Harris и соавт., ЛП просаккад у пациентов с психотическими аффективными расстройствами, непсихотической депрессией и здоровых испытуемых значимо не различаются [6]. В то же время, есть сведения о том, что пациенты с депрессией демонстрируют значимо больший, чем в группе контроля, ЛП и число дисметричных просаккад. Пациенты с биполярным расстройством в фазе депрессии также демонстрируют увеличение ЛП просаккад по сравнению с контролем [5].

ЛП просаккады отражает время, затраченное корой головного мозга на обнаружение цели, принятие решения и выработку моторной программы. Основной структурой, вовлеченной в программирование просаккад является глазное поле премоторной коры лобной доли (FEF — frontaleyefield) [14]. Можно предположить, что увеличение ЛП просаккад, наблюдаемое нами у пациентов с тревожными и аффективными расстройствами по сравнению с контрольной группой, свидетельствует о нарушениях в работе FEF, либо (и) об аномальной активности у этих пациентов других областей префронтальной коры, которые в норме не задействованы в генерации просаккад.

У пациентов с различными типами ТР обнаружена сниженная активность кортикальных областей (vmPFC, dmPFC, ACC), что приводит к растормаживанию структур лимбической системы, особенно миндалины [19]. У пациентов с паническим расстройством выявлена большая продолжительность вызванных саккадами потенциалов в FEF по сравнению с контролем, а также увеличенная латентность позитивного компонента вызванных потенциалов в париетальной коре, отражающего подготовку движения глаз [8]. Таким образом, дефицит активации коры и, в частности, релевантных задач на рефлекторные саккады областей FEF и PEF, возможно замедляет скорость реакции при тревожных расстройствах и приводит к удлинению ЛП просаккад.

Для аффективных расстройств общим является снижение активности PFC и увеличение активности в структурах лимбической системы [19]. Однако такие функциональные нарушения не являются патогномичными для депрессии и биполярного расстройства и наблюдаются, как мы отмечали выше, при патологической тревоге и даже при шизофрении. Полученные нами данные об увеличении латентности рефлекторных саккад как при тревожных, так и при аффективных расстройствах подтверждают неспецифичность снижения активности кортикальных структур при данных психических расстройствах.

Нами обнаружено, что точность выполнения тестов на просаккады у пациентов с ТР не отличается от нормы. Такой вывод вполне ожидаем и хорошо согласуется с полученными ранее данными [11, 14, 17]. Однако, согласно нашим данным,

такая высокая эффективность решения задачи достигается за счет снижения оперативности (удлинение ЛП просаккад).

Обнаруженное нами значимое увеличение доли гипометричных и мультисаккаду пациентов с аффективными расстройствами как по сравнению с контролем, так и по сравнению с пациентами, страдающими ТР, согласуется с мнением других исследователей. Так, Sweeney et al обнаружили значимое увеличение количества дисметричных просаккад у пациентов с депрессивным расстройством [15]. Harris et al выявили значимое увеличение доли гипометричных саккад у пациентов с психотической депрессией по сравнению с контролем [6]. При этом гипометрия не наблюдалась у пациентов с депрессивным расстройством без психотического компонента. В нашем исследовании все пациенты не имели психотических симптомов, однако увеличение доли как гипометричных, так и мультисаккад при депрессии по сравнению с контролем оказалось значимым. Причина таких расхождений, возможно, заключается в особенностях выборки испытуемых. Так, пациенты в работе Harris et al не принимали медикаменты до начала исследования, в то время как испытуемые с депрессией в нашей работе принимали антидепрессанты и антипсихотики. Важно отметить, что согласно нашим данным, лечение антидепрессантами значимо увеличивает долю гипометричных просаккад. Возможно, наблюдаемая нами гипометрия у пациентов с депрессией является скорее следствием лечения антидепрессантами, чем признаком специфического дефицита внимания при депрессии.

В то же время значимо больший показатель количества мультисаккад у пациентов с депрессией по сравнению с контролем невозможно объяснить принимаемыми медикаментами, поскольку статистическая обработка не показала значимого влияния фактора «тип лечения» на долю мультисаккад.

В отношении ЛП корректных AS у пациентов с тревогой наши данные хорошо согласуются с результатами Spengler et al, которые не обнаружили значимых различий ЛП AS у пациентов с ОКР и группой контроля [14]. В другой работе [18] показано, что пациенты с социальной фобией при выполнении заданий на антисаккады демонстрируют значимо более высокий процент ошибочных саккад, чем здоровые испытуемые, что противоречит нашим данным. Возможно, трудности с торможением рефлекторных саккад у таких пациентов связаны со значимостью стимулов: в качестве стимульного материала авторы использовали лицевые экспрессии эмоций (позитивные, негативные, нейтральные). Есть исследования, в которых у пациентов с ТР выявлены нарушения процесса обработки эмоциональных стимулов, в частности, стимулов, связанных с угрозой [2]. Так же есть данные об увеличении ЛП антисаккад у пациентов с ПТСР, если в качестве стимулов используются эмоциональные экспрессии [13].

Tien et al не обнаружили различий в ЛП корректных AS у пациентов с биполярным расстрой-

ством по сравнению с контролем, при этом наблюдали значимое увеличение доли ошибок у пациентов по сравнению с нормой [16], что полностью соответствует нашим данным. Схожие данные в отношении биполярного расстройства получены другими исследователями [5], которые, кроме того, показали отсутствие эффекта медикаментозного лечения на параметры движений глаз в тестах на AS, что хорошо согласуется с нашими результатами.

Таким образом, обнаруженное нами отсутствие значимых различий в ЛП корректных AS у пациентов с тревожными и аффективными расстройствами, а также специфичное для аффективных расстройств увеличение доли ошибочных саккад, в целом не противоречит данным литературы при условии использования схожих методологических подходов.

Успешность производства AS отражает два процесса: нисходящее торможение рефлекторной саккады и генерацию произвольной саккады. Нейрофизиологические исследования показали, что во время AS активны фронтальные зрительные поля (FEF), дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC), дополнительные зрительные поля (SEF) [14]. При этом, депрессия и биполярное расстройство ассоциированы со сниженной активацией PFC и OFC [19].

Важными также являются данные о снижении числа функциональных ГАМК-эргических нейронов в DLPFC как депрессивных, так и биполярных пациентов. Данный факт является одной из возможных причин сниженной эффективности выполнения заданий на AS у данной категории пациентов по сравнению со здоровыми и тревожными испытуемыми, поскольку торможение нежелательных рефлекторных саккад в основном регулируется сетью DLPFC-верхнее двухолмие (SC), и тонус SC находится под контролем ГАМК-эргических сетей. Кроме того, обнаруженное при биполярном расстройстве и депрессии снижение толщины DLPFC, по сравнению со здоровыми испытуемыми [19], также является свидетельством активной вовлеченности этой структуры в патогенез аффективных расстройств и одной из возможных причин нарушения ингибирования рефлекторных саккад в тестах на AS.

Кроме ошибочных саккад, показателями эффективности выполнения тестов являются доли дисметричных и мультисаккад. Нами показано, что успешное подавление рефлекторной саккады у пациентов с TP сочетается с большим, по сравне-

нию с контролем, числом гипометричных саккад. Пациенты с аффективными расстройствами также демонстрируют значимое в сравнении с нормой увеличение числа гипометрии и мультисаккад. Причем, мультисаккадность при биполярном расстройстве выражена сильнее, чем при депрессии и значимо выше не только нормальных показателей, но показателей пациентов с тревогой.

К сожалению, в литературе при исследовании эффективности выполнения тестов на AS у пациентов с аффективной и тревожной патологией используются только показатели ошибок в подавлении нежелательных рефлекторных саккад, поэтому сравнить полученные нами данные о дисметрии не представляется возможным.

Обнаруженные нами окуломоторные нарушения при выполнении тестов на AS у пациентов с аффективными расстройствами невозможно объяснить приемом медикаментов, поскольку результаты статистического анализа показали отсутствие значимого влияния фактора «тип лечения» на параметры эффективности выполнения тестов. По-видимому, прием медикаментов не приводит к компенсации имеющихся при депрессии и биполярном расстройстве нарушений в соответствующих структурах мозга, ответственных за ингибирование рефлекторных саккад и программирование амплитуды саккады.

Выводы

1. У пациентов с тревожными расстройствами снижение оперативности при программировании рефлекторных просаккад сочетается с нормальной эффективностью (точностью) выполнения когнитивной задачи.

2. Аффективные расстройства, в отличие от тревожных, связаны не только с увеличением латентности просаккад по сравнению с контролем, но и с большей выраженностью гипометрии и мультисаккадности.

3. У пациентов с аффективными и тревожными расстройствами отсутствует дефицит в оперативности выполнения заданий на антисаккады. При этом число ошибок в подавлении рефлекторной саккады и доля мультисаккад выше у пациентов с аффективными расстройствами и сохраняется на нормальном уровне у пациентов с расстройствами тревожного спектра. Увеличение доли гипометричных антисаккад по сравнению с контролем не является специфическим для какой-либо из исследованных нозологических категорий.

Литература

1. Ansari T.L., Derakshan N. The neural correlates of cognitive effort in anxiety: Effects on processing efficiency // *Biological Psychology*. — 2011. — V.86. — № 3. — P. 337-348.
2. Armstrong T., Olatunji B. O. Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis // *Clinical psychology review*. — 2012. — V.32. — № 8. — P. 704-723.
3. Bar-Haim Y., Lamy D., Pergamin L., Bakermans-Kranenburg M., van IJzendoorn M. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study // *Psychologi-*

- cal Bulletin. — 2007. — V.133. — № 1 — P. 1-24. doi:10.1037/0033-2909.133.1.1.
4. Bonnet C. et al. Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important? // *Clinical Neurophysiology*. — 2013. — V.124. — P. 2216-2229.
 5. Gooding D. C., Basso M. A. The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations // *Brain and cognition*. — 2008. — V.68. — P. 371-390.
 6. Harris M.S. H. et al. Response suppression deficits in treatment-naive first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression // *Psychiatry research*. — 2009. — V.170. — P. 150-156. doi:10.1016/j.psychres.2008.10.031.
 7. Henderson J.M. et al. Predicting cognitive state from eye movements // *PloS one*. — 2013. — V.8. — №.5. — P.64937. doi: 10.1371/journal.pone.0064937.
 8. Jergelová M., Jagla F. Central and peripheral correlates of eye movements in selected mood disorders // *Neuroendocrinology Letters*. — 2010. — V.31. — № 6. — P. 731.
 9. Kloft L. et al. Response selection in prosaccades, antisaccades, and other volitional saccades // *Experimental brain research*. — 2012. — V.222. — № 4. — P.345-353. doi:10.1007/s00221-012-3218-1
 10. Leigh R.J., Zee D.S. *The neurology of eye movements*. — Oxford University Press, USA. — 2015. — V. 90.
 11. Maruff P. et al. Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder // *Psychological medicine*. — 1999. — V.29. — № 6. — P. 1377-1385.
 12. McDowell J.E. et al. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans // *Brain and cognition*. — 2008. — V.68. — №. 3. — P. 255-270. doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.016
 13. Reinhard M. et al. Neuropsychological measurement of inhibitory control in posttraumatic stress disorder: An exploratory antisaccade paradigm // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. — 2017. — P. 1-11. doi:10.1080/13803395.2017.1301389
 14. Spengler D. et al. Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry research*. — 2006. — V. 143. — № 1. — P. 77-88.
 15. Sweeney J.A. et al. Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies // *Biological psychiatry*. — 1998. — V.43. — № 8. — P. 584-594.
 16. Tien A. Y. et al. Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder // *The Journal of nervous and mental disease*. — 1996. — V.184. — № 6. — P. 331-338.
 17. Van der Wee N., Hardeman H., Ramsey N. et al. Saccadic abnormalities in psychotropic-naive obsessive-compulsive disorder without co-morbidity // *Psychological medicine*. — 2006. — V.36. — № 9. — P.1321-1326. doi:10.1017/s0033291706007926.
 18. Wieser M.J., Pauli P., Mühlberger A. Probing the attentional control theory in social anxiety: An emotional saccade task // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. — 2009. — V.9. — № 3. — P.314-322. doi:10.3758/cabn.9.3.314
 19. Zigmond M. J., Coyle J. T., Rowland L. P. (ed.). *Neurobiology of brain disorders: biological basis of neurological and psychiatric disorders*. — Elsevier. — 2015.
 20. Шалагинова И.Г., Ваколюк И.А., Ецина И.Г. Показатели просаккад и антисаккад как потенциальные маркеры тревожных расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. — 2016. — Т. 116. — № 12. — С. 61-67.
 21. Янушко М.Г., Шаманина М.В., Иванов М.В. Понятие когнитивной ремиссии при депрессивных расстройствах // *Психическое здоровье*. — 2017. — Т. 15. — №1 — С. 70-74.

Сведения об авторах

Шалагинова Ирина Геннадьевна — старший преподаватель Института живых систем Балтийского федерального университета им. И. Канта. E-mail: shalaginova_i@mail.ru

Ваколюк Ирина Анатольевна — к.б.н., доцент Института живых систем Балтийского федерального университета им. И. Канта. E-mail: vakoluk@mail.ru

Янушко Мария Григорьевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева. E-mail: yanushko@list.ru

Шаманина Мария Валерьевна — к.м.н., научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: shamaninamv@list.ru

Иванов Михаил Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева. E-mail: profmikhailivanov@gmail.com

Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения

Мазо Г.Э.¹, Кибитов А.О.^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

² ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Резюме. В статье представлены современные данные о коморбидности депрессии и ожирения с точки зрения причинно-следственных связей, общих патофизиологических механизмов формирования и развития, а также влияния одного из коморбидных заболеваний на успешность терапии другого заболевания в рамках поиска путей повышения эффективности терапии депрессии. Показана целесообразность выделения специфического депрессивно-метаболического эндофенотипа, что позволит получить новые знания об этиологии и патогенезе депрессии, а также оптимизировать терапию.

Ключевые слова: депрессия, ожирение, генетика, эпигенетика, антидепрессанты, сертралин

Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity

Mazo G.E.¹, Kibitov A.O.²

¹ V.M. Bekhterev' National research medical center of psychiatry and neurology

² Federal State Institution «National Medical Scientific Center of Psychiatry and Narcology named by V.P. Serbsky» of Health Ministry of Russia, Moscow

Summary. The article presents modern data on the comorbidity of depression and obesity in terms of causation, general pathophysiological mechanisms of formation and development. It presents also the impact of one of the comorbid diseases on the success of the treatment another disease in the search for ways to improve the effectiveness of depression therapy. The expediency of isolation of specific depressive-metabolic endophenotype is shown. It allow to gain new knowledge about etiology and pathogenesis of depression, and to optimize therapy.

Key words: depression, obesity, genetics, epigenetics, antidepressants, sertraline

Ожирение и депрессия — два основных расстройства, стремительный рост которых в течение последних нескольких десятилетий сделал их предметом серьезной озабоченности общественного здравоохранения во всем мире [119, 120].

Депрессия и ожирение отличаются высокой частотой встречаемости и значительным влиянием на общественное здоровье. Оба расстройства независимо вносят значительный вклад в заболеваемость и уровень смертности среди населения.[57].

Избыточный вес (ИМТ — 25-30) и, как следствие, ожирение (ИМТ более 30) — по данным ВОЗ в настоящее время достигли уровня глобальной эпидемии. Это относится, в первую очередь, к высоко-развитым странам. Эпидемиологические исследования показали, что 18% взрослого населения стран, входящих в Организацию Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР), имеют ожирение [88].

По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проведенного в 2013 году с участием 25224 человек (возраст 25–64 года), распространенность ожирения в российской популяции составила 29,7% [15].

Ожирение представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья. Эта проблема в настоящее время обсуждается врачами различных направлений. Изучается связь ожирения с диабетом 2 типа, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, астмой, синдромом поликистозных яичников, раком эндометрия, раком толстой

кишки, эзофагальным рефлюксом, бесплодием и другими широко распространенными медицинскими проблемами [40; 115; 18]. При этом, изменение массы тела не входит в диагностические критерии ни одного из этого множества соматических проблем, сопутствующих ожирению.

Хорошо известно, что ожирение является важным фактором риска огромного количества тяжелых заболеваний и служит причиной сокращения продолжительности жизни. Однако, в основном имеются данные обсервационных когортных наблюдений различного дизайна, которые имеют значительные методологические проблемы, не позволяющие проследить истинную причинную связь и выявить механизмы негативного влияния ожирения [48].

Генетические и эпигенетические механизмы формирования и реализации риска развития ожирения рассматриваются сегодня как инструменты понимания биологии и патофизиологии заболевания с важным эволюционным компонентом, который может объяснять стремительный рост заболеваемости ожирением в современном обществе [95].

Результаты полногеномных исследований (GWAS) ожирения, в частности с использованием ИМТ, соотношения окружности талии и бедер и других измеряемых показателей избыточного веса, обнаружили более 300 значимых сигналов в виде генетических полиморфизмов. Данные GWAS могут использоваться в моделях анализа с помощью mendelian randomization для доказательства существования причинно-следственных связей ожирения с другими тяжелыми соматическими осложнениями — диабетом, заболеваниями

сердечных артерий, некоторыми видами онкологических заболеваний [51].

Депрессия — одна из наиболее частых психиатрических проблем, которая связана со многими соматическими заболеваниями [92; 17; 77]. Одно из основных сомато-вегетативных проявлений депрессии, которое учитывается в диагностическом процессе, — изменение массы тела. Причем, при классических депрессиях, имеющих меланхолическую структуру, типично именно снижение аппетита и быстрое уменьшение массы тела. Но выделяется особый подтип депрессивного расстройства — атипичные депрессии, при которых характерно повышение аппетита, стремление к употреблению высококалорийной пищи и увеличение массы тела [22; 71; 16].

Результаты эпидемиологических исследований, клинических исследований и современных мета-анализов поддерживают наличие связи между депрессией и ожирением, которые часто сосуществуют и коморбидны друг другу в большинстве изученных популяций различной этнической принадлежности. [57]

Актуален вопрос: существует ли между ожирением и другими медицинскими проблемами коморбидная связь, или это сопутствующие заболевания, частая совместная (одновременная у одного индивидуума) регистрация которых в популяции создает иллюзию их взаимовлияния? Действительно, когда вопрос касается диабета 2 типа или сердечно-сосудистых нарушений, то в целом хорошо доказана общность патогенетических механизмов, и уменьшение массы тела существенно снижает риск развития этих заболеваний [19; 113]. В других случаях, зачастую, вопрос взаимовлияния остается открытым, особенно в плане анализа истинных причинно-следственных связей.

Большой систематический обзор, задачей которого был анализ возможностей преодоления барьера в понимании причинно-следственных связей ожирения и коморбидных заболеваний с использованием ряда аналитических подходов с применением генетического анализа (Mendelian randomization) выявил: 1) вероятную и значительную причинную связь между ожирением и заболеваниями костной ткани, рядом онкологических заболеваний, кратдиометаболическими нарушениями (кровяное давление, свободный инсулин, маркеры воспаления и липидный обмен), концентрацией мочевой кислоты, заболеваниями артерий сердца и венозным тромбозом; 2) возможную и более слабую причинную связь с объемом серого вещества мозга, депрессией и распространенными психическими заболеваниями, эзофагальным раком, микроальбуминурией, заболеваниями почек; 3) отсутствие причинно-следственных связей с болезнью Альцгеймера, раком поджелудочной железы, функцией печени [48]. Таким образом, ожирение действительно может быть причиной депрессии, хотя и на достаточном не высоком уровне эффекта причинного фактора.

Известно, что различные варианты соматической коморбидности имеют значительный вклад

в слабый ответ на антидепрессанты, формирование терапевтической резистентности и неудовлетворительный результат терапии пациентов с депрессией. Заболевания с существенной воспалительной компонентой — диабет и ожирение часто связаны с депрессией, возможно через общие патогенетические звенья воспалительных процессов. Повышение эффективности терапии депрессии требует учета общих патогенетических механизмов, подбора адекватной терапии с учетом коморбидности [114; 10].

Разработка новых подходов к терапии депрессии и оценка эффективности антидепрессивной терапии должна учитывать активное влияние метаболических процессов, прежде всего механизмов регуляции аппетита и влияние на функции ЦНС [103; 8; 9; 2].

Ряд исследований показал, что спектр биологических и физиологических систем являются активными участниками как процессов энергетического обмена, так и механизмов контроля и регуляции настроения и формирования эмоционального статуса (IGF-1, NPY, BDNF, грелин, лептин, ССК, GLP-1, AGE, метаболизм глюкозы и микробиота) [67; 4; 2; 11; 12].

Накапливается все больше данных о том, что ожирение и депрессия имеют глубокие внутренние связи и общие механизмы на уровне клинических, нейробиологических, генетических и поведенческих факторов [81; 13].

Предполагается, что здоровое питание может использоваться как элемент терапии депрессии, а несбалансированная диета, как показано в длительных, но ретроспективных по дизайну, исследованиях, напротив, связана с повышением риска развития депрессии. Кроме того, ряд компонентов пищи (кальций, хром, фолаты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины D, B12, цинк, магний и D-серин) могут, как предполагается, использоваться как дополнительные элементы терапии депрессии. Некоторые лекарственные препараты (пиоглитазон, метформин, эксенатид, аторвастатин, грамм-отрицательные антибиотики, которые традиционно используются для лечения метаболических нарушений), демонстрируют определённый потенциал в терапии депрессии, согласно первым рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям [67].

Целью настоящего обзора стал анализ современных данных о коморбидности депрессии и ожирения с точки зрения их связей, в том числе и причинно-следственных, общих патофизиологических механизмов формирования и развития, а также влияния одного из коморбидных заболеваний на успешность терапии другого заболевания в рамках поиска путей повышения эффективности терапии депрессии.

Связь депрессии и ожирения: поиск причинно-следственных связей

Исследования вопроса о связи депрессии и ожирения и возможных причинно-следственных

связей между ними в рамках концепции коморбидности демонстрируют противоречивые результаты. Некоторые исследования отмечают повышенный риск депрессии у людей, страдающих ожирением [58], включая и проспективное исследование, где ожирение коррелировало с повышенным риском развития депрессии в течение последующих 5 лет [97].

Но опубликованы и данные, в которых либо не прослеживается влияния ожирения на риск развития депрессивной симптоматики [49; 33] либо предполагается значимая связь только среди пациентов с тяжелым ожирением [41; 42].

В трех систематических обзорах, основанных на проспективных исследованиях, сообщалось о связях между ожирением и депрессией, но результаты, как оценивают сами авторы, были неоднозначны [24; 45; 80].

В большинстве исследований, включенных в мета-анализ, ожирение оценивалось только по ИМТ (показателя, характеризующего общее распределение жира) без учета окружности талии, характеризующей абдоминальную форму ожирения. Различные подходы при оценке ожирения существенно затрудняют трактовку эпидемиологических исследований, нацеленных на оценку связи депрессии и ожирения. Но, как известно, наиболее неблагоприятная форма ожирения, ведущая к формированию метаболических нарушений, — это абдоминальное ожирение, которое определяется по окружности талии. Именно при оценке взаимовлияния депрессии и абдоминального ожирения в общей популяции связи между этими двумя проблемами прослеживаются более четко [14].

В большинстве исследований для выявления депрессии использовали психометрические шкалы, и лишь некоторые учитывали клинические критерии, необходимые для постановки этого диагноза. Но использование именно клинических критериев было более информативно при оценке риска формирования депрессии у пациентов с ожирением, чем симптоматический подход, который дают психометрические инструменты.

На сегодня хорошо известно по результатам длительных лонгитюдных исследований, что ожирение является фактором риска для развития депрессии и, наоборот, депрессия может быть фактором риска для развития ожирения [57].

Мнение о наличии двусторонней связи между депрессией и ожирением поддерживается многими исследователями. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов с ожирением риск развития депрессии на 37% выше, в то время как у пациентов с депрессией риск формирования в будущем ожирения возрастает на 18% [80]. Доказательная база связи между связью избыточной массы тела и депрессией не так сильна, как для ожирения и депрессии, и это положение справедливо как для мужчин, так и для женщин, и было отмечено во всех представленных мета-анализах.

В проспективном (2 и 4 года наблюдения) исследовании пациентов с депрессией и тревожными расстройствами [55] психопатология обнару-

жила связь с худшими показателями нескольких компонентов метаболического синдрома, прежде всего с объемом талии и уровнем триглицеридов, причем связь была более достоверна не с диагнозом (как статической категорией), а с тяжестью симптомов (чем более выражен симптом, тем сильнее связь с ухудшением метаболического статуса). Эффект был выражен на интервале 2-х летнего наблюдения, но менее значим в 4-х летнем интервале. Обратная связь (влияние метаболических нарушений на симптомы депрессии и тревоги) была гораздо слабее

В систематическом обзоре Jantaratnotai N. [57] авторы сформулировали ряд важных вопросов: 1) может ли ожирение влиять на ответ пациентов с депрессией на антидепрессанты? 2) может ли присутствие депрессии влиять на развитие и исход ожирения? 3) может ли терапия ожирения влиять на исход депрессии? 4) может ли терапия депрессии влиять на исход ожирения? Для изучения проблемы были отобраны исследования, где изучали только пациентов с клинической депрессией и ожирением (ИМТ>30). Оказалось, что наибольший уровень доказательности соответствует связи ожирения и неблагоприятных исходов у пациентов с депрессией. Кроме того, терапия одного из заболеваний улучшает течение второго заболевания. Авторы справедливо полагают, что необходима диагностика второго коморбидного заболевания для улучшения результатов терапии и улучшения общего состояния пациента

Отдельные исследования, анализирующие связь депрессии и ожирения, не дают убедительного ответа на вопрос об их взаимовлиянии. Возможно, конфликтность этих результатов связана с рядом факторов. В первую очередь — демографическая неоднородность изучаемого контингента пациентов. Так известно, что и депрессия, и ожирение — заболевания, которые имеют гендерные и возрастные особенности в распространенности. Именно анализируя эти аспекты, мы пытались найти общие закономерности в их развитии.

Так и депрессия, и ожирение — заболевания, которые чаще выявляются у женщин. И если по существующим данным, депрессия в 2 раза чаще встречается у женщин [61], то с ожирением в течение жизни женщины сталкиваются от 1,5 до 3 раз чаще, чем мужчины [120].

Депрессия и ожирение — заболевания, в развитии которых существуют возрастные пики. До полового созревания распространенность депрессии не имеет гендерных различий [69]. Частота встречаемости депрессии повышается в период полового созревания, как у мужчин, так и у женщин, хотя женщины подвержены данному заболеванию в большей степени. И именно в пубертатном периоде регистрируется высокий риск развития ожирения, и появляются гендерные различия в распространенности. Так, у девочек в подростковом возрасте накапливается большее количество жировой ткани, в большей степени увеличивается вес тела и аппетит, по сравнению с мальчиками [52]. В этом возрасте описано боль-

шое количество факторов, влияющих как на вес и регуляцию аппетита, так и на развитие депрессии. К ним относятся алиментарные, психологические и бурные эндокринные изменения пубертатного периода [28].

Различные подходы при оценке ожирения существенно затрудняют трактовку эпидемиологических исследований, нацеленных на оценку связи депрессии и ожирения.

Механизмы, определяющие коморбидность депрессии и ожирения

1. Общность генетических механизмов депрессии и ожирения

Результаты многочисленных исследований подчеркивают значительный уровень общности патофизиологических механизмов депрессии и ожирения, имеющих близкие или даже общие генетические факторы [81].

И депрессия [87], и ожирение [51] относятся к большому классу болезней наследственного предрасположения мультифакториальной природы с полигенным типом наследования. Для таких заболеваний характерно накопление случаев заболеваний в семье пациента в виде семейной отягощенности и значительный вклад генетических факторов в этиологию и патогенез. В рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза таких заболеваний существует концепция генетического риска — вероятности их развития, обусловленной только генетическими причинами. Каждый индивидум в популяции имеет свой уровень генетического риска, реализация которого в виде манифестации заболевания во многом определяется личностным и социальными доменами биопсихосоциальной модели: структура личности и уровень реакции на стрессоры могут выступать триггерами или модификаторами данного при зачатии уровня генетического риска. В случае предполагаемой генетической коморбидности заболеваний, например, депрессии и ожирения, может иметь место перекрывание уровней генетического риска каждого из заболеваний и их взаимное влияние [17]. Анализ механизмов формирования и реализации генетического риска позволяет глубже понять биологические и патофизиологические механизмы заболевания [95], в том числе и с учетом взаимодействия генома и внешней среды [29].

Фармакогенетический аспект также может быть связан с уровнями генетического риска депрессии и ожирения и обеспечивать высокий уровень варибельности как эффективности терапии, так и спектра и выраженности побочных эффектов препаратов (например, набора веса у пациентов с депрессией на фоне длительной терапии антидепрессантами). Важное место при анализе эффектов терапии отводится фармакоэпигенетике — изучению влияния антидепрессантов на экспрессию генов, в тесном взаимодействии с собственно генетическими факторами, влияющими на терапию ожирения [110] и депрессии [73].

Эпигенетическим факторам отводят существенное место и в качестве механизмов, часто косвенных и связанных со значительными метаболическими сдвигами, провоцирующих манифестацию ожирения [27] и депрессии [44].

Большой современный мета-анализ генетических данных Amare AT и соавт. [21], позволяющих выявить общие генетические домены с эффектом плейотропии для депрессии и кардиометаболических заболеваний, в том числе ожирения выявил 24 таких гена: MTHFR, CACNA1D, CACNB2, GNAS, ADRB1, NCAN, REST, FTO, POMC, BDNF, CREB, ITIH4, LEP, GSK3B, SLC18A1, TLR4, PPP1R1B, APOE, CRY2, HTR1A, ADRA2A, TCF7L2, MTNR1B и IGF1. Последующий анализ функциональных биохимических путей (pathway analysis) позволил выявить наиболее важные патофизиологические каскады, имеющие общие генетические детерминанты и обеспечивающие общие механизмы формирования риска развития депрессии и кардиометаболических нарушений: 1) система кортикотропин-релизинг гормона (КРГ); 2) система вторичных мессенджеров с участием цАМФ и G-белков; 3) система ориентации направления роста аксонов; 4) серотониновая и дофаминовая нейромедиация; 5) система обратной связи дофамин- DARPP32 внутри системы вторичных мессенджеров, включающей цАМФ; 6) система циркадианных ритмов; 7) система лептина. С учетом хорошо известного факта о том, что ожирение связано причинно-следственными связями с большинством кардио-метаболических нарушений и само является таковым, указанные результаты представляют собой ценный материал для дальнейших поисков общих механизмов этиологии и патогенеза депрессии и ожирения, базирующийся на адекватных генетических данных.

2. Общность патофизиологических механизмов, определяющих связь депрессии и ожирения

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

Связь депрессии и ожирения может определяться гормональным статусом, в первую очередь функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН)-оси. Длительная активация ГН-оси лежит в основе развития депрессивной симптоматики и является объектом изучения при анализе патофизиологических механизмов формирования депрессии [46; 5] и механизмов развития терапевтической резистентности [10].

Кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) участвует в стрессовом ответе организма и косвенно стимулирует высвобождение глюкокортикоидов. Исследования на животных показывают, что чрезмерная экспрессия КРГ приводит к увеличению потребления продуктов питания и увеличивает вес [29]. Действие КРГ связано с развитием депрессивного расстройства, так как гиперактивность ГН-оси, часто наблюдаемая у пациентов с депрессией, сопровождается повышенной секрецией КРГ [53]. Депрессия нередко сопровождается

повышенным числом КРГ секретирующих нейронов в лимбической системе, а также сниженным числом связывающих участков во фронтальной коре, что может являться компенсаторным механизмом. Гиперсекреция КРГ представляется маркером депрессии и возможно опосредует несколько депрессивных симптомов: нарушение аппетита, нарушения сна, снижение либидо и психомоторная неустойчивость [23].

Глюкокортикоиды, такие как кортизол, являющиеся стероидными гормонами коры надпочечников, участвуют в реакции на стресс. хроническое воздействие глюкокортикоидов оказывает не только нейротоксическое действие, но и повышает риск развития абдоминального ожирения, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [30]. В экспериментах на животных показано, что экзогенное введение глюкокортикоидов приводит к метаболическим изменениям типичным для ожирения [29]. Повышение уровня кортизола влечет уменьшение секреции гормона роста. Кортизол является катаболическим, а гормон роста анаболическим, т.е. снижение уровня последнего приводит к накоплению жира, потере мышечной массы, снижению скорости обмена веществ и повышает аппетит, результатом чего формируется ожирение [106].

В ряде исследований было выявлено увеличение базального и 24ч кортизола и АКТГ с возрастом [78]. Таким образом, связанное с возрастом увеличение кортизола способствует центральному ожирению [118] и может быть причиной большей уязвимости к формированию ожирения в старших возрастных группах.

Гиперфункцию ГГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемию можно рассматривать как связывающее патогенетическое звено депрессии и ожирения. Но именно в этом случае мы сталкиваемся с противоречием. Известно, что гиперкортизолемия наиболее характерна при депрессивном нарушении меланхолического подтипа [98], где снижение аппетита и быстрое снижение массы тела рассматривается как один из значимых симптомов. С другой стороны, при атипичной депрессии, сопровождающейся повышением аппетита и массы тела, регистрируется гипофункция ГГН-оси, и, соответственно, гипокортизолемия и снижение уровня КРГ [94].

Этот факт указывает на то, что, вероятно, ожидать присутствия простых линейных связей в сложном комплексе общих патогенетических механизмов депрессии и ожирения не приходится. В развитии обоих заболеваний задействованы множественные механизмы, в том числе, и нейроэндокринные, которые тесно связаны между собой.

Гипоталамо-гипофизарно-половая ось

Так, одним из них можно считать нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-половой (ГПП) оси. Известно, что изменение уровня половых гормонов регулирует чувствительность нейромедиаторных систем, влияющих

на настроение [108; 1]. Например, отношение тестостерон/эстрадиол отрицательно связано с психопатологией в целом и, в частности, с депрессией, и более высокий уровень тестостерона по отношению к эстрадиолу связан с меньшей выраженностью депрессивного расстройства [111].

У мужчин уровень тестостерона обратно пропорционален тяжести депрессии, т.е. более низкий уровень коррелирует с более тяжелой депрессией [36]. У мужчин с гипогонадизмом регистрируется более высокий риск формирования ожирения [14].

Половые гормоны (в том числе тестостерон и эстрадиол) оказывают воздействие на колебания веса тела. Выделяют специфические формы ожирения, сопряженные с возрастным гипогонадизмом. Так же как и менопаузальные депрессии [74; 7], в научной литературе описаны менопаузальное ожирение и менопаузальный метаболический синдром. Эти состояния регистрируются 35–49% женщин в постменопаузе [104]. Менопаузальный метаболический синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 месяцев) и развитием абдоминального ожирения после наступления менопаузы. Абдоминальное ожирение и дефицит половых гормонов способствуют увеличению содержания свободных андрогенов в кровотоке, которые сами могут вызывать метаболические нарушения и «андроидное» распределение жира [123].

Существуют убедительные эпидемиологические доказательства того, что низкий уровень тестостерона является независимым фактором риска развития ожирения у мужчин [112]. В исследовании TROMSO (1548 мужчин в возрасте 25–84 лет) была обнаружена обратная корреляция с поправкой на возраст между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона ($r = -0,34$; $p < 0,001$), причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [85].

Таким образом, роль половых стероидов в патофизиологических механизмах формирования депрессии и ожирения не вызывает сомнений, что ставит вопросы о потенциальной возможности применения гормонозаместительной терапии для профилактики этих заболеваний.

Пептидные гормоны

В настоящее время в изучении связи депрессии и ожирения важная роль отводится пептидным гормонам, в частности, лептину [12]. Лептин, синтезируемый преимущественно жировой тканью, хорошо известен как один из регуляторов пищевого поведения и изменения массы тела [70] — симптома, который широко представлен в клинической структуре депрессии. Различные отклонения уровня лептина могут быть ответственными за связанное с депрессией изменение веса. При этом интересно, что уровень лептина у пациентов с депрессией зависит от ее подтипа. У людей, страдающих депрессией и имеющих нормаль-

ный ИМТ, наблюдается сниженный уровень лептина по сравнению со здоровой группой контроля [64]. Тогда как Gecici O. et al., (2005) выявили, что лица с атипичной депрессией (характеризующейся гиперфагией, увеличением веса, повышенной сонливостью) имели более высокие уровни лептина в сыворотке крови, чем здоровые [50].

У Db/db мышей с дефектом «длинной» формы лептинового рецептора и повышенным уровнем циркулирующего лептина также было отмечено депрессивно-тревожное поведение [105]. При этом у мышей с низкими уровнями лептина введение последнего приводило к исчезновению депрессивных симптомов и повышению нейрональной активности в гиппокампе. В то же время введение лептина у мышей с искусственно вызванным ожирением не оказывало эффекта на депрессивное поведение и функцию гиппокампа [122]. Это дает возможность предположить, что связующим звеном между ожирением и депрессией может быть лептинорезистентность, определяющая, возможно, специфический эндотип атипичной депрессии [16].

Хорошо известно, что центральная серотонинергическая нейромедиаторная система активно вовлечена и в регуляцию аппетита и насыщения, а также и в формирование настроения. Важное значение имеют эндогенные пептидные гормоны, в частности лептин, который в свою очередь активно регулируется в рамках стрессорного ответа и обладает антидепрессивным эффектом. При этом и при ожирении, и при депрессии выявляются высокие уровни циркулирующего лептина и состояние лептинорезистентности. Вероятно, поиск новых фармакологических средств для терапии и депрессии, и ожирения может быть связан с лептином и механизмами лептинорезистентности [54].

Таким образом, при оценке возможных эндокринных факторов, определяющих связь депрессии и ожирения, очевидна необходимость комплексной оценки с учетом их взаимовлияния.

Факторы внешней среды, влияющие на коморбидность депрессии и ожирения

Ожирение и депрессивное расстройство имеют ряд общих факторов риска, которые способствуют реализации генетической предрасположенности и манифесту этих заболеваний. Хронический психосоциальный стресс считается одним из важнейших триггеров эпизодов депрессии и связан с увеличением веса и последующим развитием ожирения [65; 56].

Один из факторов, оказывающих существенное влияние на риск развития этих заболеваний, — травма детского возраста. Физическое, эмоциональное или сексуальное насилие в раннем возрасте — один из наиболее важных средовых факторов для манифеста депрессии в подростковом и взрослом периодах [32]. В последнее время все чаще появляются данные, показывающие, что эти травматические переживания имеют также значительное влияние на метаболическое здоровье и повышает риск развития ожирения,

СД2 и метаболического синдрома в зрелом возрасте [82;83].

Несбалансированная диета с преобладанием высококалорийных продуктов и отсутствие физических упражнений являются основой увеличения веса, но новые данные также подчеркнули возможную роль в формировании депрессии [76; 100]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности неблагоприятных социально-экономических ситуаций, включая нищету, социальную изоляцию, отсутствие поддержки и низкий уровень образования, как у пациентов с ожирением, так и расстройствами настроения [101].

Ожирение и психопатологическая структура депрессии

Немаловажным фактором, определяющим конфликтность выводов о связи депрессии и ожирения, может быть и то, что в большинстве исследований анализировались пациенты с депрессивным расстройством без учета клинической вариативности этого заболевания. Ведь как снижение массы тела, так и ее повышение может быть одним из проявлений депрессивного статуса. Наиболее часто ожирение регистрируется у пациентов с атипичной депрессией [116], в то время, как при меланхолической депрессии распространенность ожирения сравнима с общей популяцией [34; 66].

Когортные исследования, проведенные в последние годы, показали, что повышенный риск формирования ожирения имеется в большей степени у пациентов с атипичной депрессией [68]. Можно предположить, что повышенный риск развития ожирения у пациентов с атипичной депрессией является результатом увеличения потребления пищи и отсутствием физических нагрузок. Однако, риск развития ожирения у пациентов, перенесших эпизод атипичной депрессии, сохраняется и после достижения ремиссии, когда клинические симптомы депрессии, способствующие набору веса, уже разрешены. Кроме того, имеющиеся данные, что у пациентов с ожирением при формировании депрессивного расстройства преобладают атипичная структура, дают возможность предположить, что связь между этими двумя расстройствами обусловлена не только поведенческими факторами [81].

Взаимосвязи между депрессией и ожирением часто описываются как конвергентные и двусторонние. Предпринимаются попытки описания специфических подтипов депрессии, которые характеризуются большей частотой встречаемости ожирения и метаболических проблем, однако решение подобной задачи осложняется крайней гетерогенностью фенотипических проявлений и патофизиологических механизмов и ожирения, и депрессии. В то же время с позиций трансозологического подхода и концепции Research Domain Criteria Project (RDoC) существование специфического «аффективно-метаболического «синдрома» вполне вероятно [81]. Очевидно, что поиск

и самого синдрома, и пациентов с наиболее явными его проявлениями требует изменения точки зрения — от классификационной диагностики депрессии и ожирения к рассмотрению континуумов психопатологических и соматических симптомов разной степени выраженности, которые могут сходиться в области наиболее явных проявлений связи депрессии и ожирения.

Генетические исследования также подтверждают клиническую и генетическую гетерогенность депрессий, а генетический анализ отдельных диагностических признаков депрессии по DSM-IV выявил, что, по меньшей мере, три независимых генетических домена оказывают влияние на клинические проявления [59].

Фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей перинатального развития, влияний внешней среды, прежде всего стресса как на ранних этапах, так и в течение жизни [21]. С этих позиций интерес представляет анализ механизмов, лежащих в основе формирования атипичной депрессии — подтипа, выделенного, прежде всего, на основе специфического соматического симптомокомплекса. Важно, что имеются прямые генетические доказательства в рамках современного близнецового исследования существования атипичной депрессии как феноменологического подтипа депрессивного расстройства с характерными сомато-вегетативными симптомами [109].

Терапевтические аспекты связи депрессии и ожирения

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии: у 60% пациентов терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной, а 15-33% — не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [9].

Ожирение оказывает негативное влияние на терапевтический прогноз при использовании антидепрессантов у пациентов с депрессией [93].

С другой стороны, коморбидная депрессия рассматривается как предиктор отрицательного прогноза при коррекции ожирения с использованием не только поведенческих, но и фармакологических и хирургических методов [89].

Недостаточный терапевтический эффект на антидепрессивную терапию у пациентов с ожирением пытались связать с меньшей дозой препарата в пересчете на 1 кг массы тела. Этот показатель влиял на результативность терапии у мужчин, в то время как у женщин такой зависимости обнаружено не было [62]. Данные о половых различиях в механизмах формирования резистентности получены и при изучении гормональных показателей, влияющих на терапевтическую чувствительность [6].

В настоящее время не установлен механизм, объясняющий влияние ожирения на результативность терапии антидепрессантами, но недавнее исследование показывает, что полиморфизм гена лептина связан с устойчивостью к реакции на различные антидепрессанты [63]. Это предполагает существование общего генетического механизма, связывающего ожирение и депрессию.

Влияние снижения массы тела при ожирении на депрессию

Большинство исследований, анализирующие влияние лечения ожирения на депрессивную симптоматику, касаются использования бариатрической хирургии. Их результаты однозначно подтверждают, что потеря веса после бариатрической хирургии способствует снижению выраженности депрессивных проявлений [86]. Исследования также показали, что уменьшение ИМТ значительно коррелирует с уменьшением выраженности депрессии, т. е. у пациентов, потерявших большой вес, наблюдалось более значимое снижение депрессивных симптомов [31; 84].

Тем не менее, большинство из этих исследований не включали пациентов с диагностированным депрессивным расстройством, т.к. оценивались только результаты, полученные при заполнении пациентами с ожирением самоопросников, которые оценивают отдельные депрессивные симптомы.

Исследование, в ходе которого анализировались пациенты, отвечающие критериям депрессивных расстройств, показало, что число больных с текущими депрессивными эпизодами значительно уменьшилось после операции в течение 24-36 месяцев с 32,7% до 14,3% [37]. Кроме того, снижение депрессивных симптомов после бариатрической хирургии было связано со снижением маркеров воспаления, таких как ЦРБ и интерлейкин-6 [43].

Влияние терапии депрессии на ожирение

Прием антидепрессантов, хотя и в меньшей степени, чем антипсихотиков, связан с повышенным риском развития тяжелых соматических заболеваний, включая ожирение, дислипидемию, диабет, тиреоидит, гипонатриемию, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, ЖКТ, гематологические заболевания, заболевания почек и мышц, также как двигательные расстройства и судороги [35].

Поскольку исследования убедительно показывают, что лечение ожирения снижает выраженность депрессивных симптомов, логично ожидать, что лечение депрессии положительно влияет на ожирение. Анализ современных литературных источников показал, что исследований о лечении депрессии у пациентов с ожирением не так много, а результаты их не убедительны из-за малочисленности изучаемых когорт [57]. Поэтому при анализе этого вопроса приходится опираться на данные о влиянии антидепрессантов на массу тела.

Определенные антидепрессанты существенно отличаются по потенциальной возможности увеличения массы тела [102]. Повышение веса пациентов в процессе лечения клиницистами рассматривается как обычный ход терапевтического процесса. И действительно, зачастую нарастание веса на ранних этапах лечения оценивается как положительный эффект, свидетельствующий об антидепрессивной активности. Но данные литературы говорят о необходимости более осторожного подхода к оценке этих клинических изменений. Повышение массы тела более чем на 7% в течение первых 6 недель терапии года приема препарата оказывает негативное соматическое влияние [90], т.к. в дальнейшем снижение массы тела будет крайне проблематичным [26].

Генетические механизмы формирования нежелательных побочных эффектов наиболее важны при анализе варибельности их возникновения и степени выраженности, а эффекты конкретных препаратов не отражают истинной варибельности и один и тот же препарат у разных пациентов может оказывать совершенно разные эффекты, в том числе и неблагоприятные.

Значительная межиндивидуальная варибельность факта формирования, спектра и выраженности метаболических побочных эффектов при использовании антидепрессантов предполагает существенное влияние генетических факторов. В рамках концепции генетического риска развития метаболических побочных эффектов это сложное и многостороннее влияние может быть: 1) независимым источником рисков; 2) существенным модулятором прочих источников риска, связанных как с самим заболеванием, так и с нарушениями липидного, углеводного и энергетического обмена. Истинной причиной межиндивидуальной варибельности риска развития метаболических побочных эффектов антидепрессантов можно считать сложную комбинацию или систему нескольких вариантов генетических рисков, связанных между собой с иерархическими и аддитивными эффектами. Формальная оценка частоты встречаемости побочных эффектов с использованием «группового» (пол, возраст, стаж терапии) и «фармакологического» (конкретные препараты) уровней риска не достаточна, необходим поиск возможностей прогноза риска развития побочных эффектов до назначения терапии на уровне индивидуального генетического риска. Поиск валидных генетических маркеров на этом уровне выходит за рамки фармакогенетического анализа и требует учета систем генетического контроля патофизиологических механизмов самого заболевания, липидного, углеводного и энергетического обмена. Очевидно, что генетические панели для дальнейших исследований и разработки диагностических систем должны быть расширены с учетом комплексного характера оцениваемых генетических рисков и их взаимодействия.

Возможно, проводимая терапия повышает уровень генетического влияния на риск формирования ожирения, и этот уровень на определенном

этапе становится критическим. 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. [75]. В современном мета-анализе более чем 13 000 индивидуумов показано, что имеется значительный уровень связи между полиморфизмом гена FTO, депрессией и показателями ИМТ, и депрессия усиливает эффект гена FTO на ИМТ [96].

Кроме того, быстрый набор массы тела и развитие ожирения рассматривают, как предиктор отрицательной чувствительности к антидепрессантам у пациентов с депрессивным расстройством [93]. В более поздних исследованиях было показано, что эта закономерность в большей степени присуща трициклическим антидепрессантам и не прослеживается при использовании СИОЗС [117].

СИОЗС имеют различную вероятность индуцировать прибавку в весе, причем, пароксетин вызывал существенное увеличение веса, а флуоксетин и сертралин — незначительное [79], что связывают в первую очередь с влиянием на гистаминовые рецепторы.

В мета-обзорах показана ведущая роль антагонизма к H1 рецепторам в индуцированном антидепрессантами увеличения веса после коррекции по аффинитету к другим исследованным рецепторам [102; 99]. Именно поэтому антидепрессанты с низким аффинитетом к гистаминовым рецепторам (сертралин и буспирон) рассматривают как препараты выбора особенно при лечении пациентов с избыточным весом или пациентов с риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [99].

Помимо увеличения веса, антагонизм рецептора H1 также был связан с другими метаболическими нарушениями — более высоким уровнем глюкозы натощак у пациентов, принимающих антидепрессанты с высокой антигистаминной активностью [38].

В клинических исследованиях при использовании сертралина в течение 12 недель было обнаружено его положительное влияние на углеводный обмен, о чем свидетельствовало снижение уровня инсулина [60].

Имеются данные, что некоторые генетические варианты, например, в гене бета-адренорецептора ($\beta 1AR$), связаны с эффективностью сертралина по шкале Гамильтона на интервале 6 недель — носители генотипа CC функционального полиморфизма G1165C, изменяющего пострецепторный эффект, гораздо лучше и чаще отвечали на сертралин, чем носители других генотипов [47].

Носители аллеля Del генотипа Del/Del полиморфизма (I/D) rs4291 в гене ангиотензин-

превращающего фермента имели лучший терапевтический ответ на сертралин, чем на флуоксетин по шкале Гамильтона на интервале в 12 недель, чем остальные пациенты. [25].

Травмы детского возраста, в частности, жестокое обращение в возрасте менее 7 лет, связано с худшими показателями терапии тремя антидепрессантами на интервале 8 недель: эсциталопрамом, сертралином и венлафаксином. Кроме того, для терапии сертралином выявлен специфический эффект: жестокое обращение в возрасте 4-7 лет ухудшало показатели его эффективности [121]. Этот факт может говорить о специфических механизмах действия сертралина, в большей степени задействующих системы реагирования на стрессоры, возможно и с участием эпигенетических механизмов. Так, например, в экспериментах на животных показано, что сертралин способен снижать воспалительные процессы в мозге на уровне влияния на экспрессию генов IL-1 β и TNF в гиппокампе [107].

Заключение

Депрессия и ожирение — два широко распространенных заболевания, конвергентный эффект которых представляет важную социально-

экономическую проблему для медицины и для общества в целом. Общие патофизиологические механизмы формирования и общий генетический риск, а также средовые факторы, способствующие реализации этого риска, позволяют выделить специфический депрессивно-метаболический эндотип, изучение которого даст новые знания об этиологии и патогенезе депрессии, а также оптимизировать терапию. При этом используемые для лечения депрессии антидепрессанты могут рассматриваться, как один из факторов, способствующих реализации или модификации риска формирования ожирения у пациентов с депрессией. Различия во влиянии антидепрессантов на риск формирования метаболических нарушений должен учитываться при выборе терапевтических подходов у пациентов со смешанной патологией или имеющих высокий риск формирования ожирения и других кардио-метаболических расстройств.

Использование у пациентов с соматической патологией протективного влияния антидепрессантов в настоящее время имеет только теоретическое обоснование, из чего следует необходимость проведения проспективных исследований для определения соотношения риска и пользы в отношении соматического статуса пациентов. [17]

Литература

1. Ганзенко М.А., Байрамов А.А., Грицевская Е.М., Мазо Г.Э. Роль прогестерона в формировании депрессии в период менопаузального перехода // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №2. — С. 85–90.
2. Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э., Щедрина Л.В. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №7. — С. 26–27.
3. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 // Успехи физиологических наук. — 2018. — Т. 49. — № 1. — С. 28–49.
4. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э., Юшин К.В. Процессы нейрогенеза и нейродегенерации при депрессивных расстройствах // Ж. Психическое здоровье. — 2016. — №7. — С. 29–36.
5. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальные проблемы // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №8. — С. 27–34.
6. Крижановский А.С., Щедрина Л.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве // Журнал Психическое здоровье. — 2017. — №4. — С. 10–16.
7. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина. — 2016. — №6. — Т.18. — С. 30–37.
8. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т.114. — №1. — С. 80–84.
9. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фадеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования. — Социальная и клиническая психиатрия. — 2017. — Т.27. — № 4. — С. 70–80.
10. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — Издание второе, дополненное. — 2013. — СПб., Ладога. — 372 с.
11. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин // Ж. Психическое здоровье. — 2017. — №1. — С. 63–69.
12. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин // Ж. Психическое здоровье. — 2016. — №6. — С. 72–78.
13. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Связь между депрессией и ожирением: иллюзия или реальность // Психические расстройства в общей медицине. — 2012. — №1. — С. 42–46.
14. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у

- пациентов с депрессивным расстройством // Журнал Психические расстройства в общей медицине. — 2013. — №1. — С. 15–21.
15. Муромцева Г. А. с соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13. — № 6. — С. 4–11.
 16. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндотипу // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т.26. — №3. — С. 5–16.
 17. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск // Успехи физиологических наук. — 2017. — Т. 48. — №4. — С. 29–39.
 18. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). — Санкт-Петербург. — 2017. — С. 164.
 19. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 753–761.
 20. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // Psychiatr Clin North Am. — 2015. — Vol.38. — P. 395–403. doi: 10.1016/j.psc.2015.05.003.
 21. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies // J Transl Psychiatry. — 2017. — Vol.24. doi: 10.1038/tp.2016.261
 22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). — APA. — Washington, DC. — 1994. — DSM-IV.
 23. Arborelius L., Owens M. J., Plotsky P. M., & Nemeroff C. B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders // Journal of Endocrinology. — 1999. — Vol. 160. — P. 1–12.
 24. Atlantis E., Baker, M., 2008. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies // Int. J. Obes. — 2005. — Vol.32. — P. 881–891.
 25. Bahramali E., Firouzabadi N., Yavarian I., Shayesteh M.R., Erfani N., Shoushtari A.A., Asadpour R. Influence of ACE gene on differential response to sertraline versus fluoxetine in patients with major depression: a randomized controlled trial // Eur J Clin Pharmacol. — 2016. — Vol.72. — P. 1059–1064. doi: 10.1007/s00228-016-2079-0.
 26. 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.
 27. Bell C.G. The Epigenomic Analysis of Human Obesity // Obesity (Silver Spring). — 2017. — Vol.25. — P.1471–1481. doi: 10.1002/oby.21909.
 28. Blakemore S. J., & Choudhury S. Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition // Journal of Clinical Child Psychology and Psychiatry. — 2006. — Vol.47. — P. 296–312.
 29. Bornstein S.R., Schuppenies A., Wong M.L., Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions // Mol Psychiatry. — 2006. — Vol.11. — P. 892–902.
 30. Brown E. S., Varghese F. P. & McEwen B. S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol.55. — P.1–9.
 31. Burgmer R., Legenbauer T., Muller A., de Zwaan M., Fischer C., Herpertz S. Psychological outcome 4 years after restrictive bariatric surgery // Obes Surg. — 2014. — Vol.24. — P. 1670–1678.
 32. Carr C.P., Martins C.M., Stingel A.M., Lemgruber V.B., Juruena M.F. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes // J. Nerv. Mental Dis. — 2013. — Vol.201. — P. 1007–1020.
 33. Chiriboga D.E., Ma, Y., Li, W., Olenzki, B.C., Pagoto, S.L., Merriam, P.A., Matthews, C.E., Herbert, J.R., Ockene I.S. Gender differences in predictors of body weight and body weight change in healthy adults // Obesity (Silver Spring, MD). — 2008. — Vol.16. — P.137–145.
 34. Cizza G., Ronsaville D.S., Kleitz H. et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study // PLoS ONE. — 2012. — Vol.7. — P. 289–292.
 35. Correll C.U., Detraux J., De Lepeleire J., De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder // World Psychiatry. — 2015. — Vol.14. — P.119–136. doi: 10.1002/wps.20204
 36. Davis S.R., & Tran J. Testosterone influences libido and well being in women // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2001. — Vol.12. — P. 33–37.
 37. de Zwaan M., Enderle J., Wagner S., Muhlhans B., Ditzen B., Gefeller O. et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews // J Affect Disord. — 2011. — Vol.133. — P. 61–68.
 38. Derijks H.J., Meyboom R.H.B., Heerdink E.R., De Koning F.H., Janknegt R., Lindquist M., Egberts A.C. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol.64. — P. 531–538.
 39. Devaux M., Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries // Eur. J. Public Health. — 2013. — Vol.23. — P. 464–469.

40. Dixon J.B. *Endocrine Aspects of Obesity// Molecular and Cellular Endocrinology.* — 2010. — Vol.316. — Issue 2. — P. 104-108. doi:10.1016/j.mce.2009.07.008;
41. Dixon J., Dixon M., & O'Brien P. *Depression in association with severe obesity—Changes with weight loss // Archives of Internal Medicine.* — 2003. — Vol.163. — P. 2058–2065.
42. Dong C., Sanchez L., & Price R. *Relationship of obesity to depression: A family-based study // International Journal of Obesity.* — 2004. — Vol.28. — P. 790–795.
43. Emery C.F., Fondow M.D., Schneider C.M., Christofi F.L., Hunt C., Busby A.K. et al. *Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation // Obes Surg.* — 2007. — Vol.17. — P. 759–763.
44. Fabbri C., Hosak L., Mössner R., Giegling I., Mandelli L., Bellivier F., Claes S., Collier D.A. et al. *Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response // World J Biol Psychiatry.* — 2017. — Vol.18. — P. 5-28. doi: 10.1080/15622975.2016.1208843.
45. Faith M.S., Butryn M., Wadden T.A., Fabricatore A., Nguyen A.M., Heymsfield S.B. *Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies // Obes. Rev.* — 2011. — Vol.12. — P.438–453. (An official journal of the International Association for the Study of Obesity).
46. Ferrari F., Villa R.F. *The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence // Mol Neurobiol.* — 2017. — Vol.54. — P.4847–4865. doi: 10.1007/s12035-016-0032-y.
47. Firouzabadi N., Raeesi R., Zomorrodian K., Bahramali E., Yavarian I. *Beta Adrenoceptor Polymorphism and Clinical Response to Sertraline in Major Depressive Patients // J Pharm Pharm Sci.* — 2017. — Vol.20. — P. 1-7. doi: 10.18433/J3W31F.
48. Franks P.W., Atabaki-Pasdar N. *Causal inference in obesity research // J Intern Med.* — 2017. — Vol. 281. — P. 222-232. doi: 10.1111/joim.12577.
49. Friedman M. A., Brownell K. D. *Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation //Psychological Bulletin.* — 1995. — Vol.117. — P. 3–20.
50. Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M., Tezcan A. E., Tunckol H., Emul H. M. et al. *High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features // Psychiatry and Clinical Neuroscience.* — 2005. — Vol.59. — P. 736–738.
51. Goodarzi M.O. *Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications // Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2017. — Vol.14. — P.2213. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
52. Goodman E., Whitaker, R.C. *A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity // Pediatrics.* — 2002. — Vol.110. — P.497–504.
53. Halbreich U. *Major depression is not a diagnosis: Clinical and hormonal considerations // Psychoneuroendocrinology.* — 2006. — Vol.21. — P. 16–22.
54. Haleem D.J. *Drug Targets for Obesity and Depression: From Serotonin to Leptin // Curr Drug Targets.* — 2016. — Vol.17. — P. 1282-1291.
55. Hiles S.A., Révész D., Lamers F., Giltay E., Penninx B.W. *Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use // Depress Anxiety.* — 2016. — Vol.33. — P.754-764. doi: 10.1002/da.22512.
56. Horesh N., Apter A., Zalsman G. *Timing, quantity and quality of stressful life events in childhood and preceding the first episode of bipolar disorder // J. Affect. Disord.* — 2011. — Vol.134. — P. 434–437.
57. Jantaratnotai N., Mosikanon K., Lee Y., McIntyre R. S. *The interface of depression and obesity. // Obesity Research & Clinical Practice.* — 2017. — Vol.11. — P.1–10. doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003.
58. Johnston E., Johnston S., McLeod P., & Johnston M. *The relation of body mass index to depressive symptoms // Canadian Journal of Public Health.* — 2004. — Vol.95. — P.179–183.
59. Kendler K.S., Aggen S.H., Neale M.C. *Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression // JAMA Psychiatry.* — 2013. — Vol.70. — P.599–607.
60. Kesim M., Tiryaki A., Kadioglu M., Muci E., Kalyoncu N.I., Yaris E. *The effects of sertraline on blood lipids, glucose, insulin and HBA1C levels: a prospective clinical trial on depressive patients // J. Res. Med. Sci.* — 2011. — Vol.16. — P.1525–1531.
61. Kessler R.C., McGonagle K.A., Swartz M., Blazer D.G., & Nelson C.B. *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence // Journal of Affective Disorders.* — 1993. — Vol.29. — P. 85–96.
62. Khan A., Schwartz K.A., Kolts R.L., Brown W.A. *BMI, sex, and antidepressant response. //J Affect Disord.* — 2007. — Vol.99. — P. 101–106.
63. Kloiber S., Ripke S., Kohli M.A., Reppermund S., Salyakina D., Uher R. et al. *Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels // Eur Neuropsychopharmacol.* — 2013. — Vol.23. — P. 653–62.
64. Kraus T., Zimmermann U., Schuld A., Haack M., Hinze-Selch D., & Pollmacher T. *The pathophysiology of weight regulation during treatment with psychotropic drugs // Progress in Neurology.* — 2001. — Vol.69. — P. 116–137.
65. Kyrou I., Chrousos G.P., Tsigos C. *Stress, visceral obesity, and metabolic complications // Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2006. — Vol.1083. — P. 77–110.
66. Lamers F., de Jonge P., Nolen W.A. et al. *Identifying depressive subtypes in a large cohort study:*

- results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — 71(12). — P. 1582–1589.
67. Lang U.E., Beglinger C., Schweinfurth N., Walter M., Borgwardt S. Nutritional aspects of depression // *Cell Physiol Biochem*. — 2015. — Vol.37. — P. 1029–43. doi: 10.1159/000430229. Epub 2015 ;
 68. Lasserre A.M., Glaus J., Vandeleur C.L., Marques-Vidal P., Vaucher J., Bastardot F. et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist cir- cumference, and fat mass: a prospective, population-based study // *JAMA Psychiatry*. — 2014. — Vol.71. — P. 880–888.
 69. Lewinsohn P.M., Gotlib I.H., & Seeley J. R. Adolescent psychopathology: IV. Specificity of psychosocial risk factors for depression and substance abuse in older adolescents // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. — 1995. — Vol.34. — P. 1221–1229.
 70. Licinio J., Caglayan S., Ozata M., Yildiz B.O., de Miranda P.B., O’Kirwan F. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2004. — Vol.101. — P. 4531–4536.
 71. Liebowitz M.R., Quitkin F.M. Stewart J.W. et al. Phelzine vs imipramine in atypical depression. A preliminary report // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol.41. — P. 660–677.
 72. Lier H.O., Biringer E., Stubhaug B., Tangen T. Prevalence of psy- chiatric disorders before and 1 year after bariatric surgery: the role of shame in maintenance of psychiatric disorders in patients undergoing bariatric surgery // *Nord J Psychiatry*. — 2013. — Vol.67. — P. 89–96.
 73. Lisoway A.J., Zai C.C., Tiwari A.K., Kennedy J.L. DNA methylation and clinical response to anti-depressant medication in major depressive disorder: A review and recommendations // *Neurosci Lett*. — 2017. — Jan 4. pii: S0304-3940(16)31019-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.071.
 74. Llana P., Garcia-Portilla M.P. et al. Depressive disorders and the menopause transition // *Maturitas*. — 2012. — Vol.71. — P.120–130.
 75. Loos R.J., Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene // *Nat Rev Endocrinol*. — 2014. — Vol.10. — P. 51–61. doi: 10.1038/nrendo.2013.227. Epub 2013 Nov 19.
 76. Lopresti A.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise // *J. Affect. Disord*. — 2013. — Vol.148. — P.12–27.
 77. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Arch Gen Psychiatry*. — 2010. — Vol.67. — P.220–229.
 78. Luz C., Dornelles F., Preissler T., Collaziol D., da Cruz I.M., Bauer M.E. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people // *Mech Ageing De*. — 2003. — Vol.124. — P. 887.
 79. Maina G., Albert U., Salvi V., Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors // *J. Clin. Psychiatry*. — 2004. — Vol.65. — P.1365–1371.
 80. Mannan M., Mamun A., Doi S, Alexandra Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted metaanalysis // *Asian Journal of Psychiatry*. — 2016. — Vol.21. — P.51–66.
 81. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre RS. Is there a «metabolic-mood syndrome»? A review of the relationship between obesity and mood disorders // *Neurosci Biobehav Rev*. — 2015. — Vol.52. — P.89–104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017.
 82. Midei A.J., Matthews K.A., Bromberger J.T. Childhood abuse is associated with adiposity in midlife women: possible pathways through trait anger and reproductive hormones // *Psychosom Med*. — 2010. — Vol.72. — P.215–223.
 83. Midei A.J., Matthews K.A., Chang Y.F., Bromberger J.T. Childhood physical abuse is associated with incident metabolic syndrome in mid-life women // *Health Psychol*. — 2013. — Vol.32. — P.121–127.
 84. Mitchell J.E., King W.C., Chen J.Y., Devlin M.J., Flum D., Garcia L. et al. Course of depressive symptoms and treatment in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS-2) study // *Obesity (Silver Spring)*. — 2014. — Vol.22. — P.1799–1806.
 85. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A. et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. — 2010. — Vol.16. — P.347– 363.
 86. Muhlhans B., Horbach T., de Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: a review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample // *Gen Hosp Psychiatry*. — 2009. — Vol.31. — P.414–421.
 87. Mullins N., Lewis C.M. Genetics of Depression: Progress at Last // *Curr Psychiatry Rep*. — 2017. — Vol.19. — P.43. doi: 10.1007/s11920-017-0803-9
 88. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators / OECD Publishing. — 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/health-glance-2013-en>
 89. Ohsiek S., Williams M. Psychological factors influencing weight loss main tenance: an integrative literature review // *J. Am. Acad. Nurse Pract*. — 2011. — Vol.23. — P. 592–601.
 90. Otanfio 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.
 91. Pagoto S., Schneider K.L., Whited M.C. et al. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the Be Active Trial // *Int. J. Obes. (Lond.)* — 2013. — Vol.37. — P. 1427–1434.

92. Pan A., Keum N., Okereke O.I., Sun Q., Kivimaki M., Rubin R.R. et al Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol.35. — P. 1171–1180.
93. Papakostas G.I., Petersen T., Iosifescu D.V. et al Obesity among outpatients with major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2005. — Vol.8. — P. 59–63.
94. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression // *Harv. Rev. Psychiatry*. — 2003. — Vol.11. — P. 1–7.
95. Qasim A., Turcotte M., de Souza R.J., Samaan M.C., Champredon D., Dushoff J., Speakman J.R., Meyre D. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. — *Obes Rev.* — 2018. — Vol.19. — P. 121–149. doi: 10.1111/obr.12625. Epub 2017 Nov 16.
96. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milaneschi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J. et al. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals // *Br J Psychiatry*. — 2017. — Vol.211. — P.70–76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475.
97. Roberts R., Deleger S., Strawbridge W., & Kaplan G. Prospective association between obesity and depression: Evidence from the Alameda County Study // *International Journal of Obesity*. — 2003. — Vol.27. — P. 514–521.
98. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* (eds Pfaff D, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Moss RL, Rubin RT) // Academic Press. — New York. — 2001. — P.467–514.
99. Salvi V., Mencacci C, Barone-Ades F.H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants // *European Neuropsychopharmacology*. — 2016. — Vol.26. — P.1673–1677.
100. Sanhueza C., Ryan L., Foxcroft D.R. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies // *J. Hum. Nutr. Diet.* — 2013. — Vol.26. — P.56–70.
101. Sassi F., Devaux M., Church J. Education and Obesity in Four OECD Countries // *OECD Health Working Paper*. — OECD Publishing, Paris. — 2009. — N.46. <http://dx.doi.org/10.1787/5km4psmtn8zx-en>.
102. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — Vol.71. — P.1259–1272.
103. Sestan-Pesa M., Horvath T.L. Metabolism and Mental Illness // *Trends Mol Med*. — 2016. — Vol.22. — P.174–183. doi: 10.1016/j.molmed.2015.12.003. Epub 2016 Jan 14.
104. Shah R., Gayat E., Januzzi J.L. et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox // *J Am Coll Cardiol*. — 2014. — Vol.63. — P. 778–785.
105. Sharma D., Wang J., Fu P.P., Sharma S., Nagalingam A., Mells J., Handy J., Page A.J., Cohen C., Anania F.A., Saxena N.K. Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis // *Hepatology*. — 2010. — Vol.52. — P. 1713–1722.
106. Shawn T. *The Cortisol Connection*, second ed // Hunter House Publisher. — 2002. — P.82–100.
107. Sitges M., Gómez C.D., Aldana B.I. Sertraline reduces IL-1 β and TNF- α mRNA expression and overcomes their rise induced by seizures in the rat hippocampus // *PLoS One*. — 2014. — Vol.9. — P. e111665. doi: 10.1371/journal.pone.0111665.
108. Steiner M., Dunn E., & Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond // *Journal of Affective Disorders*. — 2003. — Vol.74. — P. 67–83.
109. Sullivan P.F., Prescott C.A., Kendler KS. The subtypes of major depression in a twin registry // *J Affect Disord*. — 2002. — Vol.68. — P. 273–284.
110. Sun X., Li P., Yang X., Li W., Qiu X., Zhu S.. From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. — 2017. — Vol.5. — P. 266–270. doi: 10.1093/gastro/gox033.
111. Susman E.J., Inoff-Germain G., Nottelmann E.D., Loriaux D.L., Cutler G.B., & Chrousos, G.P. Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents // *Child Development*. — 1987. — Vol.58. — P. 1114–1134.
112. Svartberg J. et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study // *Europ J Epidemiol*. — 2004. — Vol.19. — P. 657–663.
113. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause // *Diabetologia*. — 2008. — Vol.51. — P. 1781–1789.
114. Thase M.E. Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis. // *J Clin Psychiatry*. — 2016. — Vol.77. — P. 22–27. doi: 10.4088/JCP.14077su1c.04
115. Tobias D.K., Pan A., Jackson C.L. et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. — 2014. — Vol.370. — P. 233–244.
116. Toups M.S., Myers A.K., Wisniewski S.R. et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication // *Psychosom Med*. — 2013. — Vol.75. — P. 863–872.
117. Uher R., Mors O., Hauser J. et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project // *J. Affect. Disord*. — 2009. — Vol.118. — P. 147–154.
118. Weber-Hamann B., Hentschel F., Kniest A. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat // *Psychosom Med*. — 2002. — Vol.64. — P. 274–277.
119. WHO, 2012. Depression. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>;
120. WHO, 2014. Obesity and overweight In: WHO Fact Sheet. — N.311. Behavior Therapy. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/i>
121. Williams L.M., Debattista C., Duchemin A.M., Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Childhood trauma

- predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression // Transl Psychiatry. — 2016. — Vol.3. — P. e799. doi: 10.1038/tp.2016.61*
122. Yamada N., Katsuura G., Ochi Y., Ebihara K., Kusakabe T., Hosoda K., Nakao K. *Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity // Endocrinology. — 2011. — Vol.152. — P. 2634-2643.*
123. Zamora E., Lupón J., de Antonio M. et al. *The obesity paradox in heart failure: is etiology a key factor? // Int J Cardiol. — 2013. — Vol.166. — P. 601-605.*

Сведения об авторах

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ СТАБИЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА¹



Золофт[®]

оригинальный сертралин

Классика СИОЗС²

Краткая информация по препарату Золофт[®]

Торговое название лекарственного средства: Золофт[®]. **Международное непатентованное название:** сертралин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** сертралин 50 мг или 100 мг. **Показания к применению:** большие депрессивные эпизоды, профилактика больших депрессивных эпизодов; обсессивно-компульсивные расстройства у взрослых и детей в возрасте 6-17 лет; панические расстройства (с агорафобией или без нее), посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР); социальная фобия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сертралину и другим компонентам препарата; детский возраст до 6 лет (при обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР)), для остальных показаний препарат противопоказан у пациентов младше 18 лет; применение с ИМАО. Применение сертралина за 7 дней до и в течение 14 дней после отмены необратимых ИМАО; одновременное применение с пимозидом. **С осторожностью:** у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития), эпилепсией, печеночной и/или почечной недостаточностью, выраженным снижением массы тела; а также при одновременном применении с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими способностью влиять на функцию тромбоцитов; при одновременном применении сертралина и трициклических антидепрессантов; при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на ЭКГ или развития аритмии типа «пируэт». **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки утром или вечером, вне зависимости от приема пищи. **Начальная доза:** депрессия и ОКР: начальная доза – 50 мг/сут. Панические

расстройства, ПТСР и социальная фобия: лечение начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через одну неделю до 50 мг/сут. **Подбор дозы:** Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: при недостаточном эффекте применения сертралина в дозе 50 мг/сут, суточную дозу повышают с шагом не более 50 мг/сут и интервалом не чаще, чем раз в неделю (принимая во внимание 24-часовой терминальный период полувыведения) до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут. Начальный терапевтический эффект может проявиться в течение 7 дней, однако полный эффект обычно достигается через 2–4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР). **Поддерживающая терапия:** доза должна быть минимальной эффективной. При больших депрессивных эпизодах терапию продолжают не менее 6 месяцев. При ОКР и паническом расстройстве, следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии, так как при этих состояниях профилактика рецидивов не показана. **Применение у детей:** безопасность и эффективность сертралина установлены у детей с ОКР (в возрасте от 6 до 17 лет). Для подростков (в возрасте 13-17 лет) с ОКР начальная доза – 50 мг/сут. Для детей (в возрасте 6-12 лет) терапию ОКР начинают с дозы 25 мг/сут, с последующим увеличением дозы через одну неделю до 50 мг/сут. При недостаточном эффекте дозы 50 мг возможно повышение дозы в течение нескольких недель. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Не следует изменять дозу чаще, чем 1 раз в неделю. Было показано, что у пациентов с депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 17 лет фармакокинетический профиль сертралина сходен с таковым у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать

во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению со взрослыми. Безопасность и эффективность препарата у детей с большим депрессивным расстройством не выявлена. **Подбор дозы у детей и подростков:** изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 нед. Применение у пожилых пациентов: следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей. **Побочное действие:** тошнота, нарушение эякуляции, ощущение сердцебиения, тахикардия, «приливы» крови к коже лица, звон в ушах, расстройство зрения, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, повышенная утомляемость, боль в груди, слабость, снижение или повышение аппетита, миалгия, артралгия, головная боль, головокружение, сонливость, парестезия, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, бессонница, депрессивные симптомы, снижение либидо, деперсонализация, тревога, ночные кошмары, агитация, скрежет зубами во сне, повышенная возбудимость, зевота, сыпь, повышенное потоотделение, фарингит. **Передозировка:** Возможно развитие тяжелого отравления, вплоть до комы и летального исхода при одновременном введении с другими препаратами и/или алкоголем или при применении в монотерапии. **Лечение:** специфических антидотов нет, требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма. **Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт[®] одобрена МЗ РФ от 07.05.2015 с изменениями от 12.10.2015)**



ООО «Пфайзер»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЗОЛОФТ[®] одобрена МЗ РФ от 07.05.2015
2. Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373: 746–58

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Перспективы исследования эмоционального выгорания родственников пациентов, страдающих алкоголизмом или опиоидной зависимостью (сообщение 2)

Бочаров В.В.^{1,2}, Шишкова А.М.^{1,2}, Черная Ю.С.¹, Сивак А.А.^{2,3}, Ипатова К.А.⁴

¹ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

³ СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница»,

⁴ СПб ГБУЗ «Межрайонный наркологический диспансер № 1»

Резюме. В статье рассматриваются вопросы, связанные с методологией изучения психологии родственников больных с хроническими заболеваниями. В сообщении 2 описаны трудности проникновения концепции выгорания в область исследований психологии родственников больных с аддитивными расстройствами. Такие трудности связаны с инертностью установок, определяющих исследовательский фокус и акцентирующих внимание на деструктивных компонентах взаимодействия «опекающий родственник — аддитивный больной», а также с отсутствием специализированного инструментария оценки конструктивных компонентов личностной активности родственников аддиктов. Анализируются социально-экономические и культурные условия существования различных моделей понимания психологии родственников аддитивных больных.

Ключевые слова: родственники хронически больных, аддикция, стресс, эмоциональное выгорание, конструктивная личностная активность, методология.

Prospects of research of emotional burnout in relatives of patients with alcohol or opioid dependence

Bocharov V.V.^{1,2}, Shishkova A.M.^{1,2}, Chernaya U.S.¹, Sivak A.A.^{2,3}, Ipatova K.A.⁴

¹ V.M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology, St.-Petersburg,

² Petersburg State Pediatric Medical University,

³ St. Petersburg City Addiction Hospital,

⁴ St. Petersburg Interdistrict Addiction Clinic № 1

Summary. The questions of methodology of studying of relatives of patients with chronic diseases are considered. Challenges of implementation of burnout construct into the area of research of addict's relatives are described. This challenges are connected with inertness of the installations accenting only destructive components of relative — addict interaction and lack of measures for assessment of constructive components of personal activity of addict's relatives. Social, economic and cultural conditions of various models of understanding of psychology of addictive patient's relatives are analyzed.

Key words: relatives of chronically ill, addiction, stress, emotional burnout, constructive personal activity, methodology.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект «Методология и инструментарий оценки уровня «эмоционального выгорания» родственников больных с аддитивными расстройствами», № 17-06-00533а.

Зависимость от психоактивных веществ (в частности, алкоголизм и опиоидная наркомания) является хроническим заболеванием, значительно нарушающим физическое здоровье человека и имеющим тяжелые психологические и социальные последствия. Среди последних могут быть названы: рискованное поведение, тесно ассоциированное с распространением ВИЧ/СПИД и других инфекционных заболеваний, вовлечение в криминальную деятельность, различные формы «разрушительного» поведения (например, насилие в семье), инвалидизация и социальная изоляция больного. Как правило, каждый больной (по крайней мере, на начальной стадии заболевания) имеет семью, члены которой в зависимости от их ролевой позиции в разной степени включены во

взаимодействие с ним и, предпринимая попытки совладать с его болезнью, опосредованно или непосредственно испытывают на себе тяготы, связанные с недугом близкого.

Высокая распространенность различных форм аддикции определяет реальный масштаб нуждающихся в помощи. Рассматривая наличие в семье больного аддикцией в качестве основного, но игнорируемого фактора снижения качества жизни и соматического здоровья населения планеты, J. Orford с соавторами [29] оценивает приблизительное количество родственников, страдающих от зависимости их близких, как равное 100 миллионам.

В сообщении 1 был проанализирован опыт использования и возможности применения концепции выгорания для описания процессов, происхо-

дящих с близкими больных соматическими и психическими расстройствами. Анализ литературных данных показал, что концепт эмоционального выгорания в настоящий момент представляет собой один из важных объяснительных принципов, применимых не только к производственным, детско-родительским, но и в широком смысле родственным отношениям, связанным с потребностью в опеке какого-либо члена семьи. В тоже время, активное развитие исследований в области изучения выгорания у людей, осуществляющих опеку своих родственников (взрослых или детей), наблюдаемое в клинике соматических и психических расстройств, парадоксальным образом не находит отклика в области изучения психологии родственников аддиктивных больных.

Возникает вопрос о том, что препятствует проникновению теоретического конструкта «выгорания» в область изучения психологии родственников аддиктивов?

В качестве основной причины, по нашему мнению, выступает явно существующий, но не артикулируемый научным сообществом до настоящего момента, *методологический конфликт* между традиционно используемым для описания психологии родственников алко- и наркозависимых конструктом «созависимости» и теоретическими моделями, связанными с изучением трудностей и последствий осуществления ухода, возникающих у родственников, опекающих хронически больного члена семьи.

Концепция созависимости, получившая широкое распространение за рубежом в 70-е годы прошлого столетия и доминирующая в отечественной наркологии и клинической психологии вплоть до настоящего времени, ставит акцент на личностной дефицитарности и деструктивных поведенческих паттернах родственников аддиктивных больных, которые рассматриваются как препятствующие терапевтическому и реабилитационному процессу и должны быть преодолены путем разрыва патологических (созависимых) отношений с больным наркоманией. Такой подход является развитием гипотез о личностной дисфункциональности (*disturbed personality hypothesis*) и декомпенсации (*decompensation hypothesis*), выдвигаемых различными авторами для интерпретации психологических особенностей жен больных алкоголизмом в 50-е годы прошлого столетия [18, 20]. Стигматизируя родственников данный подход почти исключает возможность конструктивного (основанного на взаимном уважении и партнерских отношениях) диалога опекающих больного близких со специалистами, оказывающими помощь аддикту.

Анализ истоков формирования и развития теоретического конструкта созависимости, его несостоятельность и трудности применения в качестве методологического основания при разработке специализированных мероприятий для родственников аддиктивных больных приводится нами в предыдущих публикациях [1, 2] и не является целью настоящей работы. Здесь хотелось бы лишь подчеркнуть, что специалисты, работа-

ющие в наркологической клинике, часто описывают взаимодействие с родственниками больного как неудовлетворительное, говоря о наличии у них поведения, препятствующего лечебному и реабилитационному процессу [5, 7]. При этом трудности взаимопонимания участников терапевтического процесса, как правило, объясняются личностной дисфункциональностью — созависимостью родственников аддиктивных больных. Традиционно врач ищет так называемую «вторичную выгоду» родственника от болезни близкого, зачастую проецируя собственную «вторичную выгоду» от использования концепции созависимости, которая, по нашему мнению, заключается в возможности списать все неудачи в лечении больного на «потворствующее», «провоцирующее», препятствующее лечению, дисфункциональное поведение родственника.

К сожалению, в условиях такой примитивизирующей понимание психологии родственников модели взаимодействия, наркологом не учитывается экоккультурное (контекстное) соответствие терапевтических вмешательств семейным устоям, целям и смыслам, а объединяемые общим стремлением справиться с болезнью врач и опекающий больного родственник оказываются по разные стороны баррикад, испытывая значительную фрустрацию в связи с невозможностью достижения желаемой цели.

Признавая значение конструкта «вторичной выгоды» в динамике отношений родственников с аддиктом, мы считаем важным не упускать из вида, что родственник часто является единственной опорой больного, обладает уникальной информацией о пациенте и как минимум сознательно стремится к успеху в лечении близкого. Это, по нашему мнению, предполагает изменение самой концептуализации образа родственника в лечебном процессе, который должен рассматриваться специалистом в качестве активного, обладающего правом на получение полной информации и принятие решений участника лечебного процесса.

За рубежом наблюдается явное сокращение влияния концепции созависимости, сам термин все реже используется в литературе, его применение преимущественно ограничивается работами, проводимыми в развивающихся странах [30, 36, 41]. Сокращение использования данного термина связано с его установившимся стигматизирующим влиянием [10, 24, 28]. Для обозначения родственников аддиктивных больных в настоящее время чаще используются термины, не имеющие столь явной негативной коннотации, например, «заинтересованный член семьи» («concerned family members»), «аффектированный член семьи» («affected family member») [29], «заинтересованный член семьи» («concerned family member») [14], «значимый близкий» («significant other») [22] и др.

Справедливости ради следует отметить, что даже в период явного доминирования концепции созависимости в наркологии в зарубежных исследованиях существовали альтернативные подходы понимания психологии родственников, в основе

которых лежит, прежде всего, концепция стресса. Так еще в 60-70-е годы были проведены исследования, ставящие акцент на стрессовой природе и принципиальной обратимости расстройств, наблюдаемых у родственников аддиктов, в частности жен больных алкоголизмом [15, 23]. Однако данные не укладывающиеся в патологизирующее родственных представление об их преморбидной дефицитарности — методологическая основа концепции созависимости — были легко ассимилированы ею, что в итоге привело к разрывлению самого концепта и, соответственно, расширению круга лиц, поведение которых описывалось в терминах созависимости. В наиболее радикальных проявлениях авторами, разделяющими данную концепцию, к созависимым относились все, кто так или иначе взаимодействовал с аддиктом, а также вырос в семье, один из членов которой имел выраженные расстройства различного генеза [32, 40].

В настоящее время за рубежом стрессориентированный подход все больше определяет картину теоретического осмысления психологии родственников аддиктов. Взаимодействие родственника с больным рассматривается через призму моделей хронического стресса, где в качестве анализируемых категорий выступают стресс, напряжение, адаптация, совладание [9, 25]. Встречаются работы, посвященные изучению «бремени семьи», в которых прицельно исследуются трудности, возникающие у родственников в связи с наличием в семье больного аддикцией. К ним относятся, в частности, проблемы во взаимоотношениях с больным; эмоциональные проблемы; финансовые трудности; проблемы со здоровьем; вовлеченность во взаимодействие с юридическими и другими официальными структурами; физическое насилие в семье; проблемы, связанные с попытками справиться супотреблением зависимым психоактивных веществ дома и т.п. [22, 26, 35]. Результаты проведенных исследований отражают сопоставимость тяжести объективного и субъективного бремени у членов семьи больных, страдающих аддикцией (алкогольной и опиатной зависимостью) и родственников больных с различной психической патологией [11].

Описываемые сдвиги обусловлены изменением степени влияния различных психотерапевтических парадигм. Время популярности психодинамического подхода, с которым связаны объяснительные модели концепции созависимости, постепенно сменяется господством когнитивно-бихевиорального подхода, одним из важных оснований которого является концепция стресса. Низкая экономическая эффективность психоанализа и его производных очевидно представляла собой один из факторов, обуславливающих игнорирование родственников аддиктивных больных как самостоятельного контингента для оказания психотерапевтической помощи. В этот период времени родственники организовывали различные формы самопомощи, например, сообщество «Co-Dependents Anonymous» («Анонимные

Созависимые»), получившее распространение во всем мире. По мере продвижения когнитивно-бихевиорального подхода психотерапевтическая помощь становилась все более экономически измеримой и доступной. Это в конечном итоге привело к возможности ее применения в качестве основного средства работы с родственниками аддиктивных больных, в частности, их иррациональными установками и неконструктивными копингами.

В настоящее время положение о необходимости специализированной психотерапевтической помощи родственникам аддиктивных больных во многих европейских странах является концептуальным [37]. Например, в качестве наиболее близко отражающего современную официальную доктрину подхода к родственникам аддиктивных больных в Великобритании, по-видимому, можно представить модель SSCS (stress-strain-coping-support/стресс-напряжение-совладание-поддержка), развиваемую J. Orford и его коллегами [27]. Так разработанная на ее основе программа интервенций для родственников аддиктов, выступающих в качестве самостоятельного объекта оказания помощи — «5-Step Method», отмечена как эффективная в документе, определяющем государственную политику в отношении снижения негативных последствий для общества и семьи от употребления наркотиков и алкоголя [37].

В рамках этой модели, взаимодействие родственников с аддиктом рассматривается в качестве стресс-фактора, обуславливающего возникновение у них выраженного напряжения, в ряде случаев приводящего к развитию физических и/или психических расстройств. При этом социальная поддержка, получаемая родственниками аддикта, выступая в качестве буфера и медиатора, способна в значительной степени смягчать негативное воздействие болезни близкого.

Данная концепция отличается целостностью, значительное внимание в ней уделяется как вопросам диагностики, так и путям психокоррекционной и социотерапевтической работы, последовательно реализуемой в рамках созданной авторами программы («5-Step Method»). Предлагаемая авторами программа может варьироваться по количеству сессий (от 1 до 5) и формату проведения (очные психотерапевтические сессии; вводная сессия и дальнейшая самостоятельная работа по пособию для родственников). Основными элементами (шагами) являются: безоценочное слушание; предоставление релевантной информации; исследование совладания (выявление тех форм совладания, которые родственник использует в настоящий момент, анализ «за» и «против» их применения, рассмотрение альтернатив); подключение социальной поддержки; выявление потребностей в дальнейшей работе (направление к соответствующим специалистам).

Одним из центральных звеньев модели SSCS является предложенная авторами типология форм совладающего поведения родственников аддиктов. В рамках данной типологии Jim Orford с коллегами

выделяют 3 принципиально различающихся способа реагирования родственников на болезнь близкого, а именно: «борьбу» («standing up to it»)*; «приспособление» («putting up with it») и «обретение независимости» («becoming independent») [29].

Данная типология была изначально описана на основе кросс-культурного исследования структуры совладающего поведения в семьях аддиктов, проведенного авторами в Англии и Мексике [28]. Совладающее поведение оценивалось J. Orford и коллегами на основе предварительного выделенных в предыдущем исследовании копинговых реакций, включавших 8 категорий: эмоциональный копинг, терпимость (терпимость-принятие; терпимость-самопожертвование), бездействие, избегание, контроль, ассертивное реагирование, поддержка (употребляющего), независимость. В результате качественного и количественного анализа (в частности, факторного анализа) результатов, отражающих способы возможного реагирования родственников, проживающих совместно с наркотизирующимся или алкоголизирующимся близким, на складывающуюся в связи с употреблением ситуацию, было выделено 3 основных фактора, названных авторами «вовлечение» (engagement), «терпимость — бездействие» (tolerant-inactive) и «отказ» (withdrawal).

Любопытно заметить, что представленный конструкт ассоциативно близок инстинктивным теориям реагирования на угрозу («бей» — «замри» — «беги»). Такое описание активности близких больного по совладанию с болезнью родственника кажется слишком упрощенным.

Фактор, получивший название «вовлечение», объединял стратегии, отражающие попытки членов семьи изменить поведение аддикта, и включал «эмоциональный копинг» (выражение эмоций по отношению к употребляющему, например, в форме мольбы; обвинений; споров), «контроль» (попытка ограничить употребление алкоголя или употребление наркотиков), «ассертивное реагирование» (четкое и спокойное выражение своей позиции по отношению к употреблению, например, отказ выдавать деньги), «поддержка» (например, разговор по душам). Комбинация ассертивных и поддерживающих копингов, описывается авторами, как отражающая понимание родственников о допустимости и недопустимости различных форм поведения, сюда же относятся действия, мотивирующие аддикта на прекращение употребления и/или обращение за лечением [38].

Фактор «терпимость — бездействие», включал такие стратегии, как «самопожертвование», «принятие» (например, попытки оправдать аддикта) и «бездействие», которое выражалось, например, в пустых угрозах, отсутствии каких-либо требований к зависимому или стремлении сохранить мир любой ценой.

Фактор «отказ» являлся биполярным: на одном его полюсе располагались стратегии, на-

правленные на «избегание» и «независимость», отражающие попытки дистанцироваться от наркозависимого путем активного смещения фокуса на другие интересы и потребности, на другом — стратегии «поддержки», имеющее отрицательную нагрузку.

J. Orford с коллегами подчеркивают многомерность природы стратегий совладания, используемых родственниками в их стремлении помочь близкому, и предостерегают от рассмотрения какой-либо из выделенных ими стратегий как дисфункциональной или функциональной, без соотнесения с контекстом конкретной жизненной ситуации родственника (длительностью нахождения в стрессовой ситуации, обусловленной заболеванием близкого, ролью родственника в семье, материальным положением, моральными обязательствами по отношению к близкому и т.п.). Однако при оценке эффективности разработанной ими программы интервенций для родственников аддиктов («5-Step Method») в качестве критериев, отражающих позитивные изменения, авторы приводят общее снижение количества используемых копингов, происходящее за счет сокращения стратегий «вовлечение» и «терпимость — бездействие» [12, 23, 38]. При этом показатели стратегии «отказ» в некоторых выборках выявляют повышение частоты использования входящих в нее компонентов после проведенных интервенций [13, 38]. Получается, что стратегии, направленные на активное взаимодействие родственника с аддиктом, попытки изменить его поведение, спонтанная деятельность, направленная на борьбу с болезнью и поддержку страдающего аддикцией родственника (которая может, осуществляясь в естественной для близких родственников отношений форме, принимать вид самопожертвования), рассматриваются как «нездоровые» («unhealthy») [12]. В то время как увеличение независимости родственника, его переориентация на решение задач, не связанных с болезнью близкого, которые являются компонентами копинга «отказ», представляются авторам как преимущественно позитивные изменения в динамике отношений родственник — больной.

Такая оценка J. Orford подтверждается и приводимым им иллюстративным материалом, отражающим данные качественного анализа. Позитивным представляется смещение фокуса родственников на собственные нужды и проблемы, а в демонстрируемых высказываниях отражается появившаяся у них способность отделиться от аддикта вне зависимости от его состояния или даже полный разрыв отношений с ним [13, 38].

Авторы делают вывод о том, что меньшее количество копинговых реакций является индикатором позитивных изменений, поскольку большая часть попыток совладать с ситуацией (особенно в форме «вовлечения» и «толерантности») является бесполезной и оказывает негативное влияние на здоровье родственников [29].

Таким образом, в основе разработанной программы снижения вреда у аффектированных болезнью родственника близких лежит характерное

* Здесь и далее перевод терминов осуществляется из контекстно-смысловых, а не формально лингвистических значений.

для западной культуры представление о безусловной ценности личностной автономии как инструмента достижения самореализации личности.

В качестве обоснования эффективности собственной программы J. Orford с коллегами также приводит показатели, говорящие о значимом уменьшении симптомов (на физическом и психологическом уровне), отражающих стрессовое напряжение родственников аддиктов. Однако необходимо отметить, что, несмотря на снижение, в целом уровень исследуемой симптоматики остается высоким и сопоставим с данными, полученными при обследовании стационарных и амбулаторных больных психиатрической клиники [38]. Возникает вопрос, почему при сокращении неадаптивных вариантов копинга («вовлечение», «терпимость—бездействие»), с которыми коррелирует выявляемая патологическая симптоматика [19] и формирование дистанцирования (независимости) от больного, уровень симптомов, отражающих дистресс, остается по-прежнему крайне высоким?

Несмотря на принципиальное различие изначальных посылов модели SSCS и концепции зависимости, наблюдается значительное сходство подходов к пониманию причин дисфункциональности родственников аддиктов, которая усматривается в утрате ими автономии. Соответственно этому и восстановление оптимального функционирования видится в отделении родственников от больного.

По нашему мнению, проблема заключается в том, что, описывая различные спонтанно возникающие способы реагирования родственников, авторы рассматривают близких больного как пассивных реципиентов, адаптирующихся к стрессовым условиям существования, полностью детерминированным аддиктивным поведением больного. При этом конструктивные в своей основе тенденции близких больного, направленные на преодоление его болезни (по сути, являющиеся действиями по активному преобразованию собственной среды и устранению из нее важнейшего источника патологического стресса), равно как и их крах оказываются вне поля зрения концепции. Именно блокада этих смыслообразующих усилий, происходящая за счет обесценивания значимости опеки близкого, является одним из потенциальных источников формирования эмоционального выгорания родственников, которое, по нашему мнению, и отражается в сохраняющейся психопатологической симптоматике. Иными словами, принципиальная установка на «отделение» от страдающего зависимостью любимого человека, лежащая в основе современного представления о необходимой трансформации отношений родственник—аддиктивный больной, препятствует реализации базовой потребности родственников в заботе о близком. Реализация такой потребности имеет для самореализации родственников аддиктов как минимум не меньшее значение, чем достижение абстрактной личностной автономии.

Следует отметить, что изменение дистанции между болеющим родственником и опекающим

его близким не является специфичным для клиники аддиктивных расстройств. Усиление симбиотичности отношений представляет собой естественную реакцию, безусловно требующую внимания специалистов. Однако наличие симбиотических тенденций не является препятствием для изучения и поддержания конструктивной личностной активности родственников, направленной на достижение благополучия болеющего члена семьи и никак не может быть преодолено путем механистической выработки полярных симбиотичности форм поведения и реагирования.

Поддерживаемая специалистами в соматической и даже психиатрической клиниках личностная активность родственников, направленная на борьбу с болезнью близкого, проявляющаяся в различных формах опеки, в клинике аддикций наталкивается на значительное сопротивление. Это сопротивление связано со сложившимися стереотипами оценки взаимодействия родственников и пациентов, традиционно рассматриваемого как дисфункциональное и оказывающее обоюдное деструктивное воздействие.

В соматической клинике, где существующее благополучие пациента фактически не зависит от психологического функционирования семьи, стигматизирующее представление родственников об их причастности к возникновению и поддержанию патологического процесса отсутствует. Здесь широко используется термин «caregiver», который может быть переведен как «осуществляющий заботу». Этот термин отражает те общественные сдвиги, которые определяют восприятие родственников хронически больных как выполняющих социально необходимые функции и являющихся ключевым элементом в системе терапии и реабилитации пациентов.

Особенности течения психиатрических заболеваний, в частности, необходимость поддержания медикаментозного комплаенса и мониторинга состояния больного для его своевременной госпитализации, обусловили значимость привлечения родственников психически больных в качестве активных участников терапевтического процесса, которое осуществляется, несмотря на сохраняющуюся часто выраженную стигматизацию данного контингента.

Современные реалии жизни (деинституализация) заставляют не только приветствовать опеку, осуществляемую родственниками хронически больных, но и создавать условия для ее расширения и оптимизации. В этой связи изучение протекторов и предикторов эмоционального выгорания родственников хронически больных является активно развивающимся направлением, что нашло отражение в представленных выше исследованиях родственников соматически и психически больных детей и взрослых. В наркологии в этом отношении наблюдается значительное отставание.

Не находящая поддержки в условиях современной доктрины потребность родственников аддиктов в активном вовлечении в жизнь болеющего отражается, в частности, в их попытках объ-

единиться для обмена опытом по оказанию помощи своим страдающим зависимостью близким. Примером такого объединения может являться основанное на поддержке социального окружения (peer-based social support) сообщество «Learn to Cope» (LTC), возникшее в Массачусетсе (США) в 2004 году на фоне развития эпидемии опиатных передозировок. Организованное группой родителей наркозависимых в настоящий момент LTC объединяет более 7000 родственников больных, которые обмениваются опытом борьбы с болезнью близкого (например, информацией о различных терапевтических и реабилитационных программах; трудностях, возникающих в процессе оформления страховок на лечение и т.п.), привлекают специалистов для проведения психообразовательных программ и тренингов (в частности, обучения тому, как действовать в случае передозировки). В соответствии с идеологией сообщества поощряется активная поддерживающе-опекающая позиция родственника по отношению к больному [21].

Знаковым является появление в литературе, посвященной родственникам аддиктов, термина «caregiver». Исследуя возможность применения этого термина для родственников, опекающих взрослого, страдающего зависимостью от алкоголя или наркотиков члена семьи, R. Velleman [37] говорит о принципиальной применимости этого термина, предостерегая от прямого переноса закономерностей, наблюдаемых у родственников больных с другой патологией, на клинику аддиктивных расстройств. Автор подчеркивает, что в сфере аддиктивных расстройств необходимость осуществления непосредственного присмотра за состоянием физического или психического здоровья хронически больного может являться менее очевидной, чем при рассмотрении других групп заболеваний. Так, ...«члены семьи могут не быть «осуществляющими заботу» в строгом смысле этого слова (например, они могут быть родителями, которые переживают из-за злоупотребления наркотическими веществами своего взрослого ребенка, но при этом, не живут вместе с ним и не осуществляют фактический «уход»; или проживают вместе с больным, но не оказывают физическую помощь в общепринятом значении этого термина)...Однако степень тяжести и последствия связанные с длительным употреблением наркотических веществ или алкоголя могут требовать выраженной ответной реакции членов семьи, направленной на обеспечение физического благополучия и преодоление текущих кризисов у больного. Некоторые члены семьи могут чувствовать, что у них нет выбора, и они обязаны взять на себя роль «осуществляющего опеку», даже если они не хотят этого» (р. 22). Важно отметить, что в качестве одной из причин такого нежелания R. Velleman отмечает истощение или разочарование в зависимом близком. По нашему мнению, схожая картина может наблюдаться у родственников больных, страдающих любыми другими хроническими заболеваниями и напрямую отражает процессы, связанные с «выгоранием».

По сути, использование термина «caregiver» как концепта для понимания психологии родственника аддикта представляет собой попытку отобразить конструктивный аспект деятельности близких пациентов с аддиктивными расстройствами. В данном контексте родственники рассматривают не как препятствие, а как те, кто оказывает помощь специалисту в лечении больного.

Восприятие родственников аддиктивных больных в качестве «осуществляющих опеку» полноправных членов терапевтического процесса, то есть изменение привычного сложившегося в наркологии образа, открывает возможность для нового понимания феноменов ранее описываемых в качестве патологических проявлений личностной и семейной дисфункциональности (созависимости). Так, цинизм по отношению к больному, чувство горечи, враждебности и презрения, нарастание безразличия к исходу болезни, ощущение собственной беспомощности и беспомощности, снижение жизненной энергии, возникновение психосоматических нарушений, блокада высших эмоций («психическая анестезия») [3, 7, 16], по нашему мнению, должны пониматься, как результат длительной неэффективной работы родственников по преодолению болезни близкого в условиях стигматизирующей среды.

Схожие проявления, выявляемые у специалистов, работающих в клинике аддиктивных расстройств, многократно описывались различными отечественными и зарубежными исследователями в рамках концепции выгорания [4, 39]. Собственно, и сам феномен впервые был выявлен у волонтеров, работавших с наркозависимыми больными [17].

Вместе с тем прямой механический перенос закономерностей, установленных в рамках концепции выгорания в производственных отношениях, в плоскость психологии родственников аддиктивных больных представляется нецелесообразным, поскольку не учитывает многих мотивов, определяющих взаимодействие близкородственных субъектов. Другими словами, необходимо исследование того, как закономерности выгорания проявляют себя в контексте специфической групповой семейной динамики.

Таким образом, введение концепции выгорания в качестве одного из важных методологических принципов позволяет переформулировать многие патопсихологические и психопатологические феномены, описанные у родственников аддиктов, с одной стороны, и расширяет перспективы терапевтической коррекции патологических реакций родственников за счет оптимизации их функционирования как «осуществляющих опеку» (caregivers) — с другой.

Нами предпринята попытка разработки конкретного психодиагностического инструментария оценки выраженности и характера процесса эмоционального выгорания родственников больных с химической аддикцией. Данный процесс рассматривается как важнейший индикатор блокады конструктивной смыслообразующей деятельности

близких аддиктивного больного, а именно хронической фрустрации их стремления преодолеть болезнь члена семьи.

В основу разрабатываемой методологии легли современные представления о процессе выгорания, позволяющие рассматривать этот феномен в более широком контексте межличностных отношений [6, 31], представление о «вовлеченности» как о явлении противоположном выгоранию [33, 34], а также теория самоэффективности [8]. Самоэффективность здесь понимается как уверенность индивида в собственной способности эффективно справляться с решением определенной задачи; связана с достижением положительных результатов, постоянством в реализации лично значимой осмысленной деятельности, большей вероятностью успеха и более низким чувством тревоги в ситуации столкновения индивида со сложной проблемой [8]. В качестве такой проблемы для родственников аддиктивного больного прежде всего выступает процесс его лечения.

В заключении хотелось бы сказать, что авторы не отрицают значимость феноменов, описан-

ных в рамках других концептуальных моделей, но стремятся к целостности восприятия психологии родственников аддиктивных больных, которое не должно ограничиваться изучением преимущественно деструктивных аспектов их существования. Недостаточность исследования конструктивной личностной активности членов семьи аддиктивных больных в условиях хронического стресса обусловлена как инертностью установок, определяющих понимание психологии родственников, так и отсутствием специализированного инструментария и целостной методологии, где конструкт выгорания занимал бы добавочное место.

В следующем сообщении будет подробно представлена оригинальная методология исследования процессов выгорания на контингенте родственников аддиктивных больных, а также описана предлагаемая авторами психодиагностическая методика «Уровень эмоционального выгорания родственников» и опыт ее применения для изучения выгорания у близких больных алкоголизмом и опиатной наркоманией.

Литература

1. Бочаров В.В., Шишкова А.М. Актуальные вопросы применения концепции созависимости в работе с родственниками аддиктивных больных // *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2015. — № 4. — С. 9–15.
2. Бочаров В.В., Шишкова А.М. Особенности личностного и семейного функционирования родственников наркозависимых. — СПб.: *Нестор-История*. — 2016. — 336 с.
3. Ерофеева Н.А. Психологические особенности близких родственников пациентов с алкогольной и игровой зависимостью: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб. — 2013. — 22 с.
4. Кухтенко Ю.А. Выявление Синдрома Эмоционального Выгорания у лиц, занимающихся профессиональной деятельностью в области психиатрии и наркологии. Полимодальная психотерапия как метод коррекции синдрома выгорания // *Психотерапия*. — 2014. — № 11. — С. 82–84.
5. Москаленко В.Д. Зависимость: семейная болезнь. — М.: ПЕР СЭ. — 2002. — 336 с.
6. Попов Ю.В., Кмить К. В. «Эмоциональное выгорание» — только лишь результат профессиональных отношений? // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2012. — № 2. — С. 98–101.
7. Психопатологические проявления созависимости в клинике наркомании: пособие для врачей / В.В. Чирко, М.В. Демина, М.А. Винникова, М.А. Баринов; НИЦ наркологии. — М. — 2005. — 16 с.
8. Bandura A. *Self-efficacy: The exercise of control*. — New York: *Freeman*. — 1997. — 604 p.
9. Benishek, L.A., Kirby, K.C., & Dugosh, K.L. *Prevalence and frequency of problems of concerned family members with a substance using loved one* // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. — 2011. — Vol. 7. — P. 82–88. <http://dx.doi.org/10.3109/00952990.2010.540276>.
10. Calderwood, A.K., Rajesparam, A. *Applying the codependency concept to concerned significant others of problem gamblers: Words of caution* // *J. Gambl. Iss.* — 2014. — Vol.29. — P. 1–16.
11. Chandra K. *Burden and coping in caregivers of men with alcohol and opioid dependence: MD dissertation*. — Chandigarh, India: *Postgraduate Institute of Medical Education & Research*. — 2004.
12. Copello A., Templeton L., Krishnan M. et al. *A treatment package to improve primary care services for relatives of people with alcohol and drug problems* // *Addiction Research*. — 2000. — Vol.8. — P. 471–484.
13. Copello A., Templeton L., Orford J., Velleman, R. *The 5-step method: evidence of gains for affected family members* // *Drugs: Education, Prevention & Policy*. — 2010. — Vol.17. — P. 100–112.
14. Denomme W.J., Benhanoh O. *Helping concerned family members of individuals with substance use and concurrent disorders: An evaluation of a family member-oriented treatment program* // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2017. — Vol.79. — P. 34–45.
15. Edwards P., Harvey C., Whitehead P.C. *Wives of alcoholics: a critical review and analysis* // *Quart. J. Stud. Alcohol*. — 1973. — Vol.34. — P. 112–132.
16. *Family interventions with substance abuse: Current best practices* / ed. by O.J. Morgan, C.H. Litzke. — Binghamton, NY: *Haworth*. — 2008. — 247p.
17. Freudenberger H. J. *Staff burnout* // *J. Social Iss.* — 1974. — Vol.30. — P.159–165.
18. Futterman S. *Personality trends in wives of alcoholics* // *J. Psychiatr. Social Work*. — 1953. — Vol. 23. — P. 37–41.

19. Hurcom C.A., Copello A., Orford J. An exploratory study of the predictors of coping and psychological well being in female partners of excessive drinkers // *Behav. Cogni. Psychotherapy.* — 1999. — Vol. 27. — P. 311–327.
20. Kalashian M.M. Working with the wives of alcoholics in an outpatient clinic setting // *Marriage and Family.* — 1959. — Vol. 21. — P. 130–133.
21. Kelly J.F., Fallah-Sohy N., Cristello J., Bergman B. Coping with the enduring unpredictability of opioid addiction: An investigation of a novel family-focused peer-support organization // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2017 — Vol. 77. — P. 193–200. doi: 10.1016/j.jsat.2017.02.010.
22. Kirby K.C. et al. The significant other checklist: Measuring the problems experienced by family members of drug users // *Addict. Behav.* — 2005. — Vol. 30. — P. 29–47.
23. Kogan K.L., Jackson J.L. Stress, personality and emotional disturbance in wives of alcoholics // *Quart. J. Stud. Alcohol.* — 1965. — Vol. 26. — P. 486–495.
24. Lee, Bonnie K. Where Codependency Takes Us: A Commentary // *J. Gambling Iss.* — 2014. — Vol. 29. — P. 1–5.
25. Lee K.M.T., Manning, V., Teoh, H.C., et al. Stress-coping morbidity among family members of addiction patients in Singapore // *Drug and Alcohol Review.* — 2011. — Vol. 30 (4). — P. 441–447. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00301.x>.
26. Nebhinani N., Anil S.K., Mattoo B.N., Basu D. Family burden in injecting versus noninjecting opioid users // *Industr. Psychiat. J.* — 2013. — Vol. 22 (2). — P. 138–142.
27. Orford J., Natera G., Davies J., et al. Stresses and strains for family members living with drinking or drug problems in England and Mexico // *Salud. Mental.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1–13.
28. Orford J., Natera G., Davies J., et al. Tolerate, engage or withdraw: a study of the structure of families coping with alcohol and drug problems in south west England and Mexico City // *Addiction.* — 1998. — Vol. 93 (12). — P. 1799–813.
29. Orford J., Velleman R., Natera G., et al. Addiction in the family is a major but neglected contributor to the global burden of adult ill-health // *Social Science & Medicine.* — 2013. — Vol. 78. — P. 70–77.
30. Rodriguez A.E. Resilient women: from victimhood to autonomy case in the selfhelp groups codependent anonymous // *Acta Colombia de Psicología.* — 2013. — Vol. 16. — P. 71–79.
31. Roskam I., Raes M-E., Mikolajczak M. Exhausted Parents: Development and Preliminary Validation of the Parental Burnout Inventory // *Front. Psychol.* — 2017. — Vol. 8 : 163. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00163
32. Schaef A.W. Co-Dependence: misunderstood and mistreated. — San Francisco : Harper & Row. — 1986. — 107 p.
33. Schaufeli W.B., Salanova M., González-Romá V., Bakker A.B. The measurement of engagement and burnout: a two sample confirmatory factor analytic approach // *J. Happiness Studies.* — 2002. — Vol. 3. — P. 71–92.
34. Schaufeli W.B. Bakker A.B. Job demands, job resources and their relationship with burnout and engagement: a multi-sample // *J. Org. Behavior.* — 2004. — Vol. 25. — P. 293–315.
35. Shyangwa P.M., Tripathi B.M., Lal R. Family burden in opioid dependence syndrome in tertiary care centre // *J. Nepal Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 47. — P. 113–119.
36. Talwar V.K. Verma A.N. Singh R., Sharma V. Codependency and marital adjustment in depression // *Delhi Psychiat.* — 2011. — Vol. 14. — P. 110–115.
37. Velleman R. The policy context: reversing a state of neglect // *Drugs: Education, Prevention and Policy.* — 2010. — Vol. 17. — P. 8–35.
38. Velleman R., Orford J., Templeton L., et al. 12-month follow-up after brief interventions in primary care for family members affected by the substance misuse problem of a close relative // *Addict. Research & Theory.* — 2011. — Vol. 19. — P. 362–374.
39. Vilardaga R., Luoma J.B., Hayes S.C., et al. Burnout among the addiction counseling workforce: the differential roles of mindfulness and values-based processes and work-site factors // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2011. — Vol. 40. — P. 323–335. doi: 10.1016/j.jsat.2010.11.015
40. Wegscheider-Cruse S. Choicemaking for Co-Dependents, Adult Children and Spirituality Seekers. — Pompano Beach, FL : Health Communications. — 1985. — 217 p.
41. Yaghoubneghad S., Karimi M., Modirkhazeni S. M. Relationship between Codependency, Perceived Social Support, and Depression in Mothers of Children with Intellectual Disability // *Int. J. Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering.* — 2016. — Vol. 10. — P. 222–226.

References

1. Bocharov V.V., Shishkova A.M. Aktualnyie voprosy primeneniya kontseptsii sozavisimosti v rabote s rodstvennikami addiktivnyih bolnyih // *Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V. M. Behtereva.* — 2015. — # 4. — S. 9–15.
2. Bocharov V.V., Shishkova A.M. Osobennosti lichnostnogo i semeynogo funktsionirovaniya rodstvennikov narkozavisimyyih. — SPb. : Nestor-Istoriya. — 2016. — 336 s.
3. Erofeeva N. A. Psihologicheskie osobennosti blizkih rodstvennikov patsientov s alkogolnoy i igrovoy zavisimostyu : avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. — SPb. — 2013. — 22 s.
4. Kuhtenko Yu.A. Vviyavlenie Sindroma Emotsionalnogo Vyigoraniya u lits, zanimayuschih-sya professionalnoy deyatelnostyu v oblasti psikiatrii i narkologii. Polimodalnaya psihoterapiya kak metod korrektsii sindroma

- vyigoraniya // Psihoterapiya. — 2014. — № 11. — S. 82–84.*
5. *Moskalenko V.D. Zavisimost: semeynaya bolezni. — M. : PER SE. — 2002. — 336s.*
6. *Popov Yu.V. , Kmit K.V. «Emotsionalnoe vyigornie» — tolko lish rezultat professionalnyh otnosheniye? // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psihologii. — 2012. — № 2. — S. 98–101.*
7. *Psihopatologicheskie proyavleniya sozavisimosti v klinike narkomanii : posobie dlya vrachej / V.V. Chirko, M.V. Demina, M.A. Vinnikova, M.A. Barinov; NNTs narkologii. — M. — 2005. — 16 s.*

Сведения об авторах

Бочаров Виктор Викторович — к.псх.н., руководитель лаборатории клинической диагностики и психодиагностики НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: bochvikvik@gmail.com

Шишкова Александра Михайловна — к.псх.н., с н.с. лаборатории клинической диагностики и психодиагностики НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail:shishaspb@mail.ru

Черная Юлия Сергеевна — м.н.с лаборатории клинической диагностики и психодиагностики НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: psiheja13@mail.ru

Ипатова Кира Александровна — медицинский психолог отделения медицинской реабилитации №1, Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Межрайонный наркологический диспансер №1». E-mail: ipatova_k@mail.ru

Сивак Александра Александровна — медицинский психолог Городской наркологической больницы Санкт-Петербурга. E-mail: sito89@mail.ru

Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты

Гаврилова С.И.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

Резюме. В работе рассматривается концепция мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment — MCI) и современные подходы к диагностике предементной (симптоматической) стадии болезни Альцгеймера. Освещаются применявшиеся ранее попытки проведения превентивной терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера. Рассматриваются результаты новых клинических и нейробиологических исследований, направленных на поиск методов клинико-биологического мониторинга и прогноза пролонгированных эффектов разных видов нейропротективной терапии (на моделях курсовой терапии цитиколином и церебролизином).

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера, мониторинг терапии, цитиколин, церебролизин

Pre-dementia neurocognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects

Gavrilova S.I.

FSBI «Mental Health Scientific Center», Moscow

Summary. There are the concept of mild cognitive decline (Mild cognitive impairment — MCI) and current approaches to the diagnosis pre-dementia (symptomatic) stage of Alzheimer's disease in this discussing article. The article highlights previously attempts of preventive treatment of dementia due to Alzheimer's disease. This article discusses the resultsof the new clinical and neurobiological research aimed at finding the clinical and biological monitoring methods and the prognosis of prolonged effects of different types of neuroprotective therapy (on models oftherapeutic courseswith Cerebrolysin and Citicoline).

Key words: mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, monitoring therapy, citicoline, cerebrolysin

Проблема деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА), представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного мира, ВОЗ признала деменцию вообще и БА, как наиболее частую причину деменции, приоритетной проблемой здравоохранения.

Как известно, деменция, обусловленная первичным нейро-дегенеративным процессом альцгеймеровского типа, развивается постепенно, исподволь на протяжении длительного периода времени (до 10-15 и более лет) и может годами оставаться нераспознанной. Прогрессирование болезни неизбежно сопряжено с формированием у пациентов тяжелой деменции, на которую приходится наибольшая часть (3/4) от всех затрат на обеспечение медико-социальной помощью таких больных. Многие члены семьи больного могут ретроспективно назвать наиболее ранние и малозаметные симптомы забывчивости или изменений характера пациента, которые за несколько лет до явного заболевания были предвестниками развивающейся болезни. О таких «прообразах» будущих корковых «очаговых» расстройств, характерных для развернутой стадии БА, писал Э.Я. Штернберг [1]. Подтверждением того, что первичный нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа имеет «немую» доклиническую стадию развития, на которой диагноз собственно болезни еще не может быть поставлен, служат данные нейростологических исследований.

Н. Braak и Е. Braak [2] идентифицировали 6 стадий нейрофибриллярных изменений, соответ-

ствующим нарастающей тяжести когнитивного дефицита при развитии БА и провели сопоставление прижизненных психометрических данных с выраженностью и распространенностью нейрофибриллярной патологии. При аутопсийном исследовании они обнаружили, что даже у когнитивно нормальных пожилых имеются минимально представленные нейрофибриллярные клубки (НФК), локализованные только в энторинальной коре и гиппокампе.

У пациентов с легким когнитивным снижением обнаруживается возрастание плотности НФК в медиальных отделах височных долей и гиппокампе, а также нейротические бляшки. Таким образом, пациенты с когнитивным снижением, еще не достигшим выраженности деменции, имеют те же классические нейрпатологические маркеры, что и пациенты с БА. У последних нейрофибриллярная патология и нейротические бляшки становятся более многочисленными и распространяются на височно-теменные и лобные неокортикальные структуры. Однако оставалось неясно, где же проходит разграничительная линия, разделяющая легкое когнитивное нарушение, соответствующее нормальному старению, и прогностически неблагоприятное когнитивное снижение, соответствующее продромальной стадии БА. Определить такую границу оказалось очень трудно, если не невозможно даже при тщательном психометрическом тестировании. Это связано прежде всего с очень широким диапазоном различий в выполнении когнитивных тестов у здоровых лиц, в част-

ности, вследствие разницы в уровне интеллектуального развития и образования. Поэтому нет и по-видимому не может быть надежной универсальной границы между нормальными и патологическими оценками в выполнении когнитивных тестов, которые можно было бы применить в диагностических целях.

Современная исследовательская концепция мягкого когнитивного снижения (Mildcognitiveimpairment- MCI) родилась из необходимости идентифицировать категорию пациентов с таким ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и имеет повышенный риск перехода в деменцию в течение ближайших 3-5 лет. Исследования такого рода промежуточных состояний недавно привели к выработке «консенсуса» — соглашения о том, что синдром когнитивного снижения, предшествующий диагнозу первичной дегенеративной деменции, можно охарактеризовать, используя набор широко структурированных клинических указаний.

Дефиниция синдрома MCI, сформулированная в клиническом руководстве [3] по мягкому когнитивному снижению группой авторов из исследовательского центра по деменции Нью-Йоркского Университета и их коллегами из Лондонского Института неврологии, определяет эту диагностическую категорию следующим образом: «когнитивный синдром, определяемый легкими признаками ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных за наличие синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо иным церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией, в том числе, медикаментозной, а также с депрессией или умственной отсталостью».

Операциональные критерии, которыми рекомендуется пользоваться для диагностики синдрома мягкого когнитивного снижения, следующие:

- жалобы больного на легкое снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и выявляемое объективно легкое когнитивное снижение по крайней мере в тестах на исследование памяти и тех когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА;
- признаки когнитивного дефицита соответствуют 3-й стадии по шкале Global Deterioration Scale (GDS)[4] и оценке 0,5 по шкале Clinical Dementia Rating –CDR[5];
- диагноз деменции не может быть поставлен;
- повседневная активность остается сохранной, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Шкала GDS структурирована по 7 степеням тяжести нарушений когнитивных и функциональных способностей: 1 — соответствует норме;

2 — нормальному старению; 3 — мягкому когнитивному снижению; с 4 по 7 — соответственно: мягкой, умеренной, умеренно-тяжелой и тяжелой стадиям деменции.

Сходным образом построена и шкала CDR.. Описание выраженности когнитивных и функциональных нарушений, соответствующих оценке 0,5, сходно с описанием 3ей стадии по шкале GDS, но более четко структурировано по 6 параметрам когнитивного и функционального дефицита.

Используемые сегодня методологические подходы (психометрический в сочетании с известными непрямыми объективными маркерами) дают большую степень «покрытия» когнитивных показателей между нормой и патологией и потому вряд ли могут служить надежными методами дифференциации стабильного и прогрессирующего (до деменции) вариантов синдрома MCI. Для решения проблемы ранней (доклинической) диагностики БА необходима организация проспективных исследований с использованием для динамической оценки лиц с синдромом MCI следующих мультидисциплинарных подходов: психопатологического и психометрического; системного нейropsychологического; молекулярно-генетического и биохимического (с использованием новых диагностических маркеров, желательных определяемых в сыворотке крови, а не в ликворе); и возможно также — усовершенствованного нейроинтраскопического. Можно предполагать, что комплекс исходных параметров, установленных с помощью упомянутых методов, позволит разработать значительно более надежные и специфические критерии (или диагностический алгоритм) для доклинической диагностики БА, нежели те, которыми оперирует современная концепция MCI.

Новые диагностические методы, позволяющие с достаточно высокой надежностью диагностировать БА на стадии ее субклинического течения, являются или травматичными (определение ликворных маркеров) или чрезвычайно затратными (позитронно-эмиссионная томография с лигандами бета-амилоида). Поэтому поиск ранних диагностических маркеров, особенно относительно недорогих и нетравматичных, также, как и поиск новых терапевтических мишеней для превентивной терапии деменции, является чрезвычайно актуальной научной задачей. Разработка панели новых биологических маркеров, позволяющих на ранней преддементной стадии выявить БА, провести дифференциальный диагноз и определить прогноз течения заболевания, имеет большую научную и практическую значимость, давая возможность улучшить прогноз для пациентов и снизить социально-экономический ущерб для общества.

В последние годы в мировой литературе и в России активно исследуется роль воспаления и иммунной системы мозга на ранних этапах их патогенеза [6]. На животных моделях БА показано, что в ходе развития болезни чрезмерно активированная микроглия (макрофаги мозга) повреждает нейроны за счет повышенной секреции ме-

диаторов воспаления (свободные радикалы, цитокины и др.). К чрезмерной реакции воспаления и нарушению захвата микроглией бета-амилоида предрасполагают генетические факторы риска, наиболее значимый из которых — наличие гено-типа ApoE ϵ 4. По современным данным, изменения со стороны иммунной системы могут наблюдаться уже на самых ранних стадиях заболевания, в результате чего повышенный уровень медиаторов воспаления может определяться в периферическом кровотоке пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения [7]. В то же время плохо изученным при БА остается соотношение и активность клеток адаптивного иммунитета, нет также данных об их динамике в ходе прогрессирования деменции альцгеймеровского типа. При БА и синдроме МСІ отмечается изменение содержания в ЦНС и в кровотоке ростовых нейротрофических факторов, обеспечивающих регенеративные процессы, нейропротекцию, синаптическую пластичность [8]. Показано их влияние на системное воспаление и активацию адаптивного иммунитета [9], что делает эти белки перспективной мишенью для изучения на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, в комплексе с маркерами воспалительной активации иммунной системы. В последние годы в области ранней додементной диагностики БА был выделен ряд новых клинико-биологических периферических биомаркеров, отражающих связь между клиническими показателями прогрессирования когнитивного дефицита, обусловленного БА, и биохимическими показателями, отражающими участие иммунных процессов в развитии заболевания [10], а также с показателями, отражающими состояние эндогенной системы защиты и восстановления мозга [11].

Полученные в последние годы данные показывают, что при развитии когнитивного снижения в течение длительного времени существует постоянный дефицит неприлизина — амилоиддеградирующего фермента, что может приводить к существенному изменению метаболизма β -амилоида и накоплению его в разных органах и тканях, включая мозг [13], что в свою очередь может приводить к нарушению деятельности нервных клеток и их гибели вследствие развития нейродегенерации и к прогрессированию когнитивного дефицита. Полученные данные также свидетельствуют, что при развитии деменции, обусловленной БА, дефицит активности неприлизина усугубляется. Существенное снижение активности неприлизина не только усиливает накопление амилоидного пептида, но и приводит к нарушению структуры мозга, межклеточного взаимодействия и метаболизма ряда нейротрансмиттеров и на клиническом уровне — к прогрессированию ухудшения памяти и других когнитивных функций [14]. Данные, полученные в нашем совместном исследовании с сотрудниками Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова об изменении активности неприлизина в плазме крови у лиц с амнестическим типом синдрома МСІ и у больных БА [12], схожи с полу-

ченными ранее данными Huang et al [16], показавших изменения активности этого фермента в теменной и фронтальной коре головного мозга у аналогичных групп пациентов [15].

В частности, в нашем исследовании было установлено, что у пациентов с аМСІ активность НЕП в среднем ниже на 19%, АХЭ — на 33% и БуХЭ — на 15% по сравнению с контролем. Соответствующее снижение активности ферментов для больных с БА оказалось еще более выраженным: для НЕП на 42%, АХЭ — на 66% и БуХЭ — на 33% по сравнению с контролем. Полученные данные таким образом свидетельствуют, что для пациентов с аМСІ и БА характерна общая тенденция к снижению ферментативной активности АХЭ, БуХЭ и НЕП в плазме крови по сравнению с контролем (рис. 1). Снижение этих показателей коррелирует с уровнем когнитивных дисфункций и предположительно может использоваться как комплекс биомаркеров для ранней диагностики. БА у пациентов с нарушениями памяти и когнитивного функционирования. Безусловно необходимо подтверждение этих данных на большой выборке пациентов с БА и аМСІ.

В ходе проведения упомянутого исследования было, кроме того, проведено пилотное открытое клиническое исследование эффективности курсовой 1,5 месячной терапии цитиколином у пациентов с аМСІ (в суточной дозе 1000мг).

Цитиколин — препарат с мультитargetными свойствами. Доказано, что цитиколин обладает доказанной способностью улучшать биосинтез фосфатидилхолина и ацетилхолина, ингибировать процессы перекисного окисления липидов и снижать глутат-индуцированный апоптоз. Он активизирует энергетические процессы в нейронах за счет улучшения функций митохондрий нейронов, тем самым способствуя нормализации процессов тканевого дыхания.

В ходе исследования было установлено, что наряду с улучшением когнитивного функционирования, определявшегося с помощью батареи нейропсихологических тестов, восстанавливалась активность АХЭ, БуХЭ и НЕП у пациентов с аМСІ до значений, соответствующих или близких к нормальным. В частности, обнаружено повышение средней удельной активности НЕП на 40% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно активность АХЭ повысилась на 33%, а БуХЭ — на 19%. Предположительно изменение уровня этих показателей может использоваться для объективного мониторинга терапевтического эффекта при проведении терапии цитиколином у пациентов с аМСІ.

Как свидетельствует анализ публикаций последних двух десятилетий, многочисленные попытки разработки превентивной терапии БА до сих пор не увенчались успехом. В качестве возможных превентивных терапевтических подходов применялись разнообразные виды терапевтического вмешательства, включавшие как средства, применяемые в настоящее время для лечения БА (донепезил и галантамин), так и препараты Гин-

Таблица 1. Разработка подходов к превентивной терапии деменции у пожилых больных с синдромом мягкого когнитивного снижения (клинические исследования, проведенные в ФГБНУ НЦПЗ)			
Препарат, Производитель	Диагноз	Длительность терапии, дозы	Результаты
Танакан (EGb 761) ИПСЕН ФАРМА Франция	Синдром мягкого когнитивного снижения — МСІ	6 месяцев 120 мг/сут перорально	Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Колыхалов И.В. Опыт клинического применения танакана в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2006, №10, с.42-46.
Ноопепт ОАО «ФАРМСТАН-ДАРТ» Россия	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа — а-МСІ	3 месяца 20-30мг/сут перорально	Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Ж. Современная терапия психических расстройств, №1,2008, с. 27-32.
Церебролизин ЭВЕР НЕЙРО ФАРМА ГмБХ Австрия	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа – а-МСІ	3 года 30мл в/в № 20 по 2 курса в года внутривенно капельно	Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Фёдорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Кашин А.В., Густов А.В., Антипенко Е.А., Коршунова Ю.А., Давыдова Т.А., Г. Месслер. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. Ж. Неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова, 2010, №1, с.68-75
Актовегин Такеда Япония	Синдром мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза	56 дней 200 мг (5 мл) внутримышечно	Н.М.Михайлова, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Калын, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013, № 7, С. 69— 76
Цераксон Такеда Япония	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа – а-МСІ	3 месяца 1000 мг/сут перорально	Гаврилова С.И., Фёдорова Я.Б., Калын Я.Б., Гантман М.В., Колыхалов И.В. Цераксон (Цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения (Mildcognitiveimpairment). Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2011, № 12. С. 16— 20.
Карнитетин, ПИК Фарма, Россия	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа – а-МСІ	3 месяца 1770мг/2360мг перорально	Федорова Я.Б., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения ацетил-L-карнитина (Карнитетин®) у пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения. Consiliummedicum. Неврология, 2014г., № 1, С. 60— 65

ко билоба, нестероидные противовоспалительные средства, статины, токоферол и аскорбиновая кислота и т.п.) не продемонстрировали клинически значимых эффектов. Поиск возможных подходов к разработке превентивных стратегий терапии БА остается, наряду с разработкой ранних диагностических методов, одним из основных направлений научных исследований, проводимых в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ РАМН (а позднее ФГБНУ НЦПЗ) в последнее десятилетие. Перечень некоторых из опубликованных исследований приведен в табл.1.

Предметом особого нашего внимания стали исследования, направленные на разработку превентивного нейротрофического воздействия, которое, с нашей точки зрения, может рассматриваться как «барьер» на пути развития нейродегенера-

ции. Нейротрофическое воздействие — естественный процесс, который включает нейропротекцию, нейропластичность, нейрогенез и повышение выживаемости нейронов в условиях неблагоприятного воздействия, например, в условиях гипоксии, ишемии, травмы головного мозга, эксайтотоксичности и амилоидогенеза. Все указанные процессы участвуют в стимуляции и поддержке эндогенной системы защиты и восстановления мозга. Нейротрофическое воздействие в организме реализуется через нейротрофины — семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются как в нейронах, так и в нейроглии и непосредственно обеспечивают процессы пролиферации, дифференцировки и функционирования нейронов и поддержания их жизнеспособности. Естественные нейротрофины CNTF (цилиар-

ный нейротрофический фактор), GDNF (глиальный нейротрофический фактор), инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и IGF-2), NGF (фактор роста нервов) представляют собой крупные белковые молекулы, неспособные проникать через гематоэнцефалический барьер и по этой причине недоступные для экстрацеребрального терапевтического введения. Ограниченные попытки их введения непосредственно в желудочки мозга были быстро остановлены из-за тяжелых нежелательных явлений. В то же время один из препаратов, ранее длительно использовавшихся для лечения церебрально-сосудистой патологии, — церебролизин — в последнее время стал предметом многих нейробиологических исследований, доказавших его структурную и функциональную аналогию с нейротрофинами [16,17].

В настоящее время церебролизин является препаратом выбора при лечении неврологических заболеваний различного генеза. Доказано, что церебролизин обладает нейротрофическими и нейротропными свойствами, обусловленными содержанием в его составе активных фрагментов нейротрофических пептидов — фактора роста нервов (NGF), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), глиального нейротрофического фактора (GDNF), инсулиноподобных факторов (IGF-2 и IGF-1). Также в церебролизине содержатся биологически активные пептиды (энкефалины, орексин, галанин) и важнейшие аминокислоты, часть из которых может выполнять роль нейромедиаторов (глутамат, аспарат, γ -аминомасляная аминокислота, β -аланин, таурин, глицин лизин, аргинин и др.). Эти аминокислоты могут участвовать в регуляции основных нервных процессов (возбуждение, торможение, бодрствование и сон, синаптическая пластичность, эмоции, поведение, память, обучение).

К настоящему времени создана большая экспериментальная база, касающаяся физиологических механизмов действия церебролизина. Доказанные регенеративные и нейротропные свойства церебролизина [18-20] обусловлены следующими механизмами его действия: активацией сигнального каскада Shh (Sonic hedgehog) и сигнального пути PI3K/Akt, которые активируются NGF и орексином, входящих в его состав. Терапия церебролизинем значительно увеличивает деление нейрональных клеток — предшественников и их дифференциацию в нейроны и олигодендроциты, что сопровождается одновременным усилением активности каскада Shh [21]. Причиной усиления активности последнего может быть действие NGF, активные фрагменты которого входят в состав церебролизина. Лечение церебролизинем по данным G.S. Georgy и соавт. [22] приводит к повышению уровня IGF-1 и серотонина при одновременном снижении уровня провоспалительного фактора ФНО- α . Доказано, что и NGF, и орексин стимулируют синтез BDNF — нейропептида, участвующего в механизмах регенерации нейронов [23]. K.Ubhi и соавт. [24] показали, что церебролизин стимулирует продукцию холинергиче-

ских нейронов и увеличивает общую длину дендритных пирамидальных нейронов [25].

В ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность и безопасность применения церебролизина при лечении БА, как в рамках монотерапии, так и в комбинированной терапии с ингибиторами ХЭ [26-31].

По данным ряда клинических и экспериментальных исследований [32,33] терапевтические эффекты в отношении когнитивного функционирования больных БА сохраняются на протяжении 3-х месяцев и более после завершения терапии. Установленные физиологические механизмы действия церебролизина и его клиническая эффективность при лечении мягкой и умеренной стадии БА и синдрома аМСІ дают основание для реализации превентивной терапии БА у лиц из группы риска по этому заболеванию.

Однако, лечение церебролизинем проводится парентерально повторными курсами (1-2 раза в год), что требует существенных финансовых и временных затрат. Поэтому представлялось важным выявить лабораторные параметры, обладающие предсказательными свойствами в отношении пролонгированной терапевтической эффективности этого препарата для предотвращения развития деменции и выявить маркеры для объективного мониторинга длительных эффектов терапии у лиц с синдромом аМСІ.

В недавно проведенном нами в сотрудничестве с группой сотрудников Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова исследовании мы изучили в качестве возможного маркера эффективности терапии пациентов с когнитивными нарушениями уровень аутоантител к двум функционально значимым белкам нейронов мозга — рецептору нейротрофинов р75 и ацетилхолиновому рецептору альфа7-типа. Рецептор нейротрофинов р75 играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма в норме и запускает клеточную гибель при развитии патологий [34,35]. Известно, что уровень белка р75 резко повышается у пациентов с диагнозом БА [36]. Альфа7-тип ацетилхолинового рецептора участвует в регуляции механизмов памяти и других когнитивных процессах и в отличие от рецептора нейротрофинов р75, при развитии БА количество ацетилхолинового рецептора этого типа в мозге резко снижается [37].

Целью этого исследования была оценка немедленных и отсроченных терапевтических эффектов курсовой терапии церебролизинем, а также выделение биомаркеров для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования его долговременного воздействия у лиц с синдромом аМСІ.

Всем пациентам был проведен четырехнедельный курс терапии из 20 внутривенных капельных инфузий церебролизина по 30 мл (с постепенным наращиванием дозы препарата в течение первых четырех дней) в 100 мл физиологического раствора.

В ходе наблюдения были выполнены 4 визита:

Визит 1 (скрининговый) (-14-0 день исследования); визит 2 (0 день исследования) — день начала курса терапии; визит 3 (4 недели исследования + 3 дня) — окончание курса лечения; визит 4 (10 недель исследования + 3 дня) — оценка отсроченных эффектов терапии (через 6 недель после окончания лечения); визит 5 (26 недель исследования + 3 дня) — оценка отдаленных эффектов терапии.

В качестве первичных критериев оценки эффективности терапии были выбраны результаты тестирования по следующим шкалам (в баллах): CGI (Clinical Global Impression — шкала общего впечатления); вторичными критериями оценки эффективности являлись результаты тестирования по шкалам: MMSE (Mini-Mental State Examination — минитест оценки когнитивных функций); MoCA-test (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); MDRS (Mattis Dementia Rating Scale: звуковые и категориальные ассоциации, реципрокная координация, графомоторная проба, обнаружение сходства, память; FAB (Frontal Assessment Battery: Motor series, Selective attention — Батарея лобной дисфункции);

Тест рисования часов; BNT (Boston Naming test — Бостонский тест называния); Тест запоминания 10 слов; Отсроченное воспроизведение 10 слов; Называние цифр в прямом и обратном порядке.

В исследование были включены 20 пациентов, однако для обработки результатов отобраны 19 больных, т.к. 1 больной был исключен из исследования из-за нежелательных явлений, которые не были связаны с проводимой курсовой терапией церебролизином.

Все 19 пациентов были исследованы методом МРТ головного мозга: при этом 5 пациентов наряду с признаками наружной и внутренней гидроцефалии отмечались единичные мелкие сосудистые очаги; у 2 пациентов были признаки только наружной гидроцефалии; у 12 пациентов — признаки наружной и внутренней гидроцефалии.

Отчетливое улучшение состояния большинства больных прослеживалось при оценке по шкале CGI уже на 4-ой нед. исследования (т.е. на момент завершения терапии): у 5 пациентов было отмечено умеренное или значительное улучшение, у 12 пациентов — минимальное улучшение и только у 2 пациентов состояние когнитивных функций не изменилось. При оценке на 10 и 26 недель исследования (соответственно через 6 и 22 недели после завершения терапии) данные тенденции сохранились.

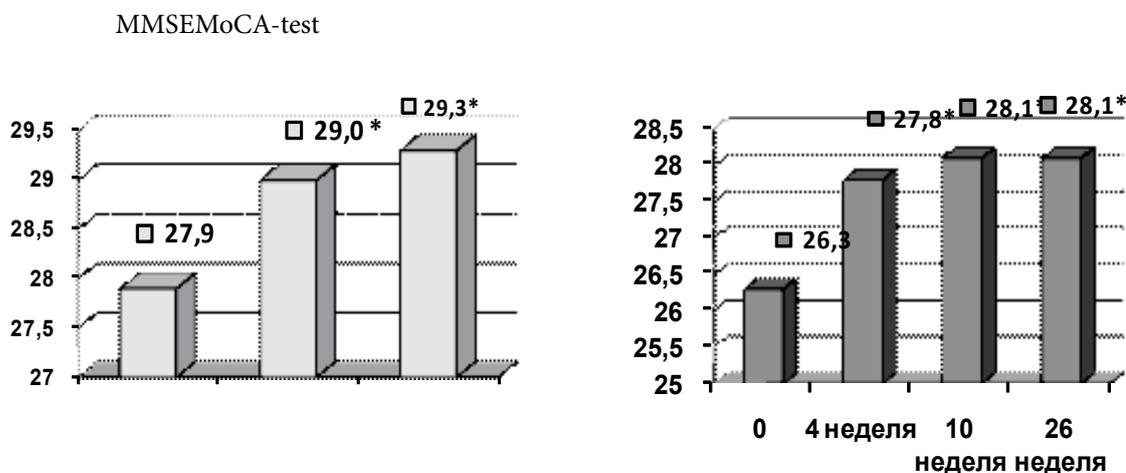
Статистически значимое улучшение когнитивного функционирования больных было установлено по шкале MMSE и «Монреальской шкале оценки когнитивных функций» (MoCA-test) как немедленно после окончания курса лечения, так и через 6 и 22 нед. после его окончания (рис. 1).

Положительная значимая динамика среднего показателя по тесту «Рисования часов» была отмечена к окончанию терапии церебролизином (4 неделя) (увеличение с 8,98 до 9,65). При дальнейшем наблюдении (10 и 26 нед.) данный показатель оставался на достигнутом после окончания лечения уровне.

Анализ динамики показателей по Бостонскому тесту называния показал их статистически значимое увеличение как при оценке через 4 нед., так и через 10 и 26 нед. с начала исследования (увеличение показателей с 47,87 до 49,89, 51,05 и 50,8 соответственно).

По результатам анализа данных по шкале лобной дисфункции как через 4 и 10 нед., так и на 26 нед. исследования было выявлено статистически значимое улучшение показателей (рост составил с 13,9 до 14,6, 14,7 и 14,6 соответственно). Различия значимы по сравнению с оценкой до начала терапии ($p < 0,05$).

По данным теста называния цифр в прямом и обратном порядке выявлено статистически значимое увеличение показателей к окончанию терапии церебролизином (4 нед.) как при прямом называ-



Различия значимы по сравнению с оценкой до начала терапии * — $p < 0,05$
 Рис. 1. Динамика показателей когнитивного функционирования (шкала MMSE и MoCA-test) у пациентов с синдромом MCI после терапии церебролизином

нии цифр (с 6,1 до 6,4), так и при назывании цифр в обратном порядке (с 4,4 до 4,5). При оценке этих показателей через 6 и 22 недели после окончания терапии (10 и 26 нед. исследования) эти показатели не только не уменьшились, но оставались на значимо высоком уровне по сравнению с оценкой до начала терапии (различия значимы по сравнению с оценкой до начала терапии *— $p < 0,05$).

Анализ динамики показателей по тесту воспроизведения 10 слов показал статистическое значимое увеличение показателей непосредственно и отсроченного воспроизведения к окончанию курса лечения (4 нед.). В дальнейшем показатель прямого воспроизведения слов к 10 и 26 нед. исследования снизился по сравнению с оценкой к 4 нед. Показатель же отсроченного воспроизведения слов, оставался на значимо более высоком уровне по сравнению с исходной оценкой вплоть до 26 нед. исследования. По данным теста оценки вербальных ассоциаций было выявлено значимое увеличение показателей звуковых ассоциаций к 4 и 10 нед. (с 14,8 до 16,2 и 16,4 соответственно), к 26 нед. этот показатель снизился до 15,4 баллов (незначимо). При анализе категориальных ассоциаций не отмечалось значимых изменений по данному показателю при последующих оценках на 4, 10 и 26 нед. исследования.

Анализ показателей теста Матисса выявил статистически значимый рост показателей по тестам: сходства (к 4 и 26 нед.) и памяти (к 4, 10 и 26 нед.). Показатели реципропной координации и графомоторной пробы оставались на стабильном уровне на протяжении всего исследования.

Таким образом, по результатам оценки эффективности лечения пациентов с синдромом аМСИ церебролизином (в дозе 30 мл в 100 мл физиологического раствора с постепенным наращиванием дозы по вышеописанной схеме), проводившегося на протяжении 4 недель, было выявлено статистически достоверное улучшение показателей когнитивного функционирования по следующим шкалам: MMSE, MoCA-тесту, Бостонскому тесту называния и тесту рисования часов, по шкале лобной дисфункции, по тестам повторения цифр, тесту воспроизведения 10 слов, тесту деменции Матисса немедленно после окончания курса терапии (4 нед.). Оценка через 10 нед. исследования, т.е. через 6 нед. после окончания курса, показала сохранение достигнутого терапевтического эффекта по большинству проведенных тестов. К окончанию исследования (26 нед.) установлено сохранение терапевтического эффекта на уровне достигнутого на 10 нед. исследования по 4 из 9 тестов и небольшое незначимое снижение оценок по остальным когнитивным тестам, однако оценка по 7 из 9 когнитивных оставалась значимо выше показателей к началу лечения. Исключение составили только тесты на вербальные и категориальные ассоциации и на запоминание 10 слов.

По результатам проведенного скрининга сывороток крови 19 пациентов, отобранных на 0, 10 и 26 неделе, было обнаружено наличие аутоантител, направленных только на фрагмент 155-164 ре-

цептора нейротрофинов р75. Наиболее выраженные отличия в оптических плотностях наблюдали между первым и третьим отборами крови, в связи с этим изменение уровня антител в результате терапии (дельта) рассчитывали по формуле (ОП—ОПфонI)-(ОПФ—ОПфонФ), где ОП—оптическая плотность, полученная при связывании с пептидом сыворотки 1-го забора (0 день), ОПфонI—оптическая плотность, полученная при связывании с планшетом без пептида сыворотки 1-го забора, ОПФ—оптическая плотность, полученная при связывании с пептидом сыворотки 3-го забора (26 неделя), ОПфонФ—оптическая плотность, полученная при связывании с планшетом без пептида сыворотки 3-го забора. Отличия в оптических плотностях сывороток между первым и вторым отборами были существенно меньше.

По результатам выраженности клинического эффекта пациентов разделили на 2 группы. 1 группу составили пациенты, с выраженным терапевтическим эффектом от лечения церебролизином (10 чел) и во 2 группу вошли пациенты, терапия которых вызвала минимальный терапевтический эффект, или пациенты без улучшения (9 чел.). Группы формировались по суммарной экспертной оценке с учетом общего клинического впечатления исследователя и пациента, а также динамики когнитивных показателей.

По уровню когнитивного функционирования к началу исследования пациенты 2х групп значимо не различались, за исключением оценки по MoCA-тесту и субтесту оценки памяти по шкале Матисса, по которым пациенты 1 группы имели значимо более высокие исходные оценки по сравнению с пациентами 2 группы.

Следует отметить, что группы не различались ни по частоте генотипа APOE4(+), ни по показателям шкал Хачинского и Гамильтона. Пациенты 2 группы оказались старше пациентов 1 группы на 5,5 лет, но эти различия не были статистически значимыми.

При сравнении исходных параклинических показателей у больных 1 и 2 групп значимые различия отмечены только по уровню естественных антител к короткому пептидному фрагменту рецептора нейротрофинов р75. Этот показатель в группе с лучшим терапевтическим ответом был исходно значимо выше, чем во 2 группе пациентов.

При сравнении динамики разности показателей когнитивных функций к 10 нед. исследования (т.е. через 6 нед. после окончания лечения) не было установлено значимых различий между 1 и 2 группами, хотя по большинству когнитивных параметров улучшение было более выражено в 1 группе пациентов.

При сравнении динамики разности показателей когнитивного функционирования на 26 неделе исследования (т.е. через 22 нед. после окончания лечения) по сравнению с начальной оценкой значимые различия между группами были выявлены по шкале MMSE и тесту на запоминание 10 слов. В 1 группе через 26 нед. с начала исследова-

Таблица 2. Динамика параклинических показателей к 10 и 26 неделям исследования (по сравнению с исходной оценкой) в 1 и 2 группах пациентов с аМСИ

Разность показателей между 0 днем и 10 и 26 неделями	Среднее значение по 1 группе	Среднее значение по 2 группе	p	Ст.откл. 1 группа	Ст.откл. 2 группа
p75— 10 нед	-0,082	0,0341	0,012173	0,0956	0,0727
p75— 26 нед	-0,133	0,0348	0,000025	0,0649	0,0625

Во 2 группе снижение этого показателя не наблюдалась ни на 10, ни на 26 нед. исследования.

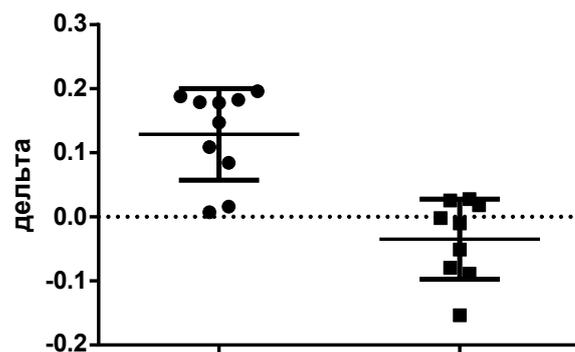
ния значительно улучшились оценки по шкале MMSE по сравнению со 2 группой (соответственно на 2 и 0,8 балла) и пациенты 1 группы стали в среднем запоминать на 0,5 слова больше, тогда как во 2й группе показатель запоминания слов ухудшился за этот период на 0,9 балла.

При сравнении динамики параклинических показателей в 1 и 2 группах значимые межгрупповые различия выявлены только по динамике уровня естественных антител к короткому пептидному фрагменту рецептора нейротрофинов p75 (табл. 2). В группе 1 уровень естественных антител к p75 снизился после лечения (как на 10, так и на 26 нед.) и оставался на более низком по сравнению с исходным уровнем.

На рис. 2 приведено изменение уровня антител в результате терапии церебролизином для пациентов 1 и 2 групп к 26 нед. исследования (по сравнению с исходной оценкой). Как видно из приведенных данных, выраженное улучшение состояния пациентов сопровождалось снижением уровня антител к фрагменту 155-164 рецептора нейротрофинов p75. У пациентов 2 группы наблюдался разброс в полученных данных, однако большинство сывороток пациентов 2-ой группы не показало снижения уровня антител к фрагменту 155-164 рецептора нейротрофинов p75.

Таким образом, впервые было показано, что пациенты с аМСИ имеют повышенный уровень аутоантител к фрагменту p75, который в случае успешной терапии церебролизином достоверно понижается. В связи с этим антитела к фрагменту 155-164 рецептора нейротрофинов p75 могут рассматриваться как потенциальный биомаркер терапевтической динамики когнитивных нарушений при проведении нейротрофической превентивной терапии, а модифицированный фрагмент 155-164 рецептора p75 может быть эффективным инструментом для их обнаружения в сыворотках крови пациентов.

Проведенное пилотное исследование позволило обнаружить потенциальный биомаркер, позволяющий прогнозировать отсроченный (через 6



* $p < 0,01$ по U-критерию Манна-Уитни, $U = 6$. Горизонтальные линии отображают средние значения разности оптических плотностей между первым и третьим отборами крови.

Рис. 2. Изменение уровня аутоантител к фрагменту белка p75 между первым (0 день) и третьим (26 неделя) отборами крови в 1 и 2 группах пациентов

нед. после окончания терапии) и долговременный (через 22 нед.) терапевтические эффекты курсовой терапии церебролизином у больных с амнестическим типом синдрома МСИ. Поскольку, однако, проведенное исследование ограничивалось небольшой группой пациентов, его результаты могут рассматриваться как предварительные. Для верификации маркеров, прогнозирующих долговременный терапевтический эффект церебролизина у пациентов с амнестическим типом синдрома МСИ, необходимо увеличение численности исследуемой когорты пациентов.

Определение биомаркеров, прогнозирующих долговременный эффект курсовой терапии церебролизином, позволит стратифицировать пациентов с аМСИ на кандидатов для проведения превентивной терапии с применением церебролизина и лиц, которым такая терапия не показана.

Литература

1. Штернберг Э.Я. Клиника деменций пресенильного возраста. — Л., «Медицина». — 1967.
2. Braak H., Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. — *Acta Neurol. Scand. Suppl.* — 1996. — Vol.165. — P. 3-12.
3. Golomb J., Kluger A., Garrard P. et al. *Clinician's manual on mild cognitive impairment.* — London: Science Press Ltd. — 2001. — 56 p.
4. Reisberg B., Ferry S.H., de leon M.G., et al. *The global deterioration scale (GDS) / An instrument*

- for assessment of primary degenerative dementia// *Amer.J.Psych.* — 1982. — Vol.139. — P.1136-1139.
5. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules//*Neurology.* — 1993. — Vol.43. — P. 4212-4213.
 6. Perry V.H., Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. — *Nat Rev Neurol.* — 2014. — Vol.10. — P. 217-224.
 7. Dursun E., Gezen-Ak D., Hanağası H., et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. — *J Neuroimmunol.* — 2015. — Vol.283. — P. 50-57.
 8. Diniz B.S., Reynolds C.F. 3rd, Begley A. et al Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. — *J Psychiatr Res.* — 2011. — Vol.49. — P. 96-101.
 9. Schuhmann B., Dietrich A., Sel S. et al. A role for brain-derived neurotrophic factor in B cell development. — *J Neuroimmunol.* — 2005. — Vol.163. — P. 15-23.
 10. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Дупин А.М. Врожденный иммунитет и болезнь Альцгеймера. — *Психиатрия.* — 2011. — Т.1. — С. 52-58.
 11. Малашенкова И.К., Хайлов Н.А., Крынский С.А., Озурцов Д.П., Казанова Г.В., Величковский Б.Б., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Дидковский Н.А. Уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF у пациентов с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным расстройством. — *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2016. — Т.116. — С. 39-43.
 12. Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Козлова Д.И., Кочкина Е.Г., Федорова Я.Б., Гаврилова С.И. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни альцгеймера. — *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2015. — Т.115. — С. 110-117.
 13. Журавин И.А., Васильев Д.С., Дубровская Н.М., Багрова Д. И., Кочкина Е. Г., Плеснева С. А., Туманова Н. Л., Наливаева Н. Н. Когнитивные расстройства в онтогенезе млекопитающих при нарушении пренатального развития. — *Ж. Психиатрия.* — 2010. — Т.4. — С. 36-43.
 14. Дубровская Н.М., Наливаева Н.Н., Плеснева С.А., Тернер Э.Дж., Фопонова А.А. Изменение активности амилоид-деградирующих металлопептидаз приводит к нарушению памяти у крыс. — *Ж. Выси. Нервн. Деят.* — 2009. — Т.59. — С. 615-623.
 15. Huang J.Y., Hafez D.M., James B.D., Bennett D.A., Marr R.A. Altered NEP2 expression and activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. — *J Alzheimers Dis.* — 2012. — Т. 28. — С. 433-441.
 16. Chen H., Tung Y.C., Li B., et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. — *Neurobiology of aging.* — 2007. — Vol.28. — P.1148-1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.036>.
 17. Громова О.А. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата це-обролизина при ишемии головного мозга. — *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2014. — Vol.3. — P. 43-50.
 18. Садин А.В., Жидоморов Н.Ю., Гоголева И.В., Демидов В.И., Гришина Т.Р., Громова О.А. Исследование нейрорегенеративного действия церебролизина при травматическом повреждении головного мозга. — *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(4): 57-60.
 19. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z.G. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin improved neurological function after stroke // *Stroke.* 2013; 44(7): 1965-1972.
 20. Sharma H.S., Sharma A., Mossler H., Muresanu D.F. Neuroprotective effects of cerebrolysin, a combination of different active fragments of neurotrophic factors and peptides on the whole body hyperthermia-induced neurotoxicity: modulatory roles of co-morbidity factors and nanoparticle intoxication // *Int Rev Neurobiol.* 2012; 102: 249-276.
 21. Камынина А.В., Пономарева Е.В., Короев Д.О., Волкова Т.Д., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Вольпина О.М. Пониженный уровень антител к фрагменту альфа7-типа ацетилхолинового рецептора в сыворотках крови пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015, т.115,12:128-132.
 22. Georgy G.S., Nassar N.N., Mansour H.A., Abdallah D.M. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats // *PLoS One.* 2013; 8(6): e64847 Print 2013.
 23. Harada S., Yamazaki Y., Tokuyama S. Orexin-A suppresses postischemic glucose intolerance and neuronal damage through hypothalamic brain-derived neurotrophic factor // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2013; 344(1): 276-285.
 24. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H., Masliah E. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J Neurosci Res.* 2013; 91(2): 167-177.
 25. Alcantara-Gonzalez F, Mendoza-Perez C.R., Zaragoza N., Juarez I., Arroyo Garcia L.E., Gamboa C., De La Cruz F, Zamudio S., Garcia-Dolores F, Flores G. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice // *Synapse.* 2012; 66(11): 938-949.
 26. Reiner M., Brunnbayer M., Dunky A. et al. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // *WMW Wien. Mod. Wochenschr.* 1997. V.147. P. 426 — 431.
 27. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Efficacy of the Peptidergic Nootropic Drug Cerebrolysin in

- Patients with senile dementia of the Alzheimer Type // Pharmacopsychiatry. 1994. Vol.27. N.1. P. 32—40.*
28. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии у больных с болезнью Альцгеймера. // Ж. социальн. и клинич. психиатр., 2000. №2. С. 41-46.
 29. Герасимов Н.П. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебролизина при болезни Альцгеймера. // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. №2. С.35-40.
 30. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C., Couceiro V., Aleixandre M., Vargas M., Linares C., Granizo E., García-Fantini M., Baurecht W., Doppler E., Moessler H. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Aug;8(5):583-91.
 31. Gauthier S, Proano JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015; 39(5-6): 332-47.
 32. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2007. — 360 с.
 33. Rockenstein E., Ubhi K., Pham E., Michael S., Doppler E., Novak P., Inglis C., Mante M., Adame A., Alvarez X.A., Moessler H., Masliah E. Beneficial effects of a neurotrophic peptidergic mixture persist for a prolonged period following treatment interruption in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J Neurosci Res.* 2011; 89(11): 1812–1821.
 34. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:121–164.
 35. Knowles J.K., Rajadas J., Nguyen T.V., Yang T., LeMieux M.C., Vander Griend L., Ishikawa C., Massa S.M., Wyss-Coray T., Longo F.M.. The p75 neurotrophin receptor promotes amyloid-beta(1-42)-induced neuritic dystrophy in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2009;29(34):10627-37.
 36. Hu X.Y., Zhang H.Y., Qin S., Xu H., Swaab D.F., Zhou J.N. (2002) Increased p75(NTR) expression in hippocampal neurons containing hyperphosphorylated tau in Alzheimer patients. *Exp Neurol* 178:104–111.

Сведения об авторе

Гаврилова Светлана Ивановна — д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии и отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений
Сегодня он принимает новые важные решения

РЕКЛАМА

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

EVER
PHARMA

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsai S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015; 14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug; 20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015; Vol. 39, no. 5–6:332–347

СЕРМИОН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ НИЦЕРГОЛИН



Сермион – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией¹⁻⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)²

СЕРМИОН® (ницерголин): Ницерголин – производное эргolina, 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 эрготина 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 симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 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_{2B} 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: преобладающее 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®, одобрена МЗ РФ П N011253/02-180110.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, одобрена МЗ РФ П N011253/01-021013.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, одобрена МЗ РФ П N012181/01-061115.
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 β -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.

* Показания к применению различаются для препарата Сермион® в таблетках в дозах 5 и 10 мг и для препарата Сермион® в таблетках в дозе 30 мг.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН (НИЦЕРГОЛИН) 5 и 10 мг таб и лиофилизат (Для хирургов)¹⁻²

СЕРМИОН® (ницерголин), таблетки по 5 и 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций: Вазоактивное вещество. Ницерголин – производное эргolina, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге.

ПОКАЗАНИЯ: Острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока). Острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза и эмболии сосудов головного мозга), в том числе транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция (применяются таблетки по 30 мг) и головная боль, вызванная вазоспазмом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ: Таблетки по 5 и 10 мг: внутрь 5–10 мг три раза в сутки с одинаковыми интервалами между приемами в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). Лфофилизат для приготовления раствора для инъекций: внутримышечно – 2–4 мг (2–4 мл) два раза в сутки; внутривенно – медленная инфузия 4–8 мг в 100 мл раствора хлорида натрия 0,9% или раствора декстрозы 5–10%; по назначению врача эту дозу можно вводить несколько раз в день; внутривенно – 4 мг в 10 мл раствора натрия хлорида 0,9%. препарат вводят в течение 2 минут. Раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления. При нарушениях периферического кровообращения ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в сутки в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). При острых нарушениях мозгового кровообращения, ишемическом инсульте вследствие атеросклероза, тромбоза и эмболии церебральных сосудов, преобладающих нарушениях мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки, гипертонические церебральные кризы) предпочтительно начинать курс лечения с парентерального введения препарата, затем продолжить прием препарата внутрь. При хронических нарушениях мозгового кровообращения, сосудистых когнитивных нарушениях, постинсультных состояниях ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в день. Терапевтическая эффективность препарата развивается постепенно и курс лечения должен быть не менее 3 месяцев. В некоторых случаях предпочтительно начинать терапию с парентерального введения, а затем перейти на прием препарата внутрь для поддерживающего лечения. При сосудистой деменции показано применение внутрь таблеток дозировкой 30 мг 2 раза в сутки (при этом каждые 6 месяцев рекомендуется консультироваться с врачом о целесообразности продолжения терапии). Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. Доза, длительность терапии и способ введения зависят от характера заболевания.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Редко – выраженное снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения; головокружение; диспепсия; ощущение жара; кожные высыпания; сонливость; ощущение жара; кожные высыпания; сонливость; повышение концентрации мочевой кислоты в крови, этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии. Побочные эффекты обычно легко или умеренно выражены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: В терапевтических дозах Сермион® не влияет на АД, однако у пациентов с гипертензией может вызывать постепенное снижение АД. После парентерального введения пациенту рекомендуется полежать несколько минут в горизонтальном положении, особенно в начале лечения. Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, под наблюдением врача. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.



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

Сравнительная характеристика ферментативной антиоксидантной защиты у больных с мягким когнитивным снижением и депрессией позднего возраста. Возможна ли терапевтическая коррекция?

Залуцкая Н.М., Юшин К.В., Шедрина Л.В., Бельцева Ю.А., Дубинина Е.Е., Незнанов Н.Г.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Свободно-радикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих болезней в старческом возрасте. Цель настоящей работы состояла в выявлении степени выраженности ОС у пациентов с мягким когнитивным снижением (предположительно болезнь Альцгеймера), с мягким когнитивным снижением сосудистой этиологии, у лиц, страдающие депрессивным расстройством в сравнении с контрольной группой того же возраста. Обнаружена особая уязвимость глутатионовой системы у больных всех обследованных групп, в особенности, у лиц, страдающих депрессией, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. Выявлено снижение активности глутатионпероксидазы, достоверно более выраженное у обследованных пациентов с поздней депрессией. Полученные нами данные согласуются с существующим в современной науке положении о роли ОС как ключевого звена в патогенезе депрессивных состояний

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, депрессия позднего возраста, окислительный стресс, антиоксидантная защита, глутатионпероксидаза, ницерголин

Comparative characteristics of enzymatic antioxidant protection in patients with mild cognitive decline and late-onset depression. Is a therapeutic correction possible?

Zalutskaya N.M., Ushin K.V., Shedrina L.V., Beltceva I.A., Dubinina E.E., Neznanov N.G.
V.M. Bekhterev National Medical Research Psychiatry and Neurology Center, St-Petersburg

Summary. Free radical processes, the degree of their intensification are one of the main pathogenetic factors in the development of many diseases in old age. The purpose of this study was to identify the severity of OS in patients with mild cognitive decline (presumably Alzheimer's disease), with mild cognitive decline in vascular etiology, in persons suffering from a depressive disorder compared to a control group of the same age. A special vulnerability of the glutathione system was found in patients of all the examined groups, in particular, in people with depression, in comparison with healthy elderly people. A decrease in the activity of glutathione peroxidase, significantly more pronounced in the examined patients with late depression, was revealed. The data obtained agree with the IDEA existing in modern science on the role of OS as a key element in the pathogenesis of depressive states.

Key words: mild cognitive decline, late age depression, oxidative stress, antioxidant protection, glutathione peroxidase, nicergoline

Известно, что свободно-радикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих болезней в старческом возрасте. Окислительный стресс (ОС) сопровождается процессами старения организма и развитие различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (АБ), сосудистая деменция, депрессия и другие, что было показано в проведенных нами исследованиях и отражено в многочисленных данных исследований [2, 15, 31, 6].

Активные формы кислорода (АФК) являются нормальными метаболитами обменных процессов в организме и выполняют определенную физиологическую роль в функционировании клетки. Вместе с тем, при определенных состояниях, сопряженных с интенсивной генерацией, АФК обнаруживают способность вступать в химические реак-

ции, следствием которых становится разрушение клеточных структур и токсическая окислительная деструкция биомолекул: тканей, белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот [10, 5].

Исходя из высокой реакционной способности АФК, их содержание в клетках должно поддерживаться на определенном уровне, необходимом для обеспечения жизненно важных метаболических процессов в клетке. Это осуществляется за счет функционирования ферментативной и неферментативной антиоксидантной защитной системы (АОС) [3, 25]. Ключевым ферментом антиоксидантной защиты (АОЗ) является супероксиддисмутаза (СОД) (супероксид-оксидоредуктаза, КФ 1.15.1.1), так как при ее участии прерывается цепь свободно-радикальных процессов еще в начале своего зарождения на стадии одноэлектронного восстановления кислорода с образованием супероксидного анион-радикала [3, 25, 36].

Конечным продуктом ферментативной реакции является один из компонентов АФК — перекись водорода (H_2O_2), которая подвергается распаду с участием ферментов-антиоксидантов каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) (КФ 1.11.1.9). ГПО, используя восстановленную форму глутатиона в качестве субстрата, эффективно расщепляет не только перекись водорода, но и органические гидроперекисные соединения, включая гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот [1, 41]. Активность ГПО зависит от концентрации восстановленной формы глутатиона. Восстановление образующегося окисленного глутатиона осуществляется за счет работы фермента глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2) — цитоплазматического белка, распределенного в тканях, подобно ГПО [1, 42, 10].

Активность и стабильность ключевых ферментов АОЗ взаимосвязаны. Три основных фермента — СОД, каталаза, ГПО — инактивируются одним из продуктов их ферментативной реакции [42]. Согласованные действия этих ферментов являются необходимыми для защиты их от непосредственного инактивирующего действия образующихся АФК [27]. Так, СОД, разрушая O_2^- , защищает каталазу от его инактивирующего действия, при этом снижается вероятность восстановления Fe^{3+} и возможность образования ОН, который служит прооксидантом перекисного окисления липидов (ПОЛ) [50]. В то же время, продукты ПОЛ являются потенциальными ингибиторами глутатионпероксидазы [17]. Каталаза и глутатионпероксидаза предохраняют СОД от инактивации, устраняя H_2O_2 . Поэтому только при условии сохранения активности и стабильности всех своих компонентов ферментативная антиоксидантная защита (АОЗ) способна обеспечить эффективную защиту организма от токсических форм активированного кислорода.

Степень выраженности патологических процессов при старении организма зависит от способности его поддерживать сбалансированное соотношение между про- и антиоксидантной системами, своевременной мобилизации АОЗ и сохранения оптимального соотношения между ферментативными и неферментативными компонентами АОС. Снижение активности ферментов-антиоксидантов приводит к возрастанию роли неферментативных компонентов, что может сопровождаться дополнительным образованием радикальных продуктов.

Ранее нами было проведено сравнительное исследование показателей окислительного стресса у пожилых пациентов, страдающих начальными стадиями деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и депрессией. В этих группах больных были обнаружены нарушения метаболических процессов, имеющие общие закономерности для состояния ОС [11]. Цель настоящей работы состояла в выявлении степени выраженности ОС у этих же категорий пациентов в сравнении с контрольной группой того же возраста. В качестве критерия оценки были выбраны показате-

ли активности ключевых ферментов АОЗ — СОД, ГПО и ГР и их соотношение между собой.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 126 пациентов, обратившихся за стационарной или амбулаторной помощью в отделение гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. Нами были проанализированы анамнестические данные, проведено клиническое обследование лиц, вошедших в исследование, выполнена скрининговая оценка когнитивных функций посредством краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [24], батарея лобной дисфункции (FAB) [21]. Для уточнения диагноза всем испытуемым было выполнено МРТ головного мозга.

Основную группу исследования составили лица с мягким когнитивным снижением (МСИ БА) (предположительно болезнь Альцгеймера) (42 человека), в первую группу сравнения были включены пациенты с мягким когнитивным снижением сосудистой этиологии (МСИ СД) (45 человек), во вторую группу — были лица, страдающие депрессивным расстройством (ДР) позднего возраста, не обнаруживающие признаков когнитивных нарушений (27 пациентов). Контрольную группу составили практически здоровые люди пожилого возраста (12 человек). Средний возраст лиц основной группы составил $66,8 \pm 7,7$ лет, испытуемых из первой группы сравнения — $0,9 \pm 8,2$ лет, пациентов с депрессией без когнитивных нарушений $66,8 \pm 7,8$ лет, лиц, составивших группу контроля, равнялся $65,5 \pm 7,6$ лет. Группы по данному показателю достоверно не различались.

Забор крови у обследуемых больных осуществляли из вены в утреннее время, натощак. В качестве антикоагулянта использовали гепарин.

Активность фермента СОД в лизатах эритроцитов крови оценивали по степени торможения супероксиддисмутазой восстановления бесцветных тетразолиевых солей супероксидныманион-радикалом, при котором происходит их превращение в окрашенное соединение (формазан). Максимум поглощения формазана в спектральном диапазоне регистрируется при 405 нм. СОД активность измеряли по степени ингибирования этой реакции с учетом того, что 1 единица СОД — вызывает 50% ингибирования развития окрашивания при данных условиях проведения метода. Активность фермента выражали в условных единицах либо на 1 мл эритроцитарной взвеси, либо на 1 г Hb.

В основе метода определения активности ГР лежит ее способность восстанавливать в присутствии НАДФ-Н-окисленную форму глутатиона в восстановленную. Активность фермента рассчитывали по степени увеличения в среде инкубации количества восстановленного глутатиона. Реакцию регистрировали при поглощении 340 нм. Ферментативную активность ГР определяли в цельной плазме крови и лизате эритроцитов, которые разбавляли в 20 раз и выражали в условных

единицах Е/мл эритроцитарной смеси или сыворотки и Е/гНб.

Активность ГПО определяли в присутствии ГР, которая катализирует восстановление глутатиона в присутствии куминового гидроксида и НАДФ-Н. Об активности фермента судили по снижению поглощения при 340 нм. Активность фермента выражали в МЕ/мл эритроцитарной смеси или МЕ/г Нб.

Результаты

Результаты сравнительной оценки показателей скрининговой оценки состояния когнитивных функций обследованных групп представлены в табл.1.

Как следует из табл.1, показатели лих, вошедших в группу контроля, оказались достоверно более высокими, чем параметры пациентов, составивших основную группу и обе группы сравнения. Лица, вошедшие в группу «депрессивное расстройство», обнаружили достоверно более высокие значения по шкалам MMSE и FAB по сравнению с пациентами основной и первой группы сравнения.

При сравнительном анализе показателей активности СОД, рассчитанных на 1 г Нб, нами не было выявлено статистически достоверных различий в эритроцитарном лизате крови всех обследованных групп больных в сравнении с контрольной (табл. 2)

В то же время активность СОД, рассчитанная на мл эритроцитарной смеси, была статистически достоверно ниже в группе депрессивных больных по сравнению с контрольной группой (табл.3)

Наиболее значимые различия были выявлены при исследовании активности ГПО. Так, при расчете активности ГПО на 1 мл эритроцитарной смеси отмечается статистически достоверное снижение активности фермента у больных, страдаю-

щих депрессией, в сравнении с результатами контрольной группы.

При сравнительном анализе активности ГПО внутри групп обращают на себя внимание наиболее выраженные различия ферментативной активности у депрессивных больных по сравнению с 1, 2и контрольной группами, которые являются статистически значимыми как при расчете на 1 мл эритроцитарной взвеси, так и на 1 г Нб.

Известно, что субстратом ГПО является восстановленный глутатион, образование которого катализируется за счет ГР. Однако на фоне снижения активности ГПО нами не отмечалось статистически достоверных изменений стороны активности ГР как в эритроцитах, так и в плазме. Следует отметить более высокие абсолютные цифры активности фермента в эритроцитарном гемолизате в группе депрессивных больных по сравнению с контрольной группой, но эти изменения не являются статистически достоверными.

С целью выявления степени нарушения ферментативной глутатионовой системы у обследованных нами больных нами было проанализировано соотношение между активностью ГПО и ГР в эритроцитарном гемолизате. Установлено, что у пациентов с депрессией показатель соотношения активностей ГПО/ГР был статистически достоверно более низким не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными других обследованных групп (группами МСИ БА и МСИ СД).

Обсуждение

Проведенные нами исследования позволили на основании анализа активности ключевых ферментов АОЗ крови пациентов с мягким когнитивным снижением (МСИ БА) (предположительно болезнь Альцгеймера), с мягким когнитивным снижением сосудистой этиологии (МСИ СД) и страдающих депрессивным расстройством (ДР) позднего возраста

Таблица 1. Показатели психометрических шкал обследованных лиц

Шкала	МСИ БА	МСИ СД	Депрессивное расстройство	Группа контроля
MMSE	23,7 ± 3,0	25,4 ± 2,8	28,0 ± 1,8*	29,0±1,2**
Батарея лобной дисфункции	13,1 ± 2,7	14,0 ± 2,6	16,2 ± 1,6*	18,0±2,6**

*— достоверные различия между показателями группы МСИ БА и группы «депрессивное расстройство» (p<0.05) и МСИ СД и группы «депрессивное расстройство» (p<0.05)

**— достоверные различия между показателями группы контроля и всех исследуемых групп (p<0.05)

Таблица 2. Значения показателя СОД в различных группах пациентов и контрольной группе

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	M±m	M±m	M±m	M±m
	(n=42)	(n=45)	(n=27)	(n=12)
СОД . Е/мл	182,27±4,19	183,18±5,05	172,63±7	197,92±7,26
СОД /Ед/г Нб	1402,22±39,8	1341,42±33,49	1330,02±69,48	1420,38±44,04

Таблица 3. Уровень статистической значимости различий активности супероксиддисмутазы в расчете на 1 мл эритроцитарной смеси и на 1 г Hb между отдельными группами больных

Показатель	$p_{1,2}(t)$	$p_{1,3}(t)$	$p_{1,4}(t)$	$p_{2,3}(t)$	$p_{2,4}(t)$	$p_{3,4}(t)$
СОД Е/ml	0,892	0,213	0,063	0,23	0,143	<u>0,023</u>
СОД /Ед/г Hb	0,243	0,336	0,8	0,868	0,228	0,347

Таблица 4. Значения показателей ГР, ГПО, ГПО/ГР в эритроцитах крови обследованных больных и контрольной группы

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	(n=16)	(n=29)	(n=12)	(n=12)
	M±m	M±m	M±m	M±m
ГПО Е/гHb	51,68±2,53	49,78±2,38	38,68±4,28	54,15±1,53
ГПО Е/мл	6913,61±334,48	6853,53±353,12	5343,67±582,34	7534,99±226,51
ГР Е/г Hb	6,5±0,51	6,42±0,49	7,29±0,34	6,14±0,5
ГР Е/мл	871,04±72,76	885,02±69,11	1016,3±60,11	859,6±76,9
ГПО/ГР (Е/мл)	8,69±0,72	8,86±0,74	5,33±0,57	9,68±19,68
ГПО/ГР (/гHb)	8,69±0,72	8,86±0,74	5,33±0,57	9,68±1

Таблица 5. Уровень статистической значимости различий в активности исследуемых ферментов между группами больных и здоровых людей в расчете на 1 мл эритроцитарной смеси и/или на 1 г Hb

Показатель	$p_{1,2}(t)$	$p_{1,3}(t)$	$p_{1,4}(t)$	$p_{2,3}(t)$	$p_{2,4}(t)$	$p_{3,4}(t)$
ГПО/гHb	0,611	0,01	0,449	0,021	0,262	0,003
ГПО Е/мл	0,912	0,02	0,164	0,029	0,24	0,002
ГР в эритроцитах Е/г Hb	0,917	0,238	0,629	0,283	0,744	0,069
ГР в эритроцитах Е/мл	0,897	0,154	0,916	0,259	0,831	0,123
ГР в плазме Е/л	0,502	0,19	0,194	0,593	0,588	0,984
ГПО/ГР (/гHb)	0,878	0,002	0,417	0,006	0,542	0,001
ГПО/ГР (Е/мл)	0,878	0,002	0,417	0,006	0,542	0,001

та выявить в разной степени нарушения со стороны ферментативной АОЗ, что является одним из показателей состояния ОС.

Известно, что ОС связывают с функционированием АОС и прооксидантной систем (ПОС). В норме поддерживается сбалансированное соотношение этих систем, которое нарушается в процессе старения организма и при различных патологических состояниях. В организме в результате окислительно-восстановительных реакций постоянно происходит генерация активных форм кислорода (АФК), которые обладают высокой реакционной способностью, вызывая, в частности, окислительную модификацию биополимеров: белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов [20]. С другой стороны, в организме существуют защитные механизмы для противодействия влиянию свободнорадикальным соединениям, что обеспечивает поддержание уровня АФК в организме, как правило, на низком, но измеримом уровне в пределах узкого диапазона. Это осуществляется

за счет регуляции баланса между уровнем синтеза и скоростью утилизации различных антиоксидантов [44].

Нарушение соотношения ферментативных компонентов АОЗ может приводить к дополнительной генерации АФК и являться одним из проявлений ОС при патологических состояниях, в том числе, и нейропсихических нарушениях [41]. В физиологических концентрациях АФК участвуют в работе регуляторных систем, которые обеспечивают функциональную активность клеток и их жизнедеятельность [5, 39].

Следует отметить, что до настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, служит ли окислительный стресс каузальным фактором заболеваний или, напротив, является их следствием [35, 19]. Понимание этих сложных причинно-следственных связей позволило бы, несомненно, решить многие диагностические и терапевтические проблемы.

Особенно высокой чувствительностью к окислительному повреждению обладают ткани головного мозга, что обусловлено его биохимическими, физиологическими и анатомическими особенностями [23]. В стареющем мозге и при нейродегенеративных заболеваниях обнаруживаются нарушения функции механизмов антиоксидантной защиты, что повышает уязвимость мозга к окислительному повреждению. Старение сопровождается изменениями в составе жирных кислот мембран клеток, а именно, снижением уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и увеличением количества мононасыщенных жирных кислот. Наконец, в ряде исследований выявлена интенсификация процессов окисления белков мозговой ткани [26].

Проведенный нами анализ ключевых ферментов АОЗ у лиц с мягким когнитивным снижением (возможна болезнь Альцгеймера и возможная сосудистая деменция), а также у пациентов с депрессией позднего возраста позволил обнаружить особую уязвимость глутатионовой системы у больных всех обследованных групп, в особенности, у лиц, страдающих депрессией, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. Выявленное нами снижение активности ГПО сопряжено со снижением распада перекисных соединений и, в первую очередь, пероксидов липидов. Особенно показательны эти изменения у пациентов, страдающих депрессией позднего возраста.

Лимитирующим фактором в ферментативной реакции ГПО является концентрация восстановленного глутатиона, образование которого наблюдается по ходу глутатионредуктазной реакции. Однако нами не было выявлено никаких статистически значимых изменений со стороны ГР ни между сравниваемыми группами больных, ни при сопоставлении показателей с данными обследования здоровых лиц. Отмечается незначительное повышение активности ГР в 3-й группе исследуемых больных. Проведенный нами дополнительно анализ соотношения ГПО/ГР позволил прийти к следующим выводам. Во-первых, отсутствие снижения активности ГР в эритроцитах и показателя ГПО/ГР является свидетельством того, что низкая активность ГПО не связана с дефицитом ее субстрата — восстановленного глутатиона, особенно в 3-ей группе. Во-вторых, отсутствие изменений со стороны ГР на фоне ОС можно рассматривать как своего рода компенсаторную реакцию, направленную на повышение концентрации неферментативных компонентов АОЗ — восстановленного глутатиона. Косвенным подтверждением этого предположения является обнаруженное повышение дисмутации супероксидного анион-радикала у больных с АБ, выявленное нами ранее [11, 4]. В данном случае повышение активности СОД, скорее всего, может быть связано с двумя факторами. Во-первых — в обследовании были включены больные на разных стадиях болезни Альцгеймера, во-вторых — использовали другой метод оценки дисмутации анионного радикала — кверцитиновый. Метод предусматривает

определение не только активности СОД (в цельной крови), но и дисмутацию супероксид-анион-радикала за счет неферментативных компонентов АОЗ, к которым относятся тиоловые соединения и, в частности, восстановленный глутатион. При использовании специфической ксантинооксидазной реакции для генерации O_2^- в данной работе мы фактически определяли активность специфической ферментативной СОД, которая была одинаковой у всех обследованных больных.

Однако последнее предположение опровергается нашими предыдущими исследованиями, где было показано снижение общего тиолового статуса крови во всех экспериментальных группах больных. Возможно, в данном случае мы наблюдаем активное использование восстановленного глутатиона в качестве «ловушки» с образованием токсических тиольных радикалов за счет взаимодействия с пероксильными и тиилпероксильными радикалами, что усугубляет состояние ОС у больных [12], что особенно характерно для больных с депрессией.

Таким образом, наиболее выраженные изменения со стороны АОЗ и, в первую очередь, глутатионовой системы, нарушение их сбалансированности усугубляет состояние ОС у обследованных больных, что особенно выражено у пациентов с депрессией позднего возраста. Полученные нами данные согласуются с существующим в современной науке положением о роли ОС как ключевого звена в патогенезе депрессивных состояний [34, 7].

Следует отметить, что вне зависимости от первопричинности связи между окислительным стрессом и заболеванием, применение препаратов, обладающих способностью тем или иным способом снижать выраженность свободнорадикальных реакций на фоне снижения активности естественных систем антиоксидантной защиты представляется вполне патогенетически обоснованным. В течение последних 20 лет были проведены многочисленные исследования эффективности фармакологических средств, применяющихся с целью снижения интенсивности окислительного повреждения. Положительный эффект антиоксидантов редко ставится под сомнение. В экспериментальных условиях установлено, что использование антиоксидантов может замедлить скорость когнитивного снижения и уменьшить степень выраженности поведенческих симптомов, связанных с когнитивной дисфункцией. Антиоксиданты подавляют или минимизируют продукцию активных форм кислорода, связывают ионы металлов, принимающих участие в процессах перевода малоактивных форм кислорода в более активные, обладающие большим токсическим потенциалом, и восстанавливают повреждения тканей-мишеней [32]. Большинство современных клинических подходов, направленных на коррекцию оксидативного стресса, предполагают блокирование образования активных форм кислорода, утилизацию существующих АФК или аугментацию эндогенных антиоксидантов. Вполне вероятно, что наиболее эффек-

тивные терапевтические стратегии должны включать в себя комбинацию методов лечения, нацеленных на несколько шагов в каскаде окислительного стресса [37].

Следует отметить, что антиоксидантом считается любая молекула, способная предотвращать и / или избегать окисления другой молекулы посредством взаимодействия и стабилизации окислителей; превращая их в более стабильные молекулы с низкой реакционной способностью [31]. Подобного рода свойства подтверждены и у молекулы ницерголина. Так, в исследовании свойств этого лекарственного препарата, широко применяющегося при цереброваскулярных заболеваниях и возрастном когнитивном снижении, в отношении антиоксидантных свойств и его влияния на нейротрофины, синтезирующие свободные радикалы, было установлено, что, хотя ницерголин не оказывает влияния на продукцию супероксидов, он достоверно ингибирует секрецию из стимулированных нейтрофилов. Эти данные позволяют говорить только о нем как об антиоксиданте, который ингибирует не только перекисное окисление липидов, но и образование свободных радикалов. Эти свойства ницерголина могут быть использованы при терапии цереброваскулярных и нейродегенеративных расстройств, при которых окислительный стресс может играть патогенетическую роль [47].

Кроме того, были исследованы антиоксидантные эффекты двух метаболитов ницерголина — 10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергола (MDL) и 1-метил-10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергола (MMDL) — при хроническом применении галоперидола крыс [51]. Галоперидол вызывает значительное снижение содержания глутатиона (GSH) в отдельных областях мозга и в печени. Длительное введение MDL, MMDL или ницерголина препятствовало снижению концентрации GSH, вызванного галоперидолом. Кроме того, введение MDL, MMDL или ницерголина приводило к подавлению перекисного окисления липидов в коре и полосатом теле, что свидетельствует о том, что 10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергол, 1-метил-10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергол и ницерголин обладают антиоксидантной активностью, препятствуя не только истощению глутатиона, но и перекисному окислению липидов. Эти данные позволили авторам сделать вывод о целесообразности применения ницерголина для терапии нейролептических побочных эффектов галоперидола.

Ницерголин, нашедший широкое применение в клинической практике с 70-х годов прошлого столетия, представляет собой производное алкалоида спорыньи. Являясь антагонистом альфа-1-адренорецепторов [16, 14], он индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускорение артериального кровотока. Кроме эрголинового ядра, содержит бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, что обеспечивает его периферические вазодилатирующие эффекты [38]. Кроме того, оказывает влияние на активность холинергических и

катехоламиновых нейротрансмиттеров, регулирующих, в том числе, познавательные функции, ингибирует агрегацию тромбоцитов [43]; повышает метаболическую активность, что, в свою очередь, увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы [33]; активизирует обменные процессы нервной ткани, и кроме того, обнаруживает антиоксидантные свойства [46, 18, 48, 47].

Ницерголин (сермион) обладает вазоактивными, ноотропными, полинейромедиаторными, нейропротекторными, метаболическими и антиагрегантными свойствами [9]. Показаниями к его применению являются острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в т.ч. острое транзиторное нарушение мозгового кровообращения, сосудистая деменция и головная боль, вызванная вазоспазмом); острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока) [52].

Проведенный Fioravanti M, Flicker L (2001) метаанализ 11 двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований продемонстрировал изменение степени выраженности симптомов у пожилых пациентов с деменцией легкой и умеренной степени, принимавших ницерголин в дозе по 30-60 мг/день на протяжении временного промежутка от 1 месяца до 2 лет [22]. Установлено, что применение ницерголина оказывает положительное влияние на когнитивные способности и поведение больных, что подтверждалось данными шкалы CGI [29], причем, результаты были сравнимыми во всех проанализированных исследованиях. Хотя терапевтический эффект ницерголина был обнаружен уже после 2 месяцев его приема, однако достоверная разница выраженности поведенческих симптомов, измеренная посредством SCAG [44], наблюдалась после 6 или 12 месяцев его применения. Оценка состояния когнитивных функций посредством MMSE говорит о наличии преимуществ ницерголина в отношении улучшения когнитивных функций по сравнению с препаратом сравнения через 6 и 12 месяцев его применения (на основе одного исследования по каждому временному интервалу).

Депрессия является частым и значимым постинсультным осложнением, которое может оказывать негативное влияние на функциональное восстановление и выживание пациентов [8, 40]. Несмотря на небольшое количество проведенных исследований, предметом которых становилась эффективность ницерголина при депрессии, существуют некоторые данные, подтверждающие его положительные эффекты в терапии депрессии васкулярного происхождения, развившейся вследствие инсульта [13]. В исследовании с участием шести пациентов с незначительной постинсультной депрессией было показано, что применение

ницерголина в дозе 5 мг три раза в день приводит к существенному регрессу депрессивных симптомов. При оценке необходимости приема психотропных препаратов (антипсихотических, анксиолитиков, гипнотиков и антидепрессантов) у пациентов с деменцией, которые в ходе исследования принимали либо ницерголин, либо плацебо, частота приема психотропных препаратов по прошествии 6 месяцев осталась неизменной в группе плацебо, однако сократилась с 21 до 12% в группе ницерголина [28]. Остается не вполне ясным, является ли данный эффект ницерголина прямым или же он связан с положительным влиянием препарата на когнитивные способности или соматические симптомы.

Следует отметить, что потенциал клинического применения ницерголина обусловлен его многофакторным фармакологически профилем, как модулятора обмена нейротрансмиттеров, антаго-

ниста альфа-адренорецепторов, ингибитора агрегации тромбоцитов, стимулятора энергетического обмена и антиоксиданта, что позволяет говорить о многообразии его биологических и клинических эффектов, реализуемых на разных и, вероятно, взаимодействующих уровнях. Полученные в экспериментальных условиях данные о способности ницерголина ингибировать перекисное окисление липидов [49] позволяют говорить о целесообразности его применения у пациентов с депрессией позднего возраста и мягким когнитивным снижением, у которых в ходе проведенного нами исследования установлено выраженное снижение распада перекисных соединений. Вместе с тем, требуется проведение дополнительных исследований динамики показателей окислительного стресса на фоне терапии ницерголином для определения терапевтической тактики его применения.

Литература

1. Бондарь Т.Н., Ланкин В.З., Антоновский В.Л. Восстановление органических гидроперекисей глутатионпероксидазой и глутатион-S-трансферазой: влияние структуры субстрата. Докл. АН СССР. — 1989. — Т. 304. — С. 217-220.
2. Гуляева Н.В., Ерин А.Н. Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера). — Нейрохимия. — 1995. — Т.12. — С. 3-15.
3. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма. — Успехи совр. биологии. — 1989. — Т.108. — №4. — С. 3-18.
4. Дубинина Е.Е., Ковругина С.В., Коновалов П.В. Показатели окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера). — Успехи геронтологии. — 2007. — Т.20. — С. 109-113.
5. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В. Окислительный стресс: общие понятия об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы. Сборник статей «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии» Под ред. Иванова М.В., Дубининой Е.Е., Незнанова Н.Г., Михайлова В.А. — СПб.: Изд. центр СПб НИП-НИ им. В.М. Бехтерева. — 2016. — С.15-47.
6. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. — Биомедицинская химия. — 2015. — Т.61. — С. 57-69.
7. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Крижановский А.С. Окислительный стресс в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии депрессивных состояний. — Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. — СПб. — 2016. — С.79-89.
8. Мальцев С.Ю., Михайлов В.А. Частота развития постинсультной депрессии у пациентов, перенесших ишемический церебральный инсульт. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии Всероссийская конференция с международным участием. — 2016. — С.73-74.
9. Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилко В.И. Клинический потенциал ницерголина: взгляд фармаколога. — НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия. — 2011. — Т.3.
10. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово. — 2006. — С. 556.
11. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Юшин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство. — Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2013. — № 4. — С. 31-38.
12. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы. Эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты. — Изд. «Игра», СПб. — 2000. — С.294.
13. Aguero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from the Kungsholmen Project. — Dement Geriatr Cogn Disord. — 2006. — Т. 22. — P. 244-249.
14. Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of alpha1A-adrenoceptor subtype in the rat. — Fundam Clin Pharmacol. — 1999. — Vol.13. — P. 50-58.
15. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M., Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol.90. — P. 7915-7922.
16. Arcari G, Dorigotli L, Fregnan GB, et al. Vasodilating and alpha-receptor blocking activ-

- ity of a new ergoline derivative. — *Br J Pharmacol.* — 1968. — Vol.34. — 700p.
17. Bosch-Morell F, Flohe L, Marin N., Romero F.J. 4-Hydroxynonenal inhibits glutathione peroxidase: protection by glutathione. — *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol.26. — P.1383-1387.
 18. 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.
 19. Castillo C, Wittwer F, Cerón JJ. Oxidative Stress in Veterinary Medicine. — *Vet Med Int.* — 2011; 812086. doi: 10.4061/2011/812086
 20. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* — 2012; 2012:646354. doi: 10.1155/2012/646354. Epub. — 2011. — Oct 2.
 21. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11): 1621-1626
 22. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. — *Cochrane Database Syst Rev.* — 2001. — Vol.4. — CD003159.
 23. /Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. — *Neurobiol. Aging.* — 2002. — Vol.23. — P.795-807.
 24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». — *Journal of psychiatric research.* — Vol.12. — P.189-198. DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID 1202204.
 25. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters. — *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol.272. — P.18515-18517.
 26. Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford PC. Oxidative Stress and the Aging Brain: From Theory to Prevention. In: *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms.* Riddle DR. (ed.). Boca Raton (FL): CRC. — Press. — 2007.
 27. Ghiselli A., Serafini M., Natella F., Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. — *Free Radic. Biol. Med.* -. 2000. — Vol.29. — P.1106-1114.
 28. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. — *J Appl Physiol.* — 2006. — Vol.100. — P.328-335.
 29. Guy W., editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. — 1976.
 30. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in biology and medicine.* 4th Edition. — Oxford University Press. — UK. — 2007.
 31. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. In: *Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders.* Packer L., Philipko L., Christen Y. — Eds. Springer-Verlag, Berlin, N.Y., London. — 1992. — P.21-40.
 32. Landsberg GM, Head E. Aging and effects on behaviour. In: *Hoskins JD. Geriatrics and gerontology of the dog and cat.* 2nd ed. Saunders. — 2004. — P.29-42.
 33. 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. — Vol.30. — P.109-119.
 34. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol // Biol Psychiatry.* — 2011. — V.35. — P. 664-675.
 35. Mandelker L. Cellular effects of common antioxidants. — *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* — 2008. — Vol.38. — P. 199-211. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.11.002.
 36. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase: a history. In: *Superoxide and superoxide dismutases.* A.M.Michelson, — J.M. McCord, I. Fridovich. Eds. — Acad. Press. London. N.Y.
 37. McMichael M. Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. — *J Am Vet Med Ass.* — 2007. — Vol.231. — P. 714-720.
 38. Mirzoyan RS, Ganshina TS, Pukhalskaya TG, et al. Effects of nicergoline in experimental models related to pathogenesis of migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* — 1989. — Vol.11. — P.671-676.
 39. Navarro-Yepes J, Zavala-Flores L, Annadurai A, Wang F, Skotak M, Chandra N, et al. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. — *Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol.142. — P.206-230. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.007.
 40. Nishiyama Y, Komaba Y, Mizumura S, et al. Antidipressive effect of nicergoline on patients with mild post-stroke depression. — *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol.17. — P. 11-16.
 41. Pereira V, Guimarey R, Hernández J, Benedito JL, García Vaquero M, Vázquez P, Castillo C. Oxidative stress and cognitive dysfunction in senior cats and senile. — *Veterinary Consultation Broadcasting.* — 2011. — Vol.183. — P. 45-52.
 42. Pigeolet E., Corbisier P., Houbion A., Lambert D., Michiels C., Raes M., Zachary M.-D., Remacle J. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. — *Mech. Ageing Dev.* — 1990. — Vol.51. — P. 283-297.
 43. Pogliani E, Delia Volpe A, Ferrari R, et al. Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline: a double-blind study. — *FarmacolPrat J.* — 1975. — Vol.30. — P.630-640.
 44. Shader RI, Harmatz JS, Salzman CA new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG). — *J Am Geriatr Soc.* — 1974. — Vol.22. — P. 107-713.
 45. Sies H. Strategies of antioxidant defense. — *Eur J Biochem.* — 1993. — Vol.215. — P.213-219.
 46. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neu-

- rons. — *Eur J Pharmacol.* — 1999. — Vol.368. — P. 285-290.
47. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K. *Inhibitory effect of nicergoline on superoxide (O₂O production by cultured microglia (MG) [abstract]. — Rinsho-Shinkeigaku.* — 1999. — Vol.39. — P. 299.
48. Tanaka M, Yoshida T, Sotomatsu A, et al. *Inhibitory effect of nicergoline on production of active oxygen species by neutro-phils and auto-oxidation of brain tissue [abstract]. — RinshoShinkeigaku.* — 1997. — Vol. 37. — P. 1229.
49. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, Hirai S. *Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats.* 1998. — Vol.22. — P.8-72.
50. Uyama O., Shiratsuki N., Matsuyama T., Nakaniishi T., Matsumoto Y., Yamada T., Narita M., Sugita M. *Protective effects of superoxide dismutase on acute reperfusion injury of gerbil brain. — Free Radic. Biol. Med.* — 1990. — V.8. — P.265-268.
51. Vairetti M., Battaglia A., Carfagna N., Canonico P.L., Bertè F., Richelmi P. *Antioxidant properties of MDL and MMDL, two nicergoline metabolites, during chronic administration of haloperidol. — European Journal of Pharmacology.* — 2002. — Vol.453. — P.69-73.
52. www.vidal.ru

Сведения об авторах

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, в.н.с. отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Юшин Константин Владимирович — зав. КДЛ отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ukvukv@mail.ru

Щедрина Людмила Викторовна — к.б.н., ст.н.с. отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: retrored3@bekhterev.ru

Бельцева Юлия Андреевна — м.н.с. отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. e-mail: beltsevaju@gmail.com Дубинина Елена Ефимовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: eedubinina@rambler.ru

Незнанов Николай Григорьевич — з.д.н. РФ, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Опыт применения фитокомпозиции для коррекции нарушений сна у людей пожилого возраста

Меликов Ф.М., Батура И.А., Тонковцева В.В., Ярош А.М., Коваль Е.С.
ФГБУН «Ордена трудового красного знамени Никитский ботанический сад —
Национальный научный центр Российской академии наук», г. Ялта, Республика Крым

Резюме. В работе исследовано влияние фитокомпозиции на качество сна 23 женщин пожилого возраста, а также на психоэмоциональное состояние и показатели гемодинамики. На 21 день приема фитокомпозиции выявлено сокращение времени засыпания, увеличение продолжительности сна, снижение частоты ночных пробуждений, повышение оценки качества пробуждения. Кроме того, отмечено достоверное снижение тревожности, систолического артериального давления и пульсового давления. Также был проведен анализ среднего суммарного балла каждой субъективной характеристики сна и сравнение до и после приема водного настоя фитокомпозиции. Выявлено увеличение среднего суммарного балла времени засыпания, что свидетельствует о сокращении.

Ключевые слова: инсомния, пожилые люди, фитокомпозиция, психоэмоциональный статус, показатели гемодинамики.

Experience of phytocomposition application for correction of sleep disturbance in elderly people

Melikov F.M., Batura I.A., Tonkovtseva V.V., Yarosh A.M., Koval E.S.
The Labor Red Banner Order Nikitsky Botanical gardens — National Scientific Center of the Russia Academy
of Sciences, Yalta, the Republic of the Crimea

Summary. The influence of phytocomposition on the quality of sleep of 23 elderly women, as well as on the psychoemotional state and hemodynamic parameters, was studied. There was a decrease in the time of falling asleep, an increase in the duration of sleep, a decrease in the frequency of nocturnal awakenings, and an increase in the evaluation of the quality assessment of awakening on the 21st day of the phytocomposition application. In addition, there was a significant decrease in anxiety, systolic blood pressure and pulse pressure.

Key words: insomnia, elderly people, phytocomposition, psychoemotional state, indices of hemodynamics.

Сон — неотъемлемая часть жизнедеятельности человека, влияющая на его здоровье, работоспособность и психофизиологическое состояние [1, 4]. Нарушение сна (инсомния) является одним из важных факторов, снижающих качество жизни пожилых людей [10]. Чаще всего именно в пожилом возрасте прослеживается взаимосвязь инсомнии с психосоматическими заболеваниями и неврозами [11]. Нарушения сна могут проявляться в форме усталости, раздражительности, снижения внимания и стрессоустойчивости человека, развития невротических и различных психосоматических заболеваний (артериальная гипертензия, хронический гастрит, бронхиальная астма, сахарный диабет и др.) [2, 5, 8]. Кроме того, инсомния отягощает течение ряда соматических заболеваний: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ишемической болезни сердца [5]. Было выявлено увеличение смертности на 15% при недостаточной продолжительности сна (менее 4,5 часов в сутки) [12].

Бессонница, будь то симптом, синдром или самостоятельное расстройство, имеет серьезные профессиональные, социальные последствия, ограничивает больных в трудовой деятельности, управлении автомобилем и т.д.

Современная фармакотерапия инсомнии базируется на применении снотворных средств, которые индуцируют сон, преимущественно через воздействие на основную тормозную ГАМК-систему ЦНС, за счет использования препаратов, обладающих седативным эффектом, а также веществ, воздействующих на мелатониновые рецепторы [1, 4, 5, 8]. Применение последних представляет перспективным направлением в медикаментозном лечении бессонницы. Однако все эти препараты имеют ряд побочных эффектов: длительное тормозящее действие на ЦНС, сонливость, чувство усталости, нарушение концентрации внимания (ограничения в вождении автомобиля, выполнении работ, требующих повышенной реакции), привыкание (невозможность засыпания без снотворных препаратов), ограниченный период приема.

Препараты растительного происхождения в значительной степени лишены этих недостатков, позволяют подбирать состав фитокомпозиции с учетом индивидуальных или возрастных особенностей и могут применяться в течение значительно более длительного, чем другие медикаменты, периода. Фитопрепараты успокаивающего действия обладают выраженным, но мало востребованным потенциалом в терапии невротических

расстройств, коррекции психосоматических состояний и связанных с ними инсомний. Данный вид лечения в медицинской практике применяется неоправданно редко. Часто игнорируются даже те препараты, которые относятся к сфере научной медицины и внесены в фармакопею [6].

Учитывая изложенное выше, считаем актуальными проведение исследования по разработке доступных безвредных растительных композиций для коррекции и улучшения качества сна, в том числе у людей преклонного возраста.

В состав предлагаемой для испытания фитокомпозиции, наряду с традиционно применяемыми компонентами в составе успокоительных сборов (корневища с корнями валерианы лекарственной, лист мяты перечной, соплодия хмеля обыкновенного, трава пустырника пятилопастного), были включены ингредиенты для коррекции деятельности желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, обладающие спазмолитическим действием.

Цель исследования: изучение изменения показателей гемодинамики, психоэмоционального состояния и качества сна у людей пожилого возраста на фоне приема водного настоя фитокомпозиции.

Материалы и методы

В исследовании принимало участие 23 женщины в возрасте от 58 до 89 лет (средний возраст составил $71,1 \pm 1,66$ лет).

Для оценки качества сна испытуемые (представляя собой в этом случае фактически контрольную группу) на протяжении 10 дней до начала приема водного настоя фитокомпозиции ежедневно заполняли анкету балльной оценки субъективных характеристик сна [1]. Затем они в течение 21 дня принимали 150 мл водного настоя фитокомпозиции из расчета 10:150 за 30 мин до сна, продолжая при этом ежедневное заполнение анкеты.

В состав фитокомпозиции нами были включены: лист мяты перечной, соплодия хмеля, корневища с корнями валерианы лекарственной, трава пустырника, кипрея узколистного, мелиссы лекарственной, душицы обыкновенной, цветки лаванды, ромашки аптечной, боярышника пятипестичного, произрастающих в Крыму.

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (табл. 1) позволила оценить качество сна пациентов по 5-балльной шкале по 5 критериям: время засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна и утреннего пробуждения. Для интерпретации результатов рассчитывали суммарный балл. Значение в 22 балла и более по этой шкале представляют показатели, характерные для здоровых испытуемых без нарушений сна, 19-21 балл — пограничные нарушения сна, менее 19 баллов — выраженные нарушения сна [1]. Также до и после приема водного настоя фитокомпозиции были проанализированы показатели средней величины балла каждой субъективной характеристики отдельно.

Для оценки психоэмоционального состояния использовали шкалу субъективной оценки тревожности и депрессии [9].

Кроме того, у всех испытуемых до начала приема настоя, а также на 7, 14 и 21 день приема настоя в положении сидя измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС) с помощью аппарата UA-777 фирмы «AD Company Ltd» (Япония), а также показатели веса и роста. На основании полученных данных рассчитывали параметры центральной гемодинамики и вегетативного равновесия: пульсовое давление, минутный объем крови, ударный объем сердца, общее периферическое сопротивление сосудов, сердечный индекс, среднее динамическое артериальное давление, индекс Кердо, коэффициент эффективности кровообращения [7].

Полученные в исследовании данные подвергали статистической обработке. Для решения вопроса о степени соответствия распределений нормальной кривой использовали тест Шапиро-Уилка. Для сопоставления результатов связанных выборок применяли t-критерий Стьюдента [3].

Результаты и обсуждение

На основании результатов анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, заполненной пациентами за 10 дней до начала терапии (контроль) и через 21 день после приема водного настоя, было выявлено улучшение показателей сна (рис. 1, табл. 2).

Таблица 1. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна [по Вейн А.М., 2006]

Характеристика сна	Баллы				
	5	4	3	2	1
1. Время засыпания	мгновенно	недолго	средне	долго	очень долго
2. Продолжительность сна	очень долгий	долгий	средняя	короткий	очень короткий
3. Ночные пробуждения	нет	редко	умеренно	часто	очень часто
4. Сновидения	нет	временами	средне	множественные	множественные и тревожные
5. Качество сна	отлично	хорошо	средне	плохо	очень плохо
6. Качество пробуждения	отлично	хорошо	средне	плохо	очень плохо

Таблица 2. Средний суммарный балл анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна до (контроль) и через 21 день приема водного настоя фитоконпозиции

Показатель	Контроль	21 день	p
Субъективная характеристика сна, баллы [xmin-xmax]	19,30±0,50 [15-22]	22,22±0,61 [18-29]	0,0005

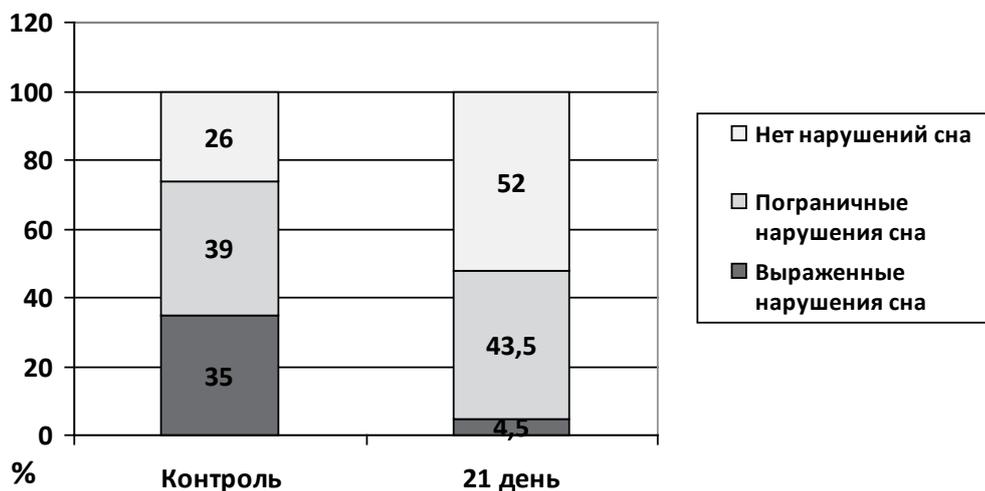


Рис. 1. Распределение испытуемых с учетом результатов анкеты балльной оценки субъективной характеристики сна до (контроль) и через 21 день после приема водного настоя фитоконпозиции

Отмечено снижение в 7,8 раз общего количества лиц с выраженными нарушениями сна (с 35% до 4,5%), тогда как количество испытуемых без нарушений сна увеличилось в 2 раза (с 26% до 52%). Средний суммарный балл субъективных характеристик сна также показал достоверное увеличение на 13,1% через 21 день после приема настоя фитоконпозиции.

Анализ среднего балла каждой субъективной характеристики сна показал, что испытуемыми отмечено сокращение времени засыпания на 17,7%, увеличение продолжительности сна на 12,2%, снижение частоты ночных пробуждений на 13,3% после приема водного настоя фитоконпозиции. Субъективная оценка качества сна повысилась на 22,5%, а качества пробуждения — на 11,9% (рис. 2).

При оценке психоэмоционального состояния (табл. 3) по шкале тревожности и депрессии в группе испытуемых до приема настоя отмечены субклинически выраженная тревожность (9,43±0,80 усл. ед.) и депрессия (7,17±0,54 усл. ед.). На 21 день приема водного настоя было выявлено достоверное снижение тревожности на 17,5%, но не обнаружено достоверных изменений выраженности депрессии. Достоверное снижение тревожности может быть связано с понижением активности подкорковых структур головного мозга. В результате наблюдается сокращение времени засыпания и увеличение продолжительности сна.

Влияние фитоконпозиции на показатели гемодинамики и вегетативное равновесие представлены в табл. 4. Отмечено, что через 21 день после приема водного настоя наблюдалось достоверное снижение систолического артериального давления (на 7,6%) и пульсового давления (на 14,9%), а также тенденция к снижению ударного объема сердца (на 7,9%) по сравнению с контролем. Снижение показателей САД и ПД наиболее интенсивно происходило в первые две недели приема водного настоя фитоконпозиции. Индекс Кердо, стремящийся к нулю, свидетельствовал о достижении равновесного состояния вегетативной нервной системы.

Выводы

Выявлено, что прием водного настоя фитоконпозиции улучшил качество сна: время засыпания сократилось на 17,7%, продолжительность сна увеличилась на 12,2%, частота ночных пробуждений снизилась на 13,3%. Субъективная оценка качества сна при этом повысилась на 22,5%, а качества пробуждения — на 11,9%.

При оценке психоэмоционального состояния было выявлено достоверное снижение тревожности на 17,5%, но не обнаружено достоверных изменений значений депрессии.

Наблюдалось достоверное снижение систолического артериального давления (на 7,6%) и пульсового давления (на 14,9%), отмечена тенденция

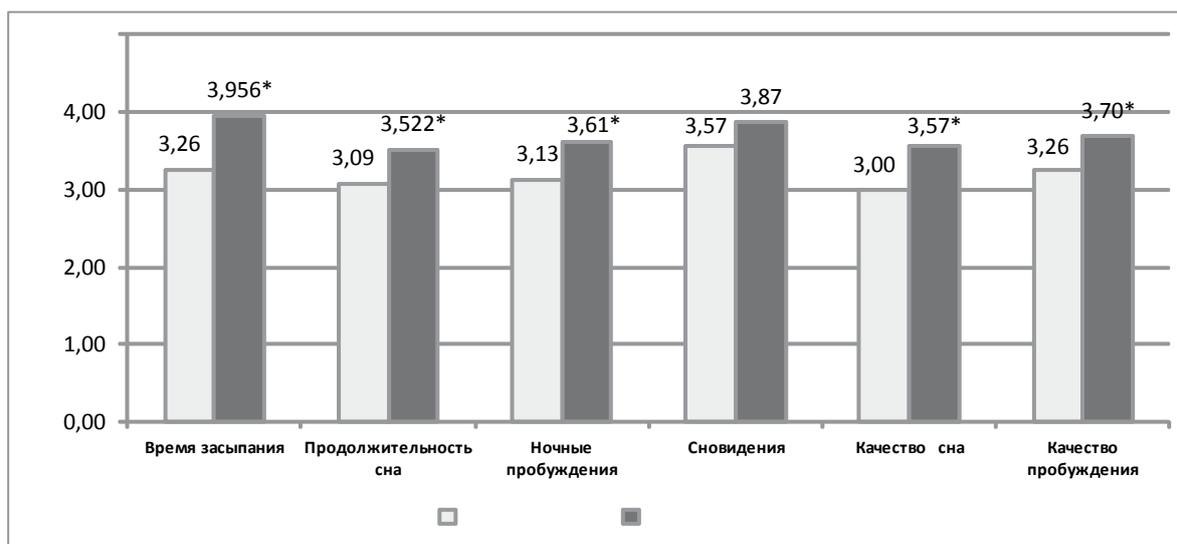


Рис. 2. Показатели качества сна у людей пожилого возраста до и через 21 день после приема водного настоя фитокомпозиции (в баллах)

Показатель	Контроль	21 день	P д/п<
Тревожность, усл.ед.	9,43±0,80	7,78±0,65	0,01
Депрессия, усл.ед.	7,17±0,54	6,43±0,52	0,12

Показатель	Контроль	Длительность приема водного настоя фитокомпозиции					
		7 дней	P1	14 дней	P2	21 день	P3
САД, мм рт.ст.	132,96±4,84	129,00±4,56	-	123,48±3,67	-	122,91±2,82	0,03
ДАД, мм рт.ст.	72,96±2,11	71,62±1,83	-	71,81±1,82	-	71,83±1,90	-
ЧСС, уд/мин	71,09±2,47	71,29±2,15	-	71,62±2,46	-	73,65±2,29	-
ПАД, мм рт.ст.	60,00±3,85	57,38±3,95	-	51,67±2,87	-	51,09±2,58	0,05
СрДинАД, мм рт.ст.	92,96±2,74	90,75±2,39	-	89,03±2,21	-	88,86±1,89	-
МОК, л/мин	3391,85±179,97	3398,47±195,12	-	3157,31±119,46	-	3230,61±162,44	-
Индекс Кердо	-5,07±4,73	-2,44±4,21	-	-1,87±3,52	-	0,73±3,96	0,09
КЭК	4270,61±329,55	4112,95±327,51	-	3682,81±226,43	-	3747,17±215,42	-
УОС, мл	47,69±1,78	47,42±1,97	-	44,45±1,54	-	43,91±1,87	0,09
ОПСС, дин·с·см-5	2311,29±136,80	2264,50±140,77	-	2312,13±96,81	-	2353,14±168,03	-
СИ, л/мин/м2	1974,33±100,81	2010,71±143,99	-	1853,07±85,50	-	1888,86±104,57	-

Примечание: САД—систолическое артериальное давление, ДАД—диастолическое артериальное давление, ЧСС—частота сердечных сокращений, ПАД—пульсовое артериальное давление, Ср.Дин.АД—среднее динамическое артериальное давление, МОК—минутный объем крови, КЭК—коэффициент эффективности кровообращения, УОС—ударный объем сердца, ОПСС—общее периферическое сопротивление сосудов, СИ—сердечный индекс.

к снижению ударного объема сердца. Отмечено, что показатели САД и ПД интенсивно снижались в первые две недели, стабилизировавшись к третьей неделе.

Индекс Кердо свидетельствовал о достижении равновесного состояния вегетативной нервной системы.

Исследованная фитокомпозиция может быть предложена для коррекции нарушений сна у лиц пожилого возраста, сочетающихся с состоянием тревожности, и проводиться курсами лечения 21 день.

Литература

1. Вейн А.М. *Медицина сна. Избранные лекции по неврологии; под ред. Проф. В.Л. Голубева.* — М.: Эйдос Медиа. — 2006. — С. 12–20.
2. Каллистов Д., Романов А., Романова Е. *Расстройства сна в клинике внутренних болезней.* — Врач. — 2006. — № 5. — С. 3–7.
3. Лакин Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Изд-во «Высшая школа». — 1989. — 291 с.
4. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. *Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы.* — М.: Эйдос Медиа. — 2005. — 116 с.
5. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. *Сомнология и медицина сна. Избранные лекции.* — М.: Медфорум. — 2013. — 431 с.
6. Меликов Ф.М. *Фитотерапия сердечно-сосудистых заболеваний психогенной природы.* — Бюллетень ГНБС. — 2015. — Вып. 114. — С.38–43.
7. Ошевский Л.В., Крылова Е.В., Уланова Е.А. *Изучение состояния здоровья человека по функциональным показателям организма.* — Нижний Новгород. — 2007. — 67 с.
8. Полуэктов М.Г. *Инсомния и расстройства дыхания во сне: возможности коррекции.* — Российский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. — № 15. — С. 948–953.
9. *Практикум по психологии / Под ред. А.Н. Леонтьева, Б. Гиппенрейтер.* — М.: Изд. Моск. Унта. — 1972. — 248 с.
10. Соколова Л.П., Кислый Н.Д. *Нарушения сна у пожилых: особенности терапии.* — *Consilium medicum.* — 2007. — № 2. — С. 133–137.
11. Фирсова Л.Д. *Больные пожилого возраста: проблема нарушений сна.* — *Consilium Medicum.* — 2008. — № 10. — С. 61–64.
12. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L. *Mortality associated with sleep duration and insomnia // Arch. Gen. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 59. — № 2. — P. 131–132.

Сведения об авторах

Фархад Маисович Меликов — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фито-реабилитации человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Ордена трудового красного знамени Никитский ботанический сад — Национальный научный центр Российской академии наук». E-mail: f.melikov@mail.ru

Инна Александровна Батура — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фитореабилитации человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Ордена трудового красного знамени Никитский ботанический сад — Национальный научный центр Российской академии наук». E-mail: speeker@mail.ru

Валентина Валериевна Тонковцева — научный сотрудник лаборатории фитореабилитации человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Ордена трудового красного знамени Никитский ботанический сад — Национальный научный центр Российской академии наук»/ E-mail: valyalta@rambler.ru

Ярош Александр Михайлович — доктор медицинских и биологических наук, заведующий отделом технических культур и биологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Ордена трудового красного знамени Никитский ботанический сад — Национальный научный центр Российской академии наук». E-mail: a888my@mail.ru

Коваль Елена Станиславовна — инженер-исследователь лаборатории фитореабилитации человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Ордена трудового красного знамени Никитский ботанический сад — Национальный научный центр Российской академии наук». E-mail: es_koval@mail.ru

Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение

Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Церебральные инсульты в 25-90 % случаев сопровождаются появлением различных психических нарушений. При этом, в 80% наблюдений психические нарушения проявляются психическими расстройствами непсихотического уровня (аффективные, когнитивные, поведенческие, личностные), среди которых преобладают депрессивные расстройства. Максимальная частота депрессивных эпизодов регистрируется в сроки 3-6 месяцев после инсульта (до 70%). Риск смерти при сочетании инсульта с депрессией возрастает в 2,6 раза, а лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов. «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» располагает 25-летним опытом применения у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения препарата глиатилин, который не только улучшает нейропластичность ткани мозга, но и способствует улучшению когнитивных функций и нормализации эмоциональной сферы пациентов. Одним из важнейших симптомов депрессии являются нарушения сна. Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Антидепрессант trazodon применяется при лечении депрессивных расстройств, сопровождающихся инсомнией. Врачи оценили эффективность терапии триттико в 34% случаев как отличную, в 45% как хорошую и в 21% случаев как удовлетворительную. Пациенты оценили эффективность препарата в 24% случаев как отличную, в 55% как хорошую и в 22% случаев как удовлетворительную. Продолжать лечение препаратом были согласны 87% больных.

Ключевые слова: церебральный инсульт, депрессивные расстройства, нарушение сна, когнитивные нарушения, глиатилин, trazodon.

Affective post-stroke disorders: pathogenesis, diagnosis, treatment

Mikhailov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I.
V.M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology, St.Petersburg

Summary. Cerebral strokes in 25-90 % of cases are accompanied by the emergence of various mental disorders. Thus, in 80% of cases of mental disorders manifest mental disorders nonpsychotic level (affective, cognitive, behavioral, personality), which are dominated by depressive disorders. The maximum frequency of depressive episodes recorded in the periods 3-6 months after stroke (70%). The risk of death when combined stroke depression increases 2.6 times, and the treatment of depression can prevent 11% of stroke. National center of psychiatry and neurology im. V. M. Bekhterev has 25 years of experience of use in patients with consequences of sharp violations of cerebral circulation of the drug gliatilin, which not only improves the neuroplasticity of the brain tissue but improves cognitive function and normalization of the emotional sphere of patients. One of the most important symptoms of depression are sleep disturbances. Changes in the structure of sleep in the acute period of stroke prognostic importance. Antidepressant trazodone used in the treatment of depressive disorders accompanied by insomnia. Doctors evaluated the effectiveness of the therapy, tritico in 34% of cases as excellent, 45% as good and 21% of cases as satisfactory.

Patients evaluated the effectiveness of the drug in 24% of cases as excellent, 55% as good and 22% as satisfactory. To continue the drug treatment were in agreement 87% of patients.

Key words: cerebral stroke, depressive disorders, sleep disorders, cognitive violations, gliatilin, trazodone

Существующий до настоящего времени устойчивый стереотип организации медицинской помощи пациентам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения — все лечебные и реабилитационные усилия направлены на коррекцию очагового неврологического дефицита, прежде всего, парезов и параличей. Вместе с тем, согласно концепции реабилитации больных психоневрологического профиля, разработанной одним из патриархов отечественной реабилитации — профессором М.М. Кабановым (директор СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева с 1967 по 2002 г.), конечной целью лечения и ре-

абилитации больных должно быть частичное или полное восстановление биологического, психического и социального статуса пациентов.

Церебральные инсульты в 25-90 % случаев сопровождаются появлением различных по глубине и характеру психических нарушений [1, 2, 4, 20]. При этом, в 80% наблюдений психические нарушения проявляются психическими расстройствами непсихотического уровня (аффективные, когнитивные, поведенческие, личностные) [7, 11, 14, 16]. На первом месте среди всех нарушений психических функций, которые описываются, как следствие инсульта стоят депрессивные расстрой-

ства. Впервые развитие депрессии как одного из возможных осложнений инсульта было описано в 1980 г. Labi et al. С этого времени началась эра изучения данной патологии. Одними из первых отечественных авторов, описавших клинику и лечение постинсультной депрессии, были сотрудники СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева (3). В настоящее время термин постинсультная депрессия прочно вошел в обиход как психиатров, так и неврологов, врачей общей практики. Частота развития постинсультной депрессии колеблется от 25 до 79% [1, 2, 7].

Смертность больных, страдающих постинсультной депрессией в последующем после инсульта году, в половину выше, чем у пациентов без неё [10]. Депрессия является фактором риска развития инсульта. Риск смерти при сочетании инсульта с депрессией возрастает в 2,6 раза, а лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов [12, 14, 20].

Частота и выраженность депрессии значительно выше при поражении отделов мозга, расположенных в области таламуса, лимбико-ретикулярного комплекса, поскольку лимбико-ретикулярный комплекс определяет состояние эмоциональной сферы. Риск развития депрессии выше в случаях поражения инсультом левого (доминантного) полушария [1, 2, 9, 10].

С постинсультной депрессией ассоциируется повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, низкий уровень трийодтиронина, апатия, как одно из проявлений аффективной патологии [5, 6, 22]. Депрессия у пациентов с постинсультной афазией развивается в 2 раза чаще, чем после инсульта в целом [4, 11]. Окислительный стресс является одним из важнейших звеньев патогенетических механизмов формирования депрессии у постинсультных больных. По данным Дубининой Е.Е., Трофимовой С.А., Балунува О.А., Ковругиной С.В. [5, 6], у больных, перенесших церебральный инсульт в сроки от 10 месяцев до 5 лет, продолжает сохраняться состо-

яние хронического окислительного стресса, показателем которого является повышение перекисного окисления липидов и снижение активности ферментов-антиоксидантов [13, 17].

Максимальная частота депрессивных эпизодов регистрируется в сроки 3-6 месяцев после инсульта (до 70%). Стертые, соматизированные формы аффективных нарушений в наибольшей степени характерны для больных, перенесших церебральный инсульт. Диагностика их сложна и требует участия психиатров и психологов, применения специальных опросников и тестов. Идентификация и определение степени выраженности таких нарушений, как депрессия, тревога, эмоциональная лабильность, дисфория, апатия, повышенная психическая истощаемость, астения возможна с помощью психометрических методик: «Шкала реактивной и личностной тревожности» (Ю.Л. Ханин, 1976), «Интегративный тест тревожности» (ИТТ, А.П. Бизюк с соавт., 1997), «Шкала самооценки депрессии» (W. Zung, 1965), «Опросник депрессии Бека» (Becketal., 1961), «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS, ZigmondA.S., SnaithR.P., 1983), «Опросник депрессивных состояний» (ОДС, И.Г. Беспалько, 1995), заполняемая врачом «Шкала Гамильтона для оценки депрессии» (Hamilton, 1960, 1967), «Уровень невротической астении» (УНА, Л.И. Вассерман с соавт., 1998), «Опросник нервно-психического напряжения» (НПН, Т.А. Немчин, 1983), «Герiatricкая шкала депрессии» и др..

Наиболее значимыми факторами риска развития постинсультной депрессии являются: наличие психического расстройства в анамнезе, женский пол, возраст до 70 лет, тяжесть инсульта с последующей инвалидизацией пациентов. Постановка диагноза постинсультной депрессии основывается на принятых диагностических критериях (МКБ-10). К основным проявлениям депрессии относятся: пониженное или печальное настроение, наблюдающееся ежедневно; снижение интересов или утрата чувства удовольствия, снижение

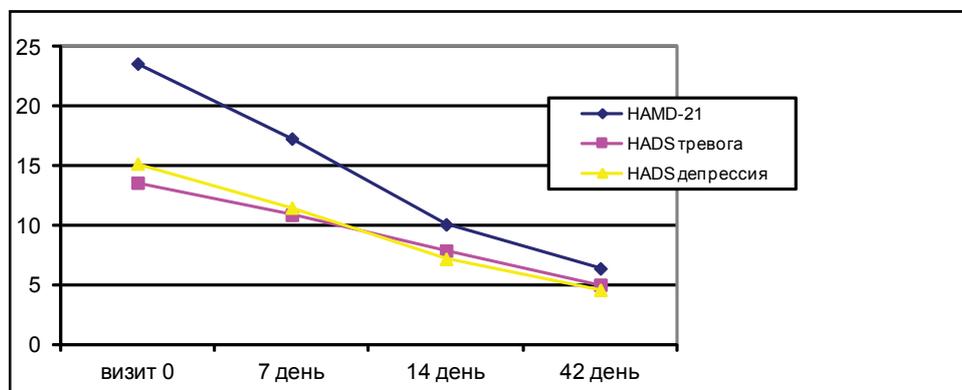


Рис. 1. Изменение значений среднего суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-21) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) на фоне лечения Триттико. Различия между значениями в фоне и на 7 день, а так же на 7 и 14 день, 14 и 42 день лечения достоверны ($p < 0,001$).

энергии и повышенная утомляемость. К дополнительным проявлениям депрессии относят: снижение способности к концентрации внимания; заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе; идеи вины и самоуничтожения; мрачное пессимистическое видение будущего, суицидальные мысли или действия; нарушения сна и аппетита.

Факторами риска развития постинсультных депрессивных расстройств являются коморбидные заболевания: постинсультная эпилепсия, сосудистый паркинсонизм, когнитивные нарушения. При этих расстройствах постинсультная депрессия развивается достоверно чаще, чем без них. Психотерапия депрессии традиционно ассоциируется с применением антидепрессантов. Вместе с тем, это не совсем так, поскольку в клинической практике широко используются в этих целях седативные препараты, анксиолитики, а в некоторых случаях и нейролептики. Также, учитывая роль окислительного стресса, нейродеструктивных процессов в развитии постинсультной депрессии необходимо применение антиоксидантов, сосудистых и нейрометаболических препаратов.

В частности, «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» располагает 25-летним опытом применения у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения препарата глиатилин, который не только улучшает нейропластичность ткани мозга, но и способствует улучшению когнитивных функций и нормализации эмоциональной сферы пациентов.

В настоящее время клиническая психиатрия и неврология располагают мощным арсеналом антидепрессантов, выбор которых в каждом конкретном случае должен определяться особенностями клинической картины заболевания. При лечении постинсультной депрессии, согласно опубликованному в 2017 г. мета-анализу 10 антидепрессантов и плацебо, на материале 707 пациентов и 12 клинических исследований, проведенных в различных странах мира, было показано, что наиболее эффективными антидепрессантами (из числа применяемых в России) являются пароксетин, сертралин и тразодон, наименее эффективным флуоксетин [18, 21]. Высокая эффективность тразодона (тритико) при лечении депрессий, ассоциированных с перенесенными церебральными инсультами, подтверждена также исследованиями отечественных [2, 4, 9] и иностранных [14, 15, 19] авторов.

Как известно, одним из важнейших симптомов депрессии являются нарушения сна. Диссомния при инсультах по субъективным параметрам отмечается в 45–75%, а по объективным данным — в 100% случаев и может проявляться в появлении или усилении инсомнии, синдрома “апноэ во сне”, инверсии цикла (появление дневного сна и ночного бодрствования). Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Эти изменения носят неспецифический характер, заключающийся в уменьшении длительности глубоких ста-

дий и увеличении поверхностных стадий и бодрствования.

Показано, что выживаемость пациентов, у которых представлены все стадии сна, составляет 89%. При отсутствии быстрого сна прогноз выживаемости падает до 50%, при исчезновении быстрого сна и дельта-сна выживаемость составляет только 17%. при отсутствии возможности идентифицировать стадии сна летальный исход составляет 100%. Из этого следует, что полное и окончательное разрушение структуры сна происходит исключительно в несовместимых с жизнью случаях.

Важным прогностическим фактором течения инсульта является анализ сна в динамике. Так улучшение структуры ночного сна при повторном исследовании через 7–10 дней сочетается с увеличением выживаемости до 100%, даже при отсутствии динамики неврологических проявлений.

С целью изучения эффективности тразодона при лечении депрессивных расстройств, сопровождающихся инсомнией, нами, в рамках клинического испытания (4 фазы) было проведено исследование группы пациентов (30 больных). Значительная часть исследованных страдала хронической ишемией мозга.

Средний уровень депрессии по шкале Гамильтона составил $23,6 \pm 3,8$ балла, по госпитальной шкале тревоги и депрессии $15,2 \pm 3,7$ баллов, что подтверждало соответствие обследованных критериям включения (более 17 и 11 баллов). Наличие депрессии сопровождалось высоким уровнем тревоги, среднее значение которой по госпитальной шкале тревоги и депрессии составило $13,6 \pm 3,6$ баллов.

«Тритико» назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Всем пациентам препарат назначался в стартовой терапевтической дозе 100 мг (2/3 таблетки) — 3 дня, далее по 150 мг (1 таблетка) однократно в сутки в 20-00 часов (таблетки принимались либо за 30 минут до еды, либо через 2 часа после еды). В процессе курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение депрессии и тревоги (рис.1), улучшение сна и уменьшение дневной сонливости (рис.2) у исследованных больных.

В конце исследования врачи оценили эффективность терапии «Тритико» в 34% случаев как отличную, в 45% как хорошую и в 21% случаев как удовлетворительную. Пациенты оценили эффективность препарата в 24% случаев как отличную, в 55% как хорошую и в 22% случаев как удовлетворительную. Продолжать лечение препаратом были согласны 87% больных (рис.3).

Важно отметить, что при лечении депрессии у перенесших инсульт пациентов необходимо избегать приема трициклических антидепрессантов, которые могут способствовать ухудшению когнитивного статуса и нарастанию лейкоэнцефалопатии, вызывать выраженные холинолитические побочные эффекты. Обязательным компонентом лечения депрессии является психотерапия:Е.

В помощь практикующему врачу



Рис. 2. Изменение объективных характеристик сна больных депрессией с инсомнией

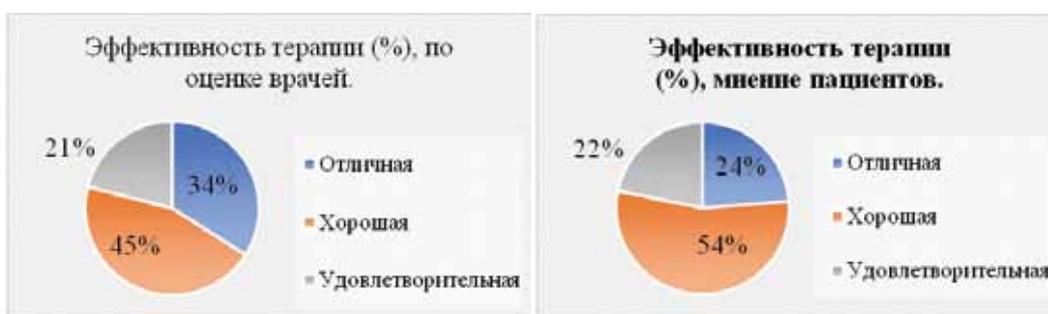


Рис. 3. Эффективность лечения препаратом «Триттико» по оценке врачей и пациентов.

Karyotaki и соавт. (2016) приводят данные мета-анализа 23 исследования с участием 2184 пациентов, убедительно доказывающие превосходство комбинирования психотерапии с антидепрессантами в сравнении как с мототерапией, так и отдельно использованной психотерапией [15].

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать следующее заключение:

Непсихотические психические расстройства, возникающие вследствие инсульта, оказывают на процесс реабилитации такое же, а иногда и более негативное влияние, чем моторный дефицит и могут служить крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

Диагностические, лечебные и реабилитационные программы для пациентов, перенесших ОНМК должны составляться с обязательным уче-

том частоты и тяжести психических нарушений в клинике церебрального инсульта.

Препарат тразодон является эффективным и безопасным средством для применения в комплексной терапии больных с тревожно-депрессивными расстройствами после перенесённого ОНМК. Применение тразодона способствует сокращению сроков лечения, более благоприятному и убедительному катамнезу больных, стойкому и полному эффекту и сохранению полноценного социального функционирования пациентов.

Применение тразодон в сочетании с психотерапевтическим воздействием не нарушает течение психотерапии, не приводит пациента в состояние, несовместимое с активным психотерапевтическим процессом (в отличие от трициклических нейролептиков и других анксиолитических препаратов).

Литература

1. Аведисова А.С., Захарова К.В., Гаскин В.В., Самотаева И.С., Аркуша И.А. Апатическая депрессия в пожилом возрасте кинические и нейровизуализационные характеристики // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. — М. — 2017. — С. 7-17.
2. Акжигитов Р.Г., Дачевская И.И., Сорокина И.Б., Тертышник О.Ю., Гудкова А.А. Постинсультная депрессия: клинические характеристики и возможности терапии // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. — М. — 2017. — С. 21-29.

3. Балунов О.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Лечение депрессий у больных после инсульта // *Alaska medicine*. — 1990. — V.32. — P. 21-26.
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2001. — №3. — С. 28-31.
5. Дубинина Е.Е., Трофимова С.А., Балунов О.А., Ковругина С.В. Окислительный стресс у больных в постинсультном периоде // *Журнал «Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева»*. — 2007. — Т.XXXIX. — С. 31-36.
6. Дубинина Е.Е., Щедрин Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 // *Успехи физиологических наук*. — 2018. — Т.49. — С. 28-49.
7. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. — М.: Литтерра. — 2007. — С.159
8. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных антидепрессантов и анксиолитиков при восстановительном лечении пациентов после инсульта // *Медлайн-экспресс*. — 2008. — № 1. — С. 195.
9. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Киссин М.Я. Динамика непсихотических расстройств у больных постинсультной эпилепсией в пожилом возрасте после курса восстановительного лечения /Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. — М. — 2017. — С. 602-603.
10. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. — М.: МИА. — 2012. — С.312.
11. Alajbegovic A., Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic S. Post-Stroke Depression / *Med.Arch.* — 2014. — Vol. 68. — С. 47-50.
12. Capaldi V.F., Wynn G.H. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients / *Psychology research and behavior management*. — 2010. — С. 109-118.
13. Jie Li, Yan-Dong Zhao, Jun-Wei Zeng, Xiao-Yan Chen. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression // *J. Affect. Disord.* — 2014. — С. 373-379.
14. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. Mortality and post-stroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. // *Am. J. Psychiatry*. — 2003. — Vol.60. — С. 1823-1829.
15. Karyotaki E., Smit Y., Holgt-Henningsen K., Huibers M.J., Robays J., de Beurs D., Cuijpers P. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects // *J. Affect. Disord.* — 2016. — Vol.194. — P. 144-152.
16. Klimiec E., Kowalska K., Pasinska P., Klimkiewicz-Mrowiec A., Szyper A., Pera J., Slowik A., Dziedzic T. Pre-stroke apathy symptoms are associated with an increased risk of delirium in stroke patients // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol.7. — P. 7658.
17. Li Y., Cao L.L., Liu L., Qi Q.D. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke // *Neurol. Sci.* — 2017. — Vol.38. — P. 811-817.
18. Mitchell A.J., Sheth B., Gill J., Yadegarfar M., Stubbs B., Yadegarfar M., Meader N. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder // *Gen. Hosp. Psychiatry*. — 2017. — Vol.47. — P. 48-60.
19. Raffatle R., Rampello L., Vecchio I., Tornali C., Malaguarnera M. Trazodone therapy of the post-stroke depression // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 1998. — Suppl.5. — P. 32-37.
20. Shi Y., Yang D., Zeng Y., Wu W. Risk factors for post-stroke depression: A Meta-analysis // *Front Aging Neurosci.* — 2017. — Vol.9. — P. 218.
21. Sun Y., Liang Y., Jiao Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in post-stroke depression: a multiple-treatments meta-analysis // *BMJ Open*. — 2017. — P. 7.
22. Zhao J., Ren W., Lv D., Zhu Z., Wang Q., He J. Low triiodothyronine syndrome is a predictor of post-stroke depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2017. — Vol.32. — P. 352-353.

Сведения об авторах

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

Дружинин Андрей Константинович — научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: ankod63@mail.ru.

Шова Наталья Игоревна — клинический ординатор отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: skins_cassi@mail.ru.

Медико-психологическое сопровождение больных рассеянным склерозом: основные принципы и задачи

Николаев Е.Л.¹, Караваева Т.А.², Васильева Н.В.³

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
Минобрнауки России, Чебоксары

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Чебоксары

Резюме. Работа посвящена описанию основных принципов и задач медико-психологического сопровождения больных рассеянным склерозом (РС). К таким принципам отнесены: принцип непрерывности и этапности, принцип комплексности, принцип доступности, принцип дифференцированности, принцип интегративности и принцип системности. Задачи медико-психологического сопровождения больных РС соотнесены с периодом заболевания, ключевыми характеристиками клинической картины и терапевтическими задачами.

Ключевые слова: медико-психологическое сопровождение, больные рассеянным склерозом, дебют, рецидив, ремиссия, психологическая диагностика, когнитивная дисфункция, адаптация к заболеванию, копинг, приверженность лечению, персонализированная программа, бригадный подход.

Medical and psychological support of multiple sclerosis patients: basic principles and objectives

E.L. Nikolaev¹, T.A. Karavaeva², N.V. Vasilyeva³

¹ I.N. Ulianov Chuvash State University of Ministry of Education and Science of Russia, Cheboksary

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

³ Republican Clinical Hospital of the Health Ministry of Chuvashia, Cheboksary

Summary. The work is devoted to the description of the main principles and tasks of medical and psychological support of patients with multiple sclerosis (MS). These principles include: the principle of continuity and phase, the principle of complexity, the principle of accessibility, the principle of differentiation, the principle of integrativity and the principle of system-style. The tasks of medical and psychological support of MS patients are related to period of the disease, key characteristics of the clinical picture and therapeutic problems.

Key words: medical and psychological support, multiple sclerosis patients, debut, relapse, remission, psychological diagnosis, cognitive dysfunction, adaptation to the disease, coping, adherence to treatment, personalized program, brigade approach.

Рассеянный склероз (РС) относится к тяжёлым неврологическим заболеваниям, которое неуклонно ведёт не только к снижению трудоспособности больного, но и значительно ограничивает его когнитивные, физические и социальные возможности [1, 5, 6, 8, 12]. Именно поэтому вопросы оказания таким пациентам психологической помощи становятся все более актуальными [7, 10]. С учётом того, что РС представляет собой длительно текущее заболевание, с различными вариантами чередования рецидивов и ремиссий, психологическая помощь больным РС не может быть эпизодической. Она должна быть органично встроена в действующую систему лечения и реабилитации больных РС. Более того, мы считаем важным, чтобы психологическая помощь при РС носила системный характер и представляла собой модель медико-психологического сопровождения больного.

При разработке подобной модели медико-психологического сопровождения больных РС

мы опирались на собственное определение данного понятия, предложенное на основе анализа научной литературы и результатов исследования пациентов.

Согласно нашему пониманию, медико-психологическое сопровождение больного — это комплекс мер медицинского и психологического характера, направленных на когнитивную, эмоциональную и поведенческую сферы пациента не только с целью его психологической поддержки, но и стимулирования адаптивных возможностей личности и организма в ситуации болезни с учётом клинической специфики и динамики патологического процесса.

С учётом опыта Санкт-Петербургских учёных, проанализировавших доказательные исследования и сформулировавших основные принципы оказания медицинской помощи больным тревожными расстройствами невротического уровня [2, 3], а также на основе результатов проведённого клинико-психологического исследования

и опыта практической психотерапевтической работы с больными РС [8-11] нами выделены следующие основополагающие принципы их медико-психологического сопровождения:

- принцип непрерывности и этапности. Согласно этому принципу, медико-психологическое сопровождение: 1) проводится непрерывно; 2) оно проводится на всех организационных этапах лечения больного РС (стационарный, амбулаторный); 3) начинается с момента установления диагноза РС и проводится на всех стадиях заболевания (дебют, ремиссия, рецидив). Психологическая помощь на разных стадиях болезни может носить не только корригирующий, но и психопрофилактический характер, усиливая, к примеру, антисуицидальный барьер, различные уровни которого у больных РС выявлены в нашем исследовании.
- принцип комплексности. В медико-психологическом сопровождении больных РС этот принцип реализуется в двух аспектах. Первый аспект — сочетание деятельности различных специалистов (бригадный подход) — психотерапевт, медицинский психолог, невролог, медицинская сестра, терапевт, врач (общей) семейной практики и др. Взаимодействие более широкого круга специалистов различного уровня при медико-психологическом сопровождении может давать синергетический эффект. Второй аспект — учёт биологических, психологических и социальных аспектов заболевания.
- принцип доступности. Как установлено в нашем исследовании у больных РС снижены показатели психического здоровья, у многих встречаются донозологические психические нарушения, распространены дезадаптивные стратегии копинга. Именно поэтому мы считаем, что важна охваченность медико-психологическим сопровождением всех больных РС. Данный принцип также обозначает возможность пациентов, имеющих более успешный опыт прохождения программ медико-психологического сопровождения свободно и открыто делиться им с другими пациентами, нуждающимися в этом. Охваченность также предполагает хорошую степень информированности больных РС и их близких о возможности участия в программах сопровождения и возможностях данных программ.
- принцип дифференцированности медико-психологического сопровождения предполагает персонализированный подход к определению объёма помощи, задач, мишеней и методов [4]. Доступная, грамотно организованная и дифференцированная психологическая помощь может позитивно воздействовать на всех больных РС, способных воспринимать психологические

воздействия, вне зависимости от продолжительности болезни, клинического варианта, стадии и тяжести заболевания.

- принцип интегративности как стремление к учёту в терапии различных влияний и сочетаний различных воздействий. Медико-психологическое сопровождение влияет на психическую сферу пациента не изолированно, а в тесной взаимосвязи с воздействиями на его физиологическую и социальную сферы, что может проявляться в психосоматических и соматопсихических эффектах у больных РС. Поэтому психологические воздействия на пациента обязательно встраиваются в действующую систему лечебно-реабилитационной помощи.
- принцип системности. Исследования свидетельствуют, что влияние родственников на психическое и соматоневрологическое состояние больных РС довольно значительно [6, 12]. В связи с чем, медико-психологическое сопровождение больного РС предполагает вовлечение в процесс его ближайшего окружения — членов его семейной системы, перед которыми стоят собственные задачи адаптации к ситуации болезни близкого.

Опора на данные принципы в работе с больными РС позволяет успешнее интегрировать медико-психологическое сопровождение в действующую систему здравоохранения, сделать его более понятным для медицинских специалистов, более доступным для пациентов и их родственников, создать организационные условия для придания самой системе медико-психологического сопровождения больных большей эффективностью.

Направленность и клиническое содержание медико-психологического сопровождения больных РС в первую очередь соотносится с периодом или стадией заболевания, т.к. доминирующая клиническая картина непосредственно связана с терапевтическими задачами, которые стоят перед специалистами, осуществляющими процесс диагностики, лечения, реабилитации и профилактики. Важным условием формулирования задач медико-психологического сопровождения больных РС также является их обязательная направленность на три сферы психической деятельности человека — когнитивную, эмоциональную и поведенческую (таблица).

Так, на начальном этапе заболевания РС, в период дебюта, клиническая картина определяется яркой или нерезко выраженной манифестацией первых клинических симптомов. В этот период перед врачом-неврологом стоят задачи по определению структуры ведущих клинических синдромов, установлению клинического диагноза и определению терапевтической тактики для каждого конкретного больного. Выполнение этих задач позволяет своевременно начать необходимое лечение, что может способствовать более доброкачественному течению заболевания в будущем [5].

Таблица. Соотношение задач медико-психологического сопровождения с клиническими характеристиками и терапевтическими задачами в различные периоды заболевания РС

Период заболевания	Характеристика клинической картины	Терапевтические задачи	Задачи медико-психологического сопровождения
Дебют (начало)	Манифестация первых клинических симптомов заболевания	- определение структуры ведущих клинических синдромов; - установление клинического диагноза заболевания; - определение тактики лечения	- психологическая диагностика; - выявление факторов риска психопатологических нарушений; - определение персонализированной программы сопровождения; - психообразование; - снижение эмоциональной напряжённости; - помощь пациенту в принятии своего заболевания; - формирование комплаенса
Рецидив (обострение)	Резкое усиление и возможное появление новых клинических симптомов заболевания	- снижение выраженности клинических симптомов; - замедление прогрессирования заболевания	- помощь пациенту в адаптации к симптомам заболевания; - снижение эмоциональной напряжённости; - уменьшение индивидуальной значимости стрессовых факторов; - укрепление мотивации на лечение; - повышение антисуицидального барьера; - работа с экзистенциальными переживаниями; - работа с социальным окружением, обеспечение поддержки
Ремиссия (стабилизация)	Временное ослабление проявления (или исчезновение) клинических симптомов заболевания	- снижение частоты рецидивов заболевания; - удлинение продолжительности ремиссии заболевания; - повышение качества жизни пациента	- усиление сохранных когнитивных функций; - поддержание приверженности лечению; - повышение адаптивности копинга; - углубление социальной интеграции; - помощь в разрешении актуальных психологических переживаний; - помощь в текущих проблемных ситуациях

В психологической плоскости решение задач медико-психологического сопровождения начинается с проведения психологической диагностики для уточнения ряда ситуативных и личностных особенностей пациента, которые могут обуславливать различный риск формирования у больного психопатологических нарушений.

Учет выявленных факторов и особенностей клинического состояния пациента позволяет составлять для него персонализированную программу сопровождения. Важными также являются задачи снижения эмоционального напряжения, вызванного неопределённостью ситуации болезни и индивидуальными факторами риска РС [1]. На этом же этапе начинается нелегкий для больного процесс принятия факта своего заболевания и признания себя больным РС. После признания факта своей болезни, необходимости лечения и профилактики, знаменующего таким образом начало комплаенса, специалист согласовывает с пациентом индивидуальную (персонализированную) программу медико-психологического сопровождения.

В период рецидива у больного РС происходит резкое усиление имеющихся симптомов заболевания. Возможно, также появление совершенно новых клинических симптомов РС, которые прежде не беспокоили пациента, но теперь значительно утяжеляют его состояние и усиливают страдания. Именно поэтому перед лечащим врачом встает важнейшая задача снижения выражен-

ности клинических симптомов болезни, что способствует облегчению физического и эмоционального состояния пациента и способствует относительной стабилизации патологического процесса. Можно сказать, что все терапевтические воздействия в этот период болезни направлены на замедление прогрессирования РС.

В плоскости медико-психологических задач в период рецидива наиболее актуальна задача максимальной адаптации к превалирующим в клинической картине болезни симптомам. Возрастает позитивная роль снижения эмоциональной напряжённости за счёт уменьшения влияния стрессовых воздействий, которые запускают цепь негативных соматоневрологических и психоэмоциональных проявлений. Уменьшение индивидуальной значимости стрессовых факторов помогает прерывать эту патологическую цепь, вселить пациенту надежду на временный характер обострения. Именно в это период заболевания после принятия факта своего заболевания перед пациентом ставится задача укрепления мотивации на лечение, которая в свою очередь будет способствовать повышению антисуицидального барьера пациента. У многих больных в этом тяжелом периоде актуализируются переживания экзистенциального характера, которые требуют обязательной проработки. Большое значение имеет мобилизация ближайших социальных ресурсов, которая состоит в работе с социальным окружением и обеспечении социальной поддержки ближайшего окружения.

На этапе стабилизации болезни, в период ремиссии, картина заболевания характеризуется значительным ослаблением клинических симптомов РС вплоть до их полного исчезновения. В этой стадии заболевания наиболее актуальны клинические задачи снижения частоты рецидивов и удлинения продолжительности ремиссии. С учётом того, что больные и в период ремиссии могут иметь определённые ограничения жизнедеятельности, возрастает позитивная роль субъективной оценки своего состояния самим больным, которая формирует категорию качества жизни.

Задачи медико-психологического сопровождения больных РС в этой стадии нацелены не только на стабилизацию их физического состояния, но и на определённое развитие личностного потенциала пациента в отношении болезни. В частности, одним из направлений сопровождения является нейропсихологическая работа по сохранению или минимизации когнитивной дисфункции. Другим направлением деятельности в условиях временного ослабления симптомов болезни, когда пациенты могут не выполнять всех врачебных рекомендаций по лечению и образу жизни,

является поддержание приверженности лечению. Ещё одной обязательной задачей является развитие у больных РС навыков более адаптивного coping. Coping может касаться не только навыков управления симптомами своей болезни (астения, когнитивные нарушения, боль, сексуальные нарушения), но и совладания с другими сложными жизненными ситуациями (стресс, проблемное общение, социальная изоляция) [7], способствуя тем самым более полной социальной интеграции больного РС. Требуют внимания и вопросы, связанные с помощью в разрешении актуальных психологических переживаний и решении текущих проблемных ситуаций.

Таким образом, описанные принципы и задачи медико-психологического сопровождения больных РС могут быть учтены при разработке персонализированных программ сопровождения, осуществляемого силами бригады специалистов (медиков и психологов), работающих в структуре неврологических отделений, реабилитационных центров и амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций различного уровня.

Литература

1. Алифирова, В. М., Титова М.А. Анализ факторов риска развития рассеянного склероза в Томской области // *Неврологический журнал*. — 2012. — № 3 — С.20-22.
2. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторац С.В., Колесова Ю.П. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. — 2016. — №1. — С. 3-9.
3. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторац С.В. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2016. — № 4. — С.42-51.
4. Караваева Т.А., Михайлов В.А., Васильева А.В., Полторац С.В., Поляков А.Ю., Разина М.В., Сафонова Н.Ю. Разработка комплексной персонализированной программы коррекции диссоциальных нарушений в структуре невротических расстройств // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. — 2017. — Т. XLIX. — № 2. — С. 31-36.
5. Негреба Т.В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза // *Український вісник психоневрології*. — 2006. — Т. 14. — С. 44-46.
6. Ghafari S., Khoshknab M.F., Norouzi K., Mohamadi E. Spousal support as experienced by people with multiple sclerosis: a qualitative study // *J. Neurosci. Nurs.* — 2014. — Vol.46. — P.15-24.
7. Mohr D.C., Boudewyn A.C., Goodkin D.E., Bostrom A., Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis // *Journal of consulting and clinical psychology*. — 2001. — N. 69. — P. 942-949.
8. Nikolaev E., Vasileva N. Is social frustration typical of multiple sclerosis patients? // *European Psychiatry*. — 2017. — Vol.41S. — P.791.
9. Nikolaev E., Vasileva N. Specificity in perceived social support in multiple sclerosis patients // *European Psychiatry*. — 2017. — Vol.41S. — P.536.
10. Nikolaev E., Vasileva N. Time perspective in multiple sclerosis patients: Looking for clinical targets for psychological interventions // *European Psychiatry*. — 2017. — Vol.41. — P.780.
11. Nikolaev E., Vasileva N., Litvinova E. Clinical and gender differences in coping in multiple sclerosis patients // *Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "Psychological health of the person: Life Resource and Life Potential"*. — Krasnoyarsk. — 2017. — P.381-390.
12. Rommer P.S., Sühnel A., König N., Zettl U.K. Coping with multiple sclerosis-the role of social support // *Acta Neurol. Scand.* — 2016. — S.12.

References

1. Alifirova, V. M., Titova M.A. Analiz faktorov riska razvitiya rasseyanogo skleroza v Tomskoi oblasti // *Nevrologicheskii zhurnal*. — 2012. — № 3 — S.20-22. (in Russian)

2. Karavaeva T.A., Vasil'eva A.V., Poltorak S.V., Kolesova Yu.P. Printsipy i algoritmy psikhofarmakologicheskogo lecheniya trevozhnykh rasstroistv nevroticheskogo urovnya (trevozhno-fobicheskikh, panicheskogo i generalizovannogo trevozhnogo rasstroistv) // *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoii psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2016. — №1. — S. 3-9. (in Russian)
3. Karavaeva T.A., Vasil'eva A.V., Poltorak S.V. Printsipy i algoritmy psikhoterapii trevozhnykh rasstroistv nevroticheskogo urovnya (trevozhno-fobicheskikh, panicheskogo i generalizovannogo trevozhnogo rasstroistv) // *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoii psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2016. — № 4. — S. 42-51. (in Russian)
4. Karavaeva T.A., Mikhailov V.A., Vasil'eva A.V., Poltorak S.V., Polyakov A.Yu., Razina M.V., Safonova N.Yu. Razrabotka kompleksnoi personalizirovannoi programmy korrektsii dissomnicheskikh narushenii v strukture nevroticheskikh rasstroistv // *Nevrologicheskie vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva.* — 2017. — T. XLIX. — № 2. — S.31-36. (in Russian)
5. Negreba T.V. Techenie i prognoz sovremennykh form rasseyannogo skleroza // *Ukrain'skii visnik psikhonevrologii.* — 2006. — T. 14. — Vyp.1. — S. 44-46. (in Russian)
6. Ghafari S., Khoshknab M.F., Norouzi K., Mohamadi E. Spousal support as experienced by people with multiple sclerosis: a qualitative study // *J. Neurosci. Nurs.* — 2014. — Vol.46. — S. 15-24.
7. Mohr D.C., Boudewyn A.C., Goodkin D.E., Bostrom A., Epstein L. Comparative out-comes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis // *Journal of consulting and clinical psychology.* — 2001. — N. 69(6). — P. 942-949.
8. Nikolaev E., Vasil'eva N. Is social frustration typical of multiple sclerosis patients? // *Eu-ropean Psychiatry.* — 2017. — Vol. 41S. — P. S791.
9. Nikolaev E., Vasil'eva N. Specificity in perceived social support in multiple sclerosis patients // *European Psychiatry.* — 2017. — Vol.41S. — P. S536.
10. Nikolaev E., Vasil'eva N. Time perspective in multiple sclerosis patients: Looking for clinical targets for psychological interventions // *European Psychiatry.* — 2017. — Vol. 41S. — P. 780.
11. Nikolaev E., Vasilieva N., Litvinova E. Clinical and gender differences in coping in multiple sclerosis patients // *Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "Psychological health of the person: Life Resource and Life Potential".* — Krasnoyarsk. — 2017. — P. 381-390.

Сведения об авторах

Николаев Евгений Львович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой социальной и клинической психологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары. E-mail: pzdorovie@bk.ru.

Караваяева Татьяна Артуровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: tania_kar@mail.ru

Васильева Надежда Валентиновна — врач-психотерапевт БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары. E-mail: nadezhda1973vas@mail.ru

Акутагава Рюноскэ — самый откровенный душевнобольной творец

Спринц А.М.

Резюме. В статье приводятся краткая биография и динамика развития психического расстройства классика японской литературы Акутагавы Рюноскэ. Источники психопатологического анализа — статьи и воспоминания о нём, но в особенности — содержание его произведений. Развитие состояния, близкого к онейроиду, после фазы невротоподобных расстройств детально описывается в повести «Зубчатые колёса». Анализируются и причины суицида писателя. Стимуляция творчества в период онейроида — совершенно уникальный феномен.

Ключевые слова: Акутагава, биография, психоз, фазы, онейроид, стимуляция творчества, суицид.

Akutagava Ryunoske — the most honest mentally ill writer

Sprince A.M.

Summary. This article contains a brief biography and dynamics of development of mental disorder of a famous japan writer Akutagava Ryunoske. Material for psychopathological analysis — articles and memories about him, but especially content of his works. Development of a condition close to that of oneiroid, after phase of a neurotic disorders, described in story «cogwheels». The reasons of his suicide are also being analyzed. Stimulation of creativity over the period of oneiroid disorders, is unique phenomenon.

Key words: Akutagava, biography, mental disorder, psychosis, phases, oneiroid, stimulation of creativity? suicide.

Известно суждение: Достоевский не психиатр, но каждый психиатр должен прочитать Достоевского. То же относится к классику японской литературы — Акутагаве Рюноскэ (далее — АР), который, кстати, любил Достоевского. Если русский классик постигал глубины человеческой психологии и патопсихологии, то японец филигранно вырисовывал тонкую ткань малозаметного внешне психического расстройства, причём откровенно и подробно. Проследившая год за годом его литературное творчество, можно наблюдать динамику его психических нарушений и понять причину суицида 4 июля 1927 г., который многие (А. Стругацкий и др.) считают загадкой [1]. Это не значит, что всё творчество АР — психопатология. Есть блестящие мастерски выстроенные новеллы, которые ничего подобного не содержат («В чаше», «Бал», «Снежок» и др.). Есть и прекрасные сатирические рассказы («Табак и дьявол», «Генерал»). Соотношение душевной болезни и творчества у АР — совершенно уникально, о чём — в своё время. А сначала — о жизненном пути писателя [1-2].

АР родился в 1892 году в семье неудачливого торговца молоком, в Токио. Мать его страдала душевной болезнью и сумела покончить с собой в психиатрической лечебнице. Когда АР появился на свет, матери было 30, а отцу 40. Позднее появление ребёнка на свет считалось в Японии дурным предзнаменованием. После смерти матери АР воспитывался в семье ее бездетного брата, Митяги Акутагавы. В этой интеллигентной семье увлекались средневековой поэзией и живописью, хранили древние культурные традиции. Будущий писатель взял фамилию дяди. В 1913 году АР поступил на английское отделение филологи-



ческого факультета Токийского университета, где вместе с друзьями основал литературный журнал «Новое течение». В 1914 году написал первый рассказ — «Старик».

После окончания университета, с 1916 г. АР преподавал английский язык в морском механическом училище. Свою работу ненавидел. В новеллах: «Из записок Ясунити» (alter ego автора) и «Десятииеновая бумажка» красочно описал скуку повседневной жизни преподавателя, да ещё в бедности.

«Стоит мне увидеть учеников, как меня охватывает тоска — здесь уж ничего не поделаешь. Зато я моментально оживаю, когда передо мной книги, перо, бумага и хороший табак».

В 1919 году АР становится сотрудником газеты «Осака майнити синбум». В 1925 г. его новеллы открывали сборник «Собрание современных сочинений». Произведения были переведены на ряд языков, в том числе на русский. В 1935 году стараниями писателя Кикучи Кана была учреждена премия имени Акутагавы, которая присуждается ежегодно. Девять его произведений было экранизировано, в том числе, киноклассиком Акирой Куросавой («Расемон» по новелле «В чаще») и российским режиссёром Р. Хамраевым.

АР имел типичное отчётливое астеническое телосложение (согласно Э. Кречмеру, это свидетельствует о «шизотимическом темпераменте», то есть замкнутости, впечатлительности, противоречивости, романтичности). Имел, как упоминалось, неблагоприятную наследственность, хотя характер заболевания матери неизвестен. В то же время у него был весьма широкий круг друзей, в основном, среди литераторов и художников (но не политиков!). Его отличала широкая эрудиция: прекрасное знание истории Японии и древних обычаев, а также знание мировой литературы. Содержание многих новелл АР относится к 10-16 вв. («Ворота Расёмон», «Муки ада», «Лошадные ноги» и др.), во многих используются мистические сюжеты: культ древних японских богов, страшные гадания («Мадонна в чёрном», «Ведьма»). Любимые писатели АР — Франс, Флобер, Мериме; особо отметим русских классиков — Достоевского, Гоголя, Чехова. Есть даже переключки в названиях: рассказы «Нос» у Гоголя и АР; «Идиот» Достоевского и «Жизнь идиота» у АР; «Вишневый сад» Чехова и «Сад» АР. Рассказ «Паутинка» АР навеян басенкой Грушеньки из «Братьев Карамазовых»; рассказ «Бататовая каша» напоминает гоголевскую «Шинель»: там и там трагедия «маленького человека».

АР был женат и вполне счастливо. Дети стали весьма известны: дочь композитор Ясуси и сын драматург Хироси, сведений о психических расстройствах у них нет, то есть, к счастью, они унаследовали не болезнь, а творческие способности.

АР питал явное отвращение к военщине, особенно к самурайскому кодексу «Бусидо» и к политике завоеваний. В рассказе «Носовой платок» дама, мать только что умершего сына, рвёт платок, улыбается, лишь бы не пустить слезу. В рассказе «Генерал» обожжённый и раненый в голову солдат изо всех сил кричит — «Банзай!». В новелле «Момотаро»: некто, родившийся из священного дерева и носящий его имя, блистательно завоевывает соседний мирный остров, превращая его жителей в рабов или убивая.

Было далёк он и от революций («недостойно внимания художника»). АР трудно упрекнуть в отсутствии гуманных чувств, что будет видно и в дальнейшем, однако известно его высказывание: «человеческая жизнь не стоит строки Бод-

лера». Во время землетрясения 1923 г. переживал не о жертвах, а об утраченных произведениях искусства. Всё вышеописанное свидетельствует, что АР меньше интересовали люди и текущие события, чем артефакты, мистика и прошлое. Он был типичным интровертом.

В одном из известных рассказов «Муки ада» художник Ёсихидо, чтобы создать совершенное полотно, рисует пылающую карету с сидящей там собственной дочерью. Затем кончает с собой.

Можно уверенно говорить, что АР не увлекался религиозными исканиями, как его любимый Достоевский. Конфессий в Японии было множество: синтоизм, буддизм, христианство. По поводу последней из этих религий (католицизма) он написал несколько издевательских рассказов: «Табак и дьявол» (о сатане, обернувшимся миссионером); «О. Сино (о католическом патере-фанатике). Однако есть и новелла «Показание Огато Рёсай» — о мрачном фанатике-буддисте.

Далее — о психопатологии

С детства АР испытывал фобии — страх сумасшествия, из-за большой матери; страх одиночества, страх смерти и страх перед литературным вдохновением. Психологически понятна только первая из этих фобий. Страх смерти свойственен подросткам и юношам, но ослабевает, вытесняется активной жизнью. Жизнь АР была интенсивна, включая зарубежные поездки, но страх смерти не ослабевал. Более того, это был своеобразный «культ смерти». Согласно Г.Чартишвили [5], идея «ухода» владела им с 13 лет. Он экспериментировал с верёвкой на шее, доводя себя до начала агонии, а потом признал этот метод ухода негодным.

Безумные люди — герои многих произведений АР, созданных в разные годы; он периодически возвращается к теме «сумасшествия», будто был заиклен на этом. Рассказ «Ведьма» (1919г.) — мастерское писание развития психоза у героя (Синдзо). То же в рассказе «Странная встреча» (1921) о содержанке О-Рэн, который кончается помещением героини в психиатрическую лечебницу. В фантастической повести: «В стране водяных» (1927) повествование идёт от лица обитателя «сумасшедшего дома». Развитие собственного психоза описано в повести «Зубчатые колёса», о чём позже.

Цитируем окончание новеллы «Ад одиночества», комментарии к которому излишни.

«...моё внутренне состояние таково, что слова «ад одиночества» вызывают во мне сочувствие к людям той эпохи (Ансэй — середины 19-го века)... Почему это так? Потому, что в некотором смысле я сам жертва ада одиночества.

И уж совсем определённо патологичен страх перед собственным творчеством. Вспомним, в противоположность этому, восторг Пушкина:

*Я забываю мир.
И в сладкой тишине
Я сладко уснулён
Моим воображением...*

Или таинство создания романа и пьесы в «Тетраграмме романа» Михаила Булгакова. Эти переживания естественны. А вот переживания АР.

Я поэт, я художник. Ты (искусство) дьявол, который подобрался к Фаусту в образе пса. Утешить оно не может. Вдохновение — восставать против него бесполезно.

Другое высказывание.

Стало всё труднее братья за перо. С каждым днём нарастала беспричинная тревога. Ужас перед неотвратимостью творческого кризиса...

Таким образом, причиной этой, кажется, нигде не описанной «фобии вдохновения» является постоянное ожидание того, что литературный дар иссякнет. АР это предчувствовал, это, в конце концов, случилось. Но до самых последних дней АР писал очень много, называл себя homo scribens (человек пишущий).

Констатируем: начало психических расстройств со множества фобических проявлений, пока заболевание невротоподобно.

Кроме того, для АР характерен постоянно пониженный фон настроения, что прослеживается в его произведениях. Это роднит его с классиком 20-го века, Францем Кафкой. общее для обоих также склонность к описанию мрачных кошмаров. В новелле АР «Ворота Расёмон» нищенка в дождь на кладбище выдирает волосы у трупов на парики. В новелле «Ду Цзэчунь» черти бросают героя в разные области ада: в грудь вонзаются ножи, огонь опалает лицо, сдирается кожа и т.п. Очень похожа на знаменитый рассказ «Превращение Кафки» новелла АР «Лошадиные ноги» (1925); превращение происходит с нижней половины тела героя Хандзабуро.

Приводим примеры дистимической настроенности АР.

Окончания новеллы «Мандарины» (1919) — *«И только тогда мне удалось хоть на время забыть о своей невыразимой усталости и тоске и о непонятной, низменной, скудной человеческой жизни».*

Окончание миниатюры 1919 г. «Как верил Бисай» (герой, напрасно ожидая возлюбленную, утопился). *«А потом, через много лет этому духу... была вновь доверена человеческая жизнь. Это и есть дух, который живёт во мне... пусть я родился в наше время, не способен ни к чему путному, живу в мечтах...».*

Таких примеров можно привести множество. В рассказе «Мать» (1921) гибнут дети и детально описывается состояние матери. В рассказе «Сад» (1922) один за другим умирают члены большой семьи Накамура. **Итак, начало развития психических нарушений — невротоподобные проявления: фобии плюс невротическая же депрессия.**

И вдруг невротоподобные проявления резко сменяются **психотическими**, которые детально и последовательно описывает сам автор. Есть мнение, что наиболее отчётливо эти расстройства описаны в повести «Жизнь идиота» (В. Ефремов [4]); однако представляется, что более выпукло они выступают в повести «Зубчатые колёса». Оба

произведения относятся к последнему году жизни АР-1927-му. Впрочем, в 1923-1926 гг. были написаны изречения, объединённые общим названием «Из записок пигмея» (красноречивое самоопределение! — прим. авт.). Многие из них могут рассматриваться как резонёрство (бесплодное рассуждательство — признак шизофренического мышления). Пусть читатели судят сами.

— *Может быть, совесть есть источник морали, но мораль никогда ещё не была источником того, что по совести считают добром*

— *Любовь сильнее смерти... Но сильнее смерти не только любовь. Например, больной брюшным тифом съедает бисквит, зная, что непременно умрёт — это доказывает, что и желание лакомиться бывает сильнее смерти...*

— *Талант тоже ограничен рамками. Ощущение этих рамок вызывает лёгкую грусть. И в то же время умиление. Это как если поймёшь, что бамбук — это бамбук, а дикий виноград — дикий виноград.*

— *Говорят, что у Ахиллеса уязвимой была только пятка. Значит, для того, чтобы знать Ахиллеса, надо знать и его пятку (!!! — прим. авт.)*

Переходим к сжатому описанию повести «Зубчатые колёса». Она уникальна. Человек пишет о своём психотическом состоянии день за днём, от себя — Акутагавы Рюноскэ, так к нему обращаются другие лица. Написано (и пережито) с 23.03 по 7.04.1927, за 3 месяца до суицида.

АР кто-то сообщает о привидении в макинтоше и тут же появляется человек в макинтоше. Он едет в поезде, и в вагоне — странные девочки, которые выглядят то как школьницы, то как взрослые женщины. Входит человек в макинтоше и тут же в поле зрения появляются «зубчатые колёса», крутящиеся и полупрозрачные. Затем — головная боль. Это бывало и раньше.

АР приходит в отель. Там свадебное торжество, но у него тоска. По краю обеденного блюда ползёт червячок. АР идёт по коридору отеля, который напоминает тюрьму. Пальто на вешалке кажется им самим. На спинке дивана лежит макинтош. Он бредёт сам не зная куда. Войти в комнату — жутковато. Слышатся голоса — непрерывные «ол райт».

АР начинает писать рассказ, но выходят одни «ол райт». Звонит сестра и сообщает о несчастье с зятем. Слышатся непрерывные хлопанья крыльев.

Утром АР продолжает писать рассказ; непрерывные воспоминания о самоубийстве зятя. Вспоминает, что каждый раз, проезжая поездом из Токио, видит пожары. Рассказ не идёт. Галлюцинация: большая крыса. Выходит из номера, все повара смотрят ему вслед. Мысль: «я погибаю». В парке все деревья кажутся чёрными — страх. Убеждён, что совершил массу преступлений. «У меня нет совести». Исхудал донельзя.

Зашёл к сестре. Заметил, что изменился портрет покойного зятя на стене. В беседе с сестрой признаётся, что глотает массу снотворных, в том числе веронал... Выходя от сестры, с кем-то столкнулся и услышал: «нервничает, а!» Жёлтые так-

си вызывают ассоциацию с несчастным случаем. Задыхается, боль в сердце.

Посетил *психиатрическую больницу*. Большой поток людей на Гиндзе (центральная улица Токио) нагнал большую тоску. Выходя из книжного магазина, где просматривал литературу по греческой мифологии, чувствовал за спиной духов мщения. В том же книжном магазине видел в книге зубчатые колёса с носом и глазами, Взял «Мадам Бовари». Возникла мысль — «я сам мадам Бовари среднего класса, человекоподобная обезьяна».

Выходя из книжного магазина, почувствовал, что кто-то затаил против него враждебные замыслы. Спрятался в кафе-убежище. Глядя на портрет Наполеона, вспомнил свои произведения «Слова пигмея», «Муки ада». В кафе что-то неумовимо изменилось — цвета не гармонируют. Вспомнил дом приёмных родителей, где превратился в раба, депота и эгоиста...

В номер зашёл знакомый скульптор. Чувствовал, что тот всё время следит, чтобы выведать какую-то тайну. Когда скульптор ушёл, возникли зубчатые колёса — прозрачные. Кошмарный сон. После пробуждения слышал шум крыльев и писк мышей. «Я почувствовал себя спасённым и стал ждать рассвета. Как старик, который много лет страдал и ждёт смерти...»

АР кончил рассказ(!) и отдал в издательство. На асфальте валялись лепестки роз, и он почувствовал в этом чьё-то доброжелательство. Разговор с приятелем. АР жалуется на бессонницу и не может выговорить это слово.

Мысль «Для меня, сына сумасшедшей, это вполне естественно».

Вышел на улицу. Клочки бумаги на асфальте напоминали человеческие лица.

Начал писать новый рассказ. Перо летело по бумаге, но вдруг остановилось, будто придавленное чем-то невидимым. В минуты вдохновения была «мания величия». По телефону слышит слово moui (крот), похожее на смерть (mort)? Вспомнил, что видел своего двойника и другие двойника видели. Начал писать ещё рассказ(!)

Встретил знакомого старика. Спрашивал: отчего мать сошла с ума, отчего разорился отец и *отчего я наказан*. Бойтся из-за беседы с ним попасть, как и мать в сумасшедший дом... На коже апельсина обозначилась фигура единорога...

Заходит в погребок. Пьёт. Читает «Преступление и наказание», любимое. Кажется, что все присутствующие говорят о нём. В книге «Преступление и наказание» вдруг оказывается текст «Братьев Карамазовых»... Лихорадочно пишет, текст растёт на глазах. Пишет о сверхъестественных животных, в одном из них описывает себя. Смотрит в окно, видит море и сосновый лес. Вглядывается — это пруд с газоном ... Хочет звонить в психиатрическую лечебницу...

Поехал в автомобиле домой, шофёр был в *макинтоше*. 2-3 дня было спокойно, благодаря снотворным средствам. Однажды в пасмурный день вышел на улицу, навстречу шёл Стриндберг(!), потом увидел идущую свою (АР) голову.

Над ним пролетает аэроплан. Почему над ним и почему в киоске продают папиросы «аэроплан»? Столбы для качелей напоминают виселицу.

«Что-то преследовало меня и на каждом шагу усиливало тревогу.» И тут снова появились полупрозрачные зубчатые колёса: всё больше, всё быстрее. Сосны приняли такой вид, будто смотрел на них сквозь мелкое гранёное стекло. Увидел над головой серебряные птички крылья и вспомнил, что такие же изображены на радиаторе автомобиля.

Окончание повести: «Это самое страшное, что мне пришлось переживать за всю мою жизнь. Писать дальше у меня нет сил. Жить в таком состоянии — невыразимая мука! Неужели не найдётся никого, кто бы потихоньку задушил меня, пока я сплю?»

Вся повесть — это описание крайне полиморфного психоза. На первый план выступают явления *дереализации* (странные девочки в поезде, меняющиеся виды из окна, сосны как через гранёное стекло, странное лицо на портрете; люди похожие на Стриндберга и автора, коридор-тюрьма). В то же время есть и истинные галлюцинаторные проявления («зубчатые колёса», «червячок», «крыса», «хлопанья крыльев», «мышинный писк» и др.). Они эпизодичны и единичны. Эпизодичны и бредовые вкрапления («кто-то вынашивает враждебные замыслы, выведывают тайны, преследуют духи мщения»). **Всё вместе напоминает картину онейроидного изменения сознания, типичного для шизофрении.** Ещё более типичны и специфичны для шизофрении описываемые нарушения мышления — наплывы мыслей («ментизм») и остановки мыслей («шперрунг»). Ассоциации вообще странны — крылья птиц в небе и изображение на радиаторе какой-то машины; аэроплан в небе и названия сигарет в киоске; жёлтые такси — мысли о несчастье; розовые лепестки на асфальте — благожелательность.

Все переживания АР в этой повести проходят на том же фоне тоски, тревоги, самообвинений, страха сумасшествия, жажды смерти.

Совершенно уникальна стимуляция творческого процесса при психотическом шизофреническом приступе. *Мы не прослеживали такого феномена ни у одного душевнобольного творца при этом заболевании* (О.Ф. Ерышев, А.М. Спринц)[3].

После «Зубчатых колёс» АР написал повесть «Жизнь идиота». Себя он называет в 3-м лице (Он). Эта повесть менее интересна для психиатра, содержит перепевы старых переживаний. Сумасшествие матери, думы о краткости жизни и о том, что ничего в ней не хочется. И тяжёлая тоска. Приводим несколько отрывков.

«Он поднимался по ничем не ограниченному пространству, забыв об Икаре»

«Он смотрел, как акушерка моет новорожденного. Зачем он родился? На этот свет полный житейских страданий...»

«Он смотрел на последствия великого землетрясения, детские трупы и почувствовал зависть»

«Увидев в витрине европейского магазина манекен ОН подумал, что сам похож на него.»

«У меня нет жажды жизни. Есть жажда творчества. Что одно и то же. ОН потерял интерес к жизни.»

«На НЕГО напала бессонница... ОН знал источник своей болезни — стыд и страх»

«— Вы мечтаете о смерти? Нет, мне просто надоело жить. ОН удивлялся собственному спокойствию».

«Письмо другу» было написано 30 июня 1927 г. и опубликовано после смерти АР. Оно было адресовано писателю Кеуми Масао. До суицида АР не-

отрывно сидел за очередной рукописью, но не мог написать ни слова; утрата дара стала реальностью. Затем был принят веронал.

«Письмо другу имеет подзаголовок «Завещание». «Последние два года я думаю только о смерти. Оно поглощает сочувствие семье, то есть оно до костей бесчеловечно...Я хочу совершить самоубийство в одиночестве и так, чтобы моя семья не догадалась об этом и чтобы их не заподозрили в пособничестве. Сейчас я живу в мире льда, в мире больных нервов».

Бедный предельно порядочный душевнобольной гений!

Литература

1. Акутагава Рюноске — Новеллы (с предисловием А.Стругацкого). — М., Художественная литература. — 1989. — 575 с.
2. Акутагава Р. — Избранное (статьи об авторе). — СПб, Амфора. — 2000. — 489 с.
3. Ерышев О.Ф., Спринц А.М. Личность и болезнь в творчестве гениев. — СПб: СпецЛит. — 2015. — 255 с.
4. Ефремов В. — ...Или не быть. — М.: Нестор-История. — 2011. — 540 с.
5. Чхартишвили Г. - Писатель и самоубийство. — М: Из-во «Захаров». — 2017. — 672 с.

Сведения об авторе

Спринц Анатолий Михайлович — доктор медицинских наук. E-mail: asmk@inbox.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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии 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)



Мемантинол®

Мемантина гидрохлорид, таб 10 мг №30 и №90

СНИЖАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ
ПСИХОТИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ СИМПТОМОВ
ДЕМЕНЦИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ
ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА¹



**ОБЛЕГЧАЕТ БРЕМЯ УХОДА
ЗА ДЕМЕНТНЫМ ПАЦИЕНТОМ**



**ВЫГОДНЕЕ НА 30%
ИЛИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
10 ДНЕЙ ЛЕЧЕНИЯ!**

РЕКЛАМА



ГЕРОФАРМ

Алзепил®

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



Показания к применению. Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой и средней степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу, производным пиперидина и любому из вспомогательных веществ. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила®, сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течение не менее 4 нед, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил® можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок*, головокружение, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечастые: судорожные припадки*, редко: экстрапиримидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: диарея, тошнота, частые: рвота, диспепсия, нечастые: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочеиспускания и печени: часто: недержание мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: частые: сыпь, кожный зуд. Прочее: боль различной локализации, «простуда».

* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению

ALZ_M_4_18
РУ: ЛП-000228

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8.
Тел.: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕКЛАМА