



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 4

2014 ГОД

ТРИТТИКО

тразодон 150 мг

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КЛАССА SARI В РОССИИ

Trittico* (итал.) - триптих

SEROTONIN
(5HT₂) ANTAGONIST
& REUPTAKE
INHIBITOR

РАССТРОЙСТВО СНА

ТРЕВОГА

ДЕПРЕССИЯ



Современный антидепрессант с дозозависимым механизмом действия

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

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

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

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева

№ 4, 2014

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Председатель редакционного совета

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор

Главный редактор

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

Члены редакционной коллегии

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор

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

Члены редакционного совета

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

М. Аммон, д.пс.н. (Мюнхен)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

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

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

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

В.М. Шкловский, д.пс.н.,

профессор, академик РАО (Москва)

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

К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

The chairman of editorial board

N.G. Neznanov

Editor-in-chief

Yu.V. Popov

Editorial board

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

A.P. Kotsubinsky (section «Psychiatry»)

I.V. Makarov (executive secretary)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

M. Ammon (Munich)

V.S. Bitensky (Odessa, Ukraine)

N.A. Bohan (Tomsk)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.A. Goshtautas (Kaunas)

S.N. Enikolopov (Moscow)

G.V. Zalewsky (Tomsk)

V.N. Krasnov (Moscow)

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

P.V. Morozov (Moscow)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

L.P. Rubina (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)

B.D. Tsygankov (Moscow)

V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)

V.M. Shklovsky (Moscow)

E.G. Eidemiller (Saint-Petersburg)

K.K. Yakhin (Kazan)

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

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

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

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

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

По вопросам рекламы обращаться к директору издательства.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ		PROBLEM-SOLVING ARTICLES	
Гетерогенность путей трансформации моноаминергических систем головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания <i>Гасанов Р.Ф.</i>	3	Heterogeneity transformation paths monoaminergic systems of the brain in children with attention deficit disorder <i>Gasanov R.G.</i>	3
Комбинированная терапия антипсихотиком и антидепрессантом: границы клинического применения <i>Попов М.Ю.</i>	16	Combination treatment with antipsychotic and antidepressant: limits of clinical use <i>Popov M.Yu.</i>	16
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		RESEARCH REVIEWS	
Нарушения регуляции микроРНК при психических и неврологических расстройствах <i>Хальчицкий С.Е., Комов В.П., Насырова Р.Ф., Иванов М.В.</i>	23	Violations of microRNA regulation at mental and neurologic disorders <i>Khalchitsky S.E., Komov V.P., Nasyrova R.F., Ivanov M. V.</i>	23
ИССЛЕДОВАНИЯ		INVESTIGATIONS	
Эффективность терапии творческим самовыражением М.Е. Бурно в комплексном лечении расстройств шизофренического спектра <i>Васильев В.В.</i>	30	Efficiency of Burno Therapy by creative self-expression in the complex treatment of schizophrenia spectrum disorders <i>Vasilyev V.V.</i>	30
Структура, динамика и психологические характеристики мотивировок употребления психоактивных веществ у учащихся высших и средних учебных заведений <i>Воеводин И.В., Бохан Н.А., Аболонин А.Ф., Белокрылов И.И., Назарова Н.А.</i>	37	Structure, dynamics, and psychological characteristics of substance use motivation among the students of high and secondary school <i>Voevodin I.V., Bokhan N.A., Abolonin A.F., Belokrylov I.I., Nazarova I.A.</i>	37
Клинические проявления ПТСР у детей и их взаимосвязи с родительскими копингами <i>Есина О.Б., Кремлева О.В., Макаров И.В.</i>	43	Clinical manifestations of PTSD in children and their relationships with parental coping <i>Yesina O.B., Kremleva O.V., Makarov I.V.</i>	43
Защитное поведение больных с обсессивно-фобическими расстройствами <i>Крылов В.И., Бутылин Д.Ю.</i>	52	The Defensive Behavior in the Patients with Obsessive-Phobic Disorders <i>Krylov V.I., Butylin D.J.</i>	52
Взаимосвязь клинических характеристик и показателей субъективной удовлетворенности лечением в стационаре больных шизофренией <i>Раковская Н.В., Лутова Н.Б.</i>	57	Interrelationship between clinical characteristics and subjective satisfaction of treatment in the hospital among schizophrenic patients <i>Rakovskaya N.V., Lutova N.B.</i>	57
Сравнительный анализ когнитивных дисфункций у пациентов с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством <i>Степанова А.В., Исаева Е.Р., Коцюбинский А.П., Лебедева Г.Г.</i>	62	Comparative analysis of cognitive dysfunction in patients with paranoid schizophrenia and shizotypal disorder <i>Stepanova A.V., Isajeva E.R., Kotsyubinsky A.P., Lebedeva G.G.</i>	62
Современные подходы в клинике и комплексной терапии сексуальных дисфункций при соматоформных психических расстройствах у мужчин <i>Ягубов М.И., Кан И.Ю., Кибрик Н.Д.</i>	68	Modern approaches in the clinic and complex therapy of sexual dysfunctions in somatoform mental disorders in males <i>Yagubov M.I., Kan I.Yu., Kibrik N.D.</i>	68
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ		GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER	
Обзор данных по препарату Селинкро® (налмефен), расширяющему возможности терапии алкогольной зависимости (резюме рандомизированных контролируемых исследований)	76		
Психодиагностика страха прогрессирования заболевания: результаты апробации русскоязычной версии опросника <i>Сирота Н.А., Московченко Д.В.</i>	86	Psychodiagnostic fear of disease progression the results of trying and testing the Russian version of the Fear of Progression Questionnaire-Short Form <i>Sirota N.A., Moskovchenko D.V.</i>	86
Уровень нейротрофического фактора мозга и формирование терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве <i>Мазо Г.Э., Крижановский А.С., Ганзенко М.А.</i>	92	The level of brain-derived neurotrophic factor and the formation of treatment-resistant depression <i>Mazo G.E., Krizhanovsky A.S., Ganzenko M.A.</i>	92
Терапия непсихотических психических расстройств в практике невролога <i>Михайлов В.А., Лукина Л.В., Балунов О.А., Семенова Н.В., Ситник Л.И.</i>	100	Therapy of non-psychotic psychiatric disorders in neurological practice <i>Mikhailov V.A., Balunov O.A., Semenova N.V., Lukina L.V., Sitnik L.I.</i>	100
Психосоциальные характеристики лиц с хронической ишемией мозга на инициальной стадии <i>Хяникяйнен И.В., Михайлов В.А., Антонен Е.Г.</i>	106	Psychosocial characteristics of persons with chronic cerebral ischemia at an initial stage <i>Hyanikyaynen I.V., Mikhailov V.A., Antonen E.G.</i>	106
Рандомизированное, двойное слепое исследование вортиоксетина в сравнении с агомелатином у взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством после неадекватного ответа на однократную курсовую терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (реферат) <i>Монтгомери С.А., Нильсен Р.З., Поулсен Л.Ч., Хэгстрём Л.</i>	114	A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine <i>Stuart A. Montgomery, Rebecca Z. Nielsen, Lis H. Poulsen, Lars Hågström</i>	114
Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и к терапии. Часть 2. <i>Залуцкая Н.М.,</i>	129	Generalized anxiety disorder: Current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part 2. <i>Zalutskaya N.M.</i>	129
ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА		PSYCHIATRIC NEWSPAPER	
Главный детский психиатр СЗФО: «Надо стремиться к идеальной помощи детям»	135		

Гетерогенность путей трансформации моноаминергических систем головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания

Гасанов Р.Ф.

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

Резюме. Тесная связь между характером трансформации моноаминергических систем в коре головного мозга с клиническими проявлениями СДВГ известна много лет, но существуют кардинально противоположные точки зрения по данному вопросу. Это затрудняет определение механизмов развития данного расстройства и создает трудности для подбора терапии. Цель: изучение роли моноаминергических систем головного мозга в патогенезе СДВГ.

Материалы и методы. Было обследовано 75 детей с СДВГ и 26 человек группы сравнения с нарушением поведения, без гиперактивности в качестве группы сравнения. Оценивалась клиническая картина, изучалось содержание катехоламинов, их предшественников и продукты метаболизма в суточной моче, изменения на МРТ. Оценка степени тяжести СДВГ проводилась по шкале SNAP-IV. Пациенты с СДВГ делились на подгруппы по характеру катехоламинергического «профиля».

Результаты исследования обнаружили сочетание дисфункции дофаминергической и норадренергической систем, в каждой из выделенных подгрупп разное по направлению (гипо- и гиперактивация). Проведенное исследование является пилотным, а полученные результаты требуют уточнения с включением большего количества пациентов и методов обследования. Однако полученные данные играют большое значение для планирования научных работ и подбора терапии.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дофаминергическая, норадренергическая системы, диагностика.

Heterogeneity transformation paths monoaminergic systems of the brain in children with attention deficit disorder

Gasanov R.G.

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

Summary. The close relationship between the nature of the transformation of monoaminergic systems in the cerebral cortex with clinical manifestations of ADHD known for many years, but there are cardinally opposite points of view on this issue. It is difficult to determine the mechanisms of the development of this disorder and creates difficulties for the selection of therapy. Objective: To study the role of monoaminergic systems of the brain in the pathogenesis of ADHD.

Materials and Methods: The study involved 75 children with ADHD and 26 people with behavioral disorders without hyperactivity as a comparison group. We evaluated the clinical picture, examine the contents of catecholamines, their precursors and metabolites in daily urine, changes in MRI. Assessment of the severity of ADHD was conducted on a scale SNAP-IV. Patients with ADHD were divided into subgroups according to the nature of catecholaminergic "profile".

Results of the study found the combination of dopaminergic dysfunction and noradrenergic systems in each of the selected sub-groups different in the direction of (hypo-and hyper-activation). This study is a pilot, and the resulting need to be clarified to include a larger number of patients and methods of examination. However, the results play an important for planning scientific papers and selection of therapy in children with attention deficit disorder.

Keywords: attention deficit disorder with hyperactivity, diagnostics, dopaminergic, noradrenergic system.

Введение. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) известно как хроническое не процессуальное расстройство, начинающееся в раннем детстве и имеющее среди основных симптомов нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность в сочетании с нормальным интеллектом, нейробиологическое состояние [3], основные клинические проявления которого обусловлены трудностями концентрации и поддержания внимания, нарушениями обучения и памяти, а также сложностями обработки экзогенной и эн-

догенной информации и стимулов [1]. О диффузной центральной дисрегуляции а патогенезе СДВГ указывали еще О.В. Халецкая и В.М. Трошин [7], которые понимали под этим термином диффузную церебральную дисрегуляцию, объясняя задержкой созревания связей между различными отделами ЦНС. В настоящее время проблема дисфункции центральных регулирующих систем подтверждена многочисленными исследованиями, среди которых ключевое значение приобретает недостаточная сформированность управляющих

функций и регуляторных функций торможения/возбуждения лобной и префронтальной коры головного мозга [13, 39, 45, 47]. Кроме того, известно, что функции префронтальной коры головного мозга зависят от биотрансформации катехоламинов, в том числе норадреналина (НА) и дофамина (ДА) [48].

Учитывая вышесказанное, становится очевидна тесная связь характера трансформации моноаминергических систем в коре головного мозга с клиническими проявлениями СДВГ.

Множество исследований было направлено на изучение патохимических механизмов СДВГ: исследовались различные моноаминергические (дофаминергические, серотонинергические, норадренергические) показатели [18, 41, 43, 50, 54, 74, 75]. Однако, несмотря на обилие данных, патогенетические механизмы СДВГ требуют дополнительных исследований.

Материалы и методы. В настоящей работе будут выделены подгруппы детей с СДВГ по характеру катехоламинергического «профиля», изучена роль моноаминергических систем головного мозга в патогенезе рассматриваемого расстройства СДВГ у детей. Кроме того, будет изучена схема трансформации моноаминергических систем в выделенных подгруппах. Для реализации поставленных задач изучался ряд биохимических показателей мочи, характеризующих стадии обмена моноаминов. Особый интерес представляли связи особенностей трансформации моноаминов с клиническими особенностями и обнаруженными МР-изменениями резидуально-органического поражения головного мозга в выделенных подгруппах.

Были обследованы дети с СДВГ в возрасте 6–10 лет, находящиеся на лечении в НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Обследовано 75 детей (58 мальчиков и 17 девочек) с СДВГ. Группа сравнения включала 26 человек (18 мальчиков и 8 девочек) без признаков гиперактивности и прогрессивных нервно-психических расстройств, преимущественно с нарушением поведения по причине нарушения детско-родительских отношений. Для отбора в группу СДВГ использовались методы ЭЭГ, нейропсихологические исследования, включающие тест Векслера, МРТ. По клиническим характеристикам группа обследуемых с использованием строгих критериев выбора соответствовала критериям F90.0 по МКБ-10. Нейропсихологическое исследование пациентов проводилось клиническим психологом отделения детской психиатрии Г.А. Третьяковой. Оценка степени тяжести СДВГ проводилась по шкале SNAP-IV. Шкала предназначена для родителей детей с СДВГ и состоит из 43 вопросов, позволяющих в баллах оценить степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности [63]. Никто из детей основной и контрольной групп на момент исследования не получал медикаментозную терапию в течение 1 месяца.

Кроме того, определялись биохимические параметры в суточной моче: содержание дофами-

на (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (ГВК — метаболит ДА) и ванилилминдальной кислоты (ВМК — метаболит НА) и тирозин — предшественник дофамина. Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче в независимых лабораториях Северо-западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД) с учетом возраста пациента и анализом соответствия референсных значений [8, 64]. Анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica.

Известно, что катехоламины, их предшественники и продукты метаболизма, определяемые в моче, отражают активность симпто-адреналовой системы, оказывающей прямое воздействие на кору головного мозга через систему ретикулярной формации, и могут характеризовать состояние обмена катехоламинов в центральной нервной системе [32].

С целью косвенной оценки состояния ферментных систем обмена катехоламинов были рассчитаны величины соотношения продуктов реакции к их предшественникам — ДА/Тир, ГВК/ДА, НА/ДА, А/НА и ВМК/(НА+А). Известно, что предшественником дофамина является тирозин, который, гидроксилируясь ферментом тирозингидроксилазой, образует L-ДОФА. Последний, декарбоксилируясь ферментом L-ДОФА-декарбоксилазой, образует дофамин. Таким образом, отношение ДА/Тир косвенным образом отражает активность ферментов тирозингидроксилазой и L-ДОФА-декарбоксилазой. В дальнейшем осуществляется превращение дофамина в норадреналин с помощью фермента дофамин-β-гидроксилазы, уровень активности которого косвенно отражает отношение НА/ДА. А соотношение А/НА, в свою очередь, отражает активность фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы, обеспечивающего биосинтез адреналина из норадреналина. ВМК образуется путем инактивации катехоламинов ферментами катехол-O-метилтрансферазы и моноаминоксидазы (МАО). Уровень активности этих ферментов косвенно отражается отношением ВМК/(А+НА). МАО также участвует в образовании гомованилиновой кислоты. В этом случае отношение ГВК/ДА может служить косвенной оценкой уровня активности МАО в процессе дезаминирования дофамина [2].

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам биохимического анализа была разделена на три подгруппы: 1. Подгруппа I характеризовалась сочетанием уровня адреналина, превышающего референсные значения, и норадреналина, находящегося ниже референсных значений. 2. Подгруппа II включала обследуемых с уровнем норадреналина, находящимся ниже референсных значений. 3. В подгруппу III включались дети с СДВГ, у которых изучаемые биохимические

мические параметры регистрировались в пределах референсных значений.

Основная группа детей с СДВГ отличалась от контрольной по биохимическим параметрам преобладанием адреналина ($8,95 \pm 7,22$ и $3,47 \pm 2,43$, при $p=0,01$), более низким уровнем дофамина ($122,22 \pm 73,87$ и $177,88 \pm 89,55$, при $p=0,032$), более высокими значениями отношения А/НА ($0,71 \pm 0,6$ и $0,19 \pm 0,13$, при $p=0,0034$) и достоверно более низкими значениями отношения ДА/Тир ($7,23 \pm 3,37$ и $9,85 \pm 4,71$, при $p=0,035$).

Подгруппа I включала 16 мальчиков и 4 девочки, отличалась уровнем адреналина выше референсных значений и норадреналина — ниже. Остальные биохимические показатели не отличались от нормы. Средний уровень адреналина в данной подгруппе составил $12,75 \pm 2,2$ мкг/сутки, а норадреналина — $9,27 \pm 2,4$ мкг/сутки. Сравнение показателей с контрольной группой обнаружило достоверно более высокие значения адреналина ($p=0,0000004$) и отношения А/НА ($p=0,000008$) и более низкие показатели дофамина ($p=0,012$) и отношения ДА/Тир ($p=0,047$). Сравнение биохимических показателей подгруппы I и подгруппы II обнаружило достоверное преобладание адреналина ($p=0,001$) и отношения показателей А/НА ($p=0,023$). А по сравнению с подгруппой III наблюдались достоверно более низкие значения норадреналина ($p=0,0012$), дофамина ($p=0,03$).

Подгруппа II включала 20 мальчиков и 5 девочек, отличалась от остальных исследуемых биохимическим показателем уровня норадреналина ниже референсных значений. Средний уровень норадреналина в данной подгруппе составил $8,31 \pm 2,9$ мкг/сутки. Сравнение показателей с контрольной группой обнаружило достоверно более высокие показатели адреналина ($p=0,023$) и отношения А/НА ($p=0,00007$). А достоверно более низкими оказались показатели норадреналина ($p=0,017$) и дофамина ($p=0,012$).

В подгруппу III были включены 22 мальчика и 8 девочек, исследуемые биохимические показатели которых находились в пределах референсных значений. Сравнение с группой контроля обнаружило значимое преобладание показателей уровня адреналина ($p=0,03$) и отношения А/НА ($p=0,017$).

Для выявления специфичности моноаминергического «профиля» осуществлялось сравнение подгрупп основной группы между собой. Результаты статистической обработки параметрических данных обнаружили следующие особенности. Сравнение биохимических показателей подгруппы I и подгруппы II обнаружило достоверное преобладание адреналина ($p=0,001$) и отношения показателей А/НА ($p=0,023$). А по сравнению с подгруппой III наблюдались достоверно более низкие значения норадреналина ($p=0,0012$), дофамина ($p=0,03$). Подгруппа II уступает подгруппе III по показателям адреналина ($p=0,007$), норадреналина ($p=0,0001$) и дофамина ($p=0,045$) и обнаруживает более достоверно ($p=0,034$) более высокие показатели отношения ВМК/(А+НА) (табл. 1).

С целью выявления биохимических особенностей выделенных подгрупп был проведен корреляционный анализ, осуществляемый методом расчета коэффициента Браве–Пирсона (r). Здесь и далее будут рассматриваться только достоверно значимые ($p=0,05$) данные.

Анализ данных показал нарастание корреляционных зависимостей биохимических показателей от подгруппы I к подгруппе III. Так, если в подгруппе I образуется 6 корреляционных связей, а в подгруппе II — 10, то в подгруппе III обнаруживается 21 корреляция. В характере корреляций катехоламинов также наблюдаются особенности. Ни в одной подгруппе не наблюдаются прямые корреляционные связи сразу между всеми катехоламинами. При этом каждая подгруппа образует прямые и положительные корреляционные связи между двумя катехоламинами. Их сочетание раз-

Таблица 1. Показатели экскреции катехоламинов их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), также отношения этих показателей у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

	Подгруппы СДВГ			Контроль
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III	
А	$12,75 \pm 2,2$ а,в	$6,43 \pm 3,0$ а,д	$9,12 \pm 8,75$ а	$3,47 \pm 2,43$
НА	$9,27 \pm 2,4$ с	$8,31 \pm 2,9$ а,д	$18,99 \pm 6,35$	$20,73 \pm 13,09$
ДА	$71,52 \pm 27,6$ а,с	$87,075 \pm 21,26$ а,д	$150,3 \pm 83,3$	$177,88 \pm 89,55$
Тир	$13,98 \pm 3,7$	$14,64 \pm 4,73$	$19,58 \pm 8,47$	$21,44 \pm 14,16$
ГВК	$2,18 \pm 0,87$	$2,2 \pm 0,78$	$3,47 \pm 1,79$	$3,53 \pm 1,86$
ВМК	$1,91 \pm 0,49$	$1,84 \pm 0,62$	$2,4 \pm 0,81$	$2,57 \pm 1,1$
ДА/Тир	$5,44 \pm 2,47$ а	$6,59 \pm 1,91$	$8,07 \pm 3,84$	$9,85 \pm 4,71$
НА/ДА	$0,14 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,075$	$0,12 \pm 0,03$
А/НА	$1,53 \pm 0,76$ а,в,с	$0,74 \pm 0,36$ а	$4,23 \pm 0,45$ а	$0,19 \pm 0,13$
ГВК/ДА	$0,033 \pm 0,014$	$0,027 \pm 0,013$	$0,026 \pm 0,013$	$0,024 \pm 0,016$
ВМК/(НА+А)	$0,09 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,12$	$0,09 \pm 0,034$ d	$0,13 \pm 0,05$

Примечание: а — достоверность различий между подгруппой СДВГ и группой контроля, в — достоверность различий между подгруппой I и подгруппой II, с — достоверность различий между подгруппой I и подгруппой III, d — достоверность различий между подгруппой I и подгруппой III.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов выделенных подгрупп СДВГ

Подгруппа I											
	А	НА	ДА	ВМК	Тир	ГВК	ДА/Тир	ГВК/ДА	НА/ДА	А/НА	ВМК/(А+НА)
А	1.0	-.78	-.35	-.11	.25	.40	-.48	.86*	-.45	.93*	-.15
НА	-.78	1.0	.85*	.51	.01	.21	.67	-.78	-.09	-.94*	.41
ДА	-.35	.85*	1.0	.78	.04	.55	.75	-.54	-.59	-.64	.62
ВМК	-.11	.51	.78	1.0	-.13	.23	.78	-.56	-.76	-.38	.96*
Тир	.25	.01	.04	-.13	1.0	.56	-.60	.36	.11	.06	-.27
ГВК	.40	.21	.55	.23	.56	1.0	-.04	.38	-.57	.11	-.03
ДА/Тир	-.48	.67	.75	.78	-.60	-.04	1.0	-.76	-.51	-.59	.78
ГВК/ДА	.86*	-.78	-.54	-.56	.36	.38	-.76	1.0	-.05	.89*	-.63
НА/ДА	-.045	-.09	-.59	-.76	.11	-.57	-.51	-.05	1.0	-.19	-.65
А/НА	.93*	-.94*	-.64	-.38	.06	.11	-.59	.89*	-.19	1.0	-.36
ВМК/(А+НА)	-.15	.41	.62	.96*	-.27	-.03	.78	-.63	-.65	-.36	1.0
Подгруппа II											
А	1.0	.74*	-.11	.17	.01	-.04	-.53	.01	.67	.86*	-.87*
НА	.74*	1.0	.01	.34	.36	.42	-.83*	.34	.77*	.34	-.75*
ДА	-.11	.01	1.0	.69	.70	-.16	-.12	-.63	-.62	-.13	.17
ВМК	.17	.34	.69	.01	.48	-.21	-.22	-.52	-.19	.01	.05
Тир	.01	.36	.70	.48	1.0	.03	-.65	-.32	-.18	-.18	-.16
ГВК	-.04	.42	-.16	-.21	.03	1.0	-.19	.85*	.41	-.43	-.02
ДА/Тир	-.53	-.83*	-.12	-.22	-.65	-.19	1.0	-.15	-.58	-.27	.77*
ГВК/ДА	.01	.34	-.63	-.52	-.32	.85*	-.15	1.0	.67	-.26	-.15
НА/ДА	.67	.77*	-.62	-.19	-.18	.41	-.58	.67	1.0	.40	-.74*
А/НА	.86*	.34	-.13	.01	-.18	-.43	-.27	-.26	.40	1.0	-.77*
ВМК/(А+НА)	-.87*	-.75*	.17	.05	-.16	-.02	.77*	-.15	-.74*	-.77*	1.0
Подгруппа III											
А	1.0	.26	-.37	-.03	-.17	-.24	-.20	-.04	.47*	.84*	-.70*
НА	.26	1.0	.51*	.46*	.53*	.17	.06	-.42*	.19	-.24	-.06
ДА	-.37	.51*	1.0	.57*	.57*	.54*	.57*	-.50*	-.68*	-.51*	.45*
ВМК	-.03	.46*	.57*	1.0	.35	.26	.35	-.25	-.23	-.18	.63*
Тир	-.17	.53*	.57*	.35	1.0	.34	-.24	-.26	-.23	-.43*	.29
ГВК	-.24	.17	.54*	.26	.34	1.0	.31	.35	-.44*	-.28	.19
ДА/Тир	-.20	.06	.57*	.35	-.24	.31	1.0	-.36	-.62*	-.16	.28
ГВК/ДА	-.04	-.42*	-.50*	-.25	-.26	.35	-.36	1.0	.29	.15	-.13
НА/ДА	.47*	.19	-.68*	-.23	-.23	-.44*	-.62*	.29	1.0	.26	-.45*
А/НА	.84*	-.24	-.51*	-.18	-.43*	-.28	-.16	.15	.26	1.0	-.65*
ВМК/(А+НА)	-.70*	-.06	.45*	.63*	.29	.19	.28	-.13	-.45*	-.65*	1.0

Примечание: * — $p=0.05$

ное: подгруппа I — норадреналин и дофамин, подгруппа II — норадреналин и адреналин, подгруппа III — норадреналин и дофамин (табл. 2).

В подгруппе I адреналин образует две положительные корреляционные связи с отношениями ГВК/ДА и А/НА. Последнее отрицательно связано с норадреналином, а норадреналин, в свою очередь, образует прямую корреляцию с дофамином (рис. 1).

В подгруппе II адреналин образует положительные корреляции с норадреналином и отношением А/НА и отрицательную — с ВМК/(А+НА). Норадреналин положительно связан с положи-

тельные корреляции с адреналином и отношением НА/ДА и отрицательные — с отношениями ДА/Тир и ВМК/(А+НА). Обращает на себя внимание множество, больше, отрицательных связей с отношением ВМК/(А+НА) таких показателей, как А/НА, НА/ДА, А, НА и, положительной связью, с ДА/Тир, которые, в свою очередь, образуют цепь корреляционных зависимостей (рис. 2).

В подгруппе III устанавливается множество корреляционных зависимостей вокруг дофамина, положительных, с норадреналином, тирозином, ванилилминдальной и гомованилиновой кислотами и отношениями ДА/Тир и ВМК/(А+НА) и

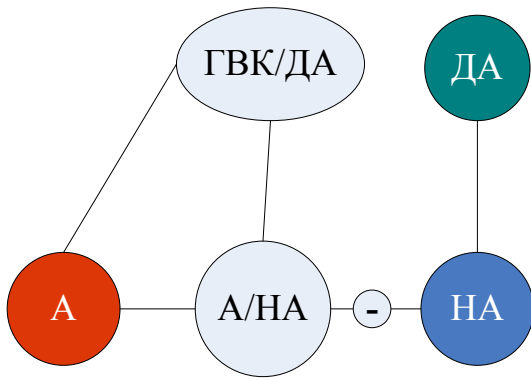


Рис. 1. Схема корреляционных связей в подгруппе I

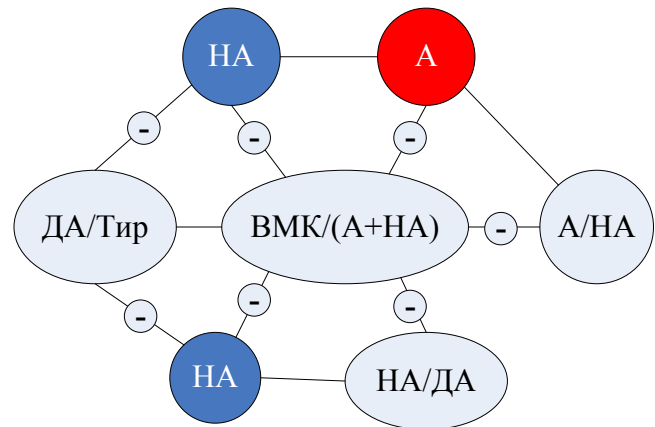


Рис. 2. Схема корреляционных связей в подгруппе II

отрицательных — с А/НА, ГВК/ДА и НА/ДА. Косвенно, в данной подгруппе дофамин связан с адреналином через отношение ВМК/(А+НА), НА/ДА и А/НА, а с норадреналином, помимо прямой связи, косвенно связан через тирозин и отношение ГВК/ДА (рис. 3).

Таким образом, складывается впечатление, что если в подгруппе I корреляционные зависимости заключены в корреляции уровней норадреналина и дофамина с косвенной связью с адреналином, то в подгруппе II корреляции «вращаются» вокруг отношения ВМК/(А+НА) с прямой корреляционной связью уровней адреналина и норадреналина. А для подгруппы III характерны многочисленные корреляционные зависимости вокруг дофамина, включающие прямую корреляцию с уровнем норадреналина и косвенную, — с адреналином.

Соединяя данные статистического анализа, можно сделать предварительные выводы об особенностях обмена катехоламинов в выделенных подгруппах детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. С известной долей веро-

ятности в данном случае можно говорить только о различии протекания метаболических и катаболических процессов в цепи превращений дофамина, норадреналина и адреналина у детей с синдромом дефицита внимания. Более точное представление может быть получено лишь при исследовании уровня содержания ферментов, осуществляющих эти процессы. Однако предварительные результаты позволяют наметить направления дальнейших исследований, а последующий анализ приведенных выше результатов может служить основой формирования гипотезы.

В подгруппе I, вероятно, ключевую роль играет повышение активности фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы, осуществляющего синтез адреналина из норадреналина, о чем свидетельствуют: патологически высокий уровень адреналина и достоверно более высокие показатели адреналина и отношения А/НА, чем в группе контроля; положительная корреляционная связь показателей адреналина и А/НА, а также отрицательная корреляционная зависимость

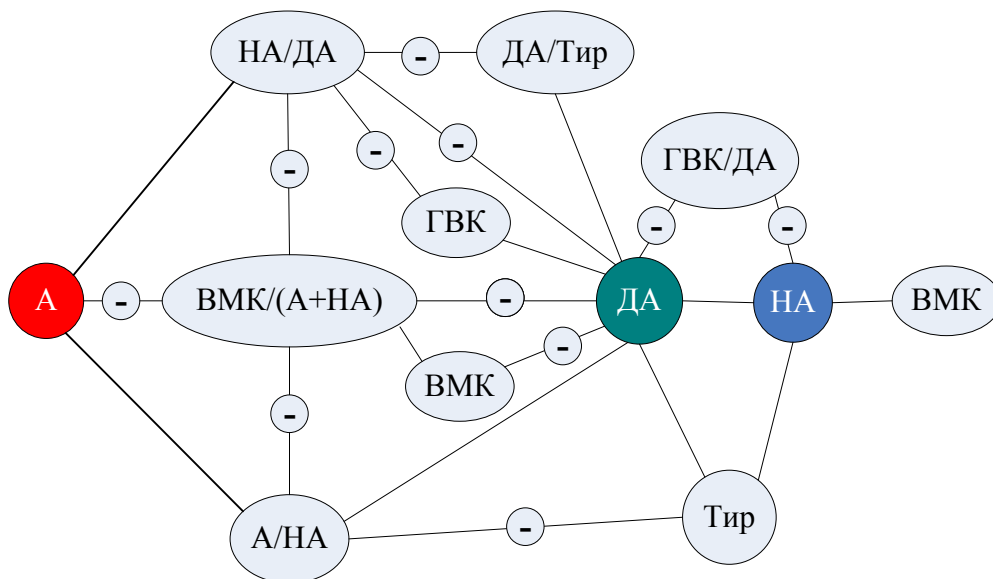


Рис. 3. Схема корреляционных связей в подгруппе III

отношения А/НА и норадреналина, имеющего патологически низкие значения. Вероятно, также наблюдается снижение активности ферментативных систем тирозин-гидроксилаза, допамин-декарбоксилазы и допамин- β -гидроксилазы, что может объясняться патологически низким уровнем норадреналина, характерным для данной подгруппы; более низким, по сравнению с группой контроля уровнем дофамина на фоне нормальных показателей его предшественника тирозина (хотя и более низкого по сравнению с группой контроля), более низкими по сравнению с контрольной группой значениями ДА/Тир и отрицательной корреляцией показателей норадреналина и А/НА. И наконец, положительные корреляции патологически высокого уровня адреналина с отношением ГВК/ДА на фоне патологически низкого уровня норадреналина могут свидетельствовать об активном регулирующем влиянии MAO и катехол-О-метилтрансферазы.

Для подгруппы II также может наблюдаться активность фермента фенолэтанолмин-N-метилтрансферазы, как это описывалось в отношении подгруппы I: более высокий по сравнению с группой контроля уровень адреналина (но не выходящий за пределы референсных значений) и А/НА; положительная корреляция показателей А и А/НА; патологически низкий уровень норадреналина, уступающий значениям группы контроля. В отличие от подгруппы II, вероятно, ферментативная система тирозин-гидроксилазы не играет ключевого значения на формирование особенностей катехоламинергического статуса данной подгруппы. Однако можно предположить снижение активности фермента допамин- β -гидроксилазы: отрицательная корреляционная связь норадреналина и ДА/Тир при патологически низких значениях НА и его более низких показателях по сравнению с контрольной группой. А в отличие от подгруппы I, где, вероятно, ферментативные системы MAO и катехол-О-метилтрансфераза оказывали лишь регулирующее влияние, в подгруппе II можно предполагать снижение активности этих ферментов: патологически низкий уровень НА, более низкий по сравнению с группой контроля уровень дофамина при нормальном уровне его предшественника тирозина, с отсутствием отличия по уровню тирозина от группы контроля; более низким по сравнению с группой контроля значением ДА/Тир; отрицательная корреляция показателей норадреналина и А/НА.

В подгруппе III допамин образует множественные корреляционные связи со звеньями собственного метаболизма и корреляционные связи с норадреналином и адреналином, прямые и косвенные, что свидетельствует о ведущей роли собственно дофамина в патогенезе расстройства. Положительные корреляционные связи норадреналина с дофамином, тирозином и ванилилминдальной кислотой и отрицательная связь с ГВК/ДА может отражать незначительную степень участия ферментативной системы допамин- β -гидроксилазы в данной подгруппе. Кроме того, для

данной подгруппы может быть характерной умеренная активизация фермента фенолэтанолмин-N-метилтрансферазы и/или умеренное снижение активности MAO и катехол-О-метилтрансферазы, о чем могут свидетельствовать следующие данные: более высокие уровни адреналина (при нормальном уровне показателя) и А/НА по сравнению с группой контроля; положительная корреляция показателей адреналина и А/НА и отрицательная корреляционная связь адреналина с ВМК/(А+НА), где показатели адреналина и норадреналина не отличаются от референсных значений возрастной нормы.

Пониманию патохимических механизмов СДВГ посвящено множество работ, где исследовались в основном моноаминергические системы [17, 43, 55, 57, 74, 75].

Однако комплексная оценка патогенеза СДВГ была дана только в 2006 году М.Г. Узбекивым [6], где поддерживается гипотеза гипофункции норадренергической системы у детей с СДВГ, что согласуется с исследованиями W. Maas и J.F. Leckman [43, 55].

В литературе имеется большой объем доказательств о вовлечении дофамина в патогенетические механизмы СДВГ [24, 44, 57, 65, 68, 69, 74]. Представлены данные, указывающие как на активацию, так и на гипофункцию компонентов дофаминергической системы при СДВГ. Полученные М.Г. Узбекивым [6] результаты исследования показывают, что главным направлением изменений в дофаминергической системе при СДВГ все-таки является ее гиперфункция.

Однако патогенетические механизмы СДВГ не могут быть объяснены нарушениями только одной нейромедиаторной системы. Целесообразно придерживаться неспецифической катехоламино-вой гипотезы, предложенной А.Я. Zametkin и J.L. Rapoport [74], допуская положение о том, что патогенез данного расстройства связан с дисфункцией [4] в том числе моноаминергических нейромедиаторных систем и, как пишет М.Г. Узбекив, «...характеризуется глубокой дезорганизацией и дисрегуляцией метаболических процессов» [6, с. 36].

Наши исследования также показали вовлечение и норадренергической и дофаминергической системы в патогенез синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Однако характер метаболических изменений в выделенных подгруппах, по результатам анализа, имеет принципиальные различия. В подгруппе I нарушение обмена моноаминов можно описать как сочетание гипофункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем. В подгруппе II, по всей видимости, наблюдается состояние гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминергической. И только в подгруппе III можно предположить сочетание гипофункции норадренергической и гиперфункции дофаминергической систем.

Полученные нами результаты не вполне соответствуют выводам М.Г. Узбекива [6], который

также изучал состояние моноаминергических систем у детей с синдромом дефицита внимания и отмечал только сочетание гипофункции норадренергической и гипофункции дофаминергической систем. В его исследовании анализировалась малочисленная группа обследуемых (25 человек) с пограничной интеллектуальной недостаточностью, где нельзя было исключить включение пациентов с атонической формой задержки психического развития.

В клинической картине обследуемых детей отмечалось нарушение внимания, проявляющееся неспособностью ребенка удерживать внимание, его несобранностью, неспособностью выполнить задание до конца. Во всех случаях наблюдалась двигательная и вербальная гиперактивность в сочетании с импульсивностью. Среди эмоциональных нарушений отмечались раздражительность, взрывчатость в сочетании с лабильностью аффекта. Дистимические и дисфорические проявления для данной группы пациентов были нехарактерны. А поведенческие нарушения, при ближайшем рассмотрении представлялись вторичными и служили результатом той меры социальной адаптации, которую могут обеспечить собственные возможности. В целом клинически группа детей с СДВГ представлялась однородной.

Рассматривая синдром дефицита внимания, надо учитывать, что тяжесть состояния расстройства определяется прежде всего степенью невнимательности, уровнем гиперактивности и импульсивности [5]. Во всех случаях основные симптомы данного расстройства отмечались настолько выражено, что приводили к нарушению адаптации детей во всех сферах деятельности, а степень их тяжести можно было бы определить довольно условно. В этой связи степень тяжести определялась по шкале SNAP-IV, позволяющей измерить уровни невнимательности, гиперактивности и импульсивности. По шкале SNAP-IV вычисляемые референсные пределы показателей нормы составляют: невнимательность — до 2,13, гиперактивность — до 1,89 и импульсивность — до 1,95 условной единицы [63]. В анализе показатели, превышающие нормальные значения.

В основной группе уровень невнимательности составил $2,62 \pm 0,29$, гиперактивности — $1,93 \pm 0,55$, а импульсивности — $2,22 \pm 0,63$. Отмечалось достоверное преобладание уровня невнимательности над показателями гиперактивности и им-

пульсивности. Такая же закономерность была справедлива и для каждой из выделенных подгрупп. Однако с учетом того, что и нормативные показатели невнимательности выше таковых гиперактивности и импульсивности, здесь и далее преобладание невнимательности над остальными показателями SNAP-IV рассматриваться не будет. Гораздо больший интерес представляет соотношение показателей импульсивности и гиперактивности. Повышенный уровень импульсивности (выше значения 1,95) наблюдался у 76% обследуемых, тогда как превышающий нормативные значения показатель гиперактивности (выше значения 1,89) отмечался у 62,17%. Показатели импульсивности в основной группе преобладали не только по частоте, но и в условных единицах с достоверностью $p=0,38$. Разделение на подгруппы позволило выделить их особенности и подчеркнуть не только неоднородность основной группы, включающей всех пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания, по биохимическим параметрам, но и по тяжести заболевания. Так, подгруппа I обнаружила сходство с подгруппой II тем, что повышенный уровень невнимательности отмечался у всех детей, тогда как в подгруппе III повышенный уровень показателя невнимательности наблюдался только у 75%. По частоте повышенного показателя гиперактивности подгруппа I и подгруппа III имела равную представленность — по 50%. В подгруппе II частота показателя гиперактивности, превышающая нормативные значения, преобладала над остальными подгруппами и составляла 87,5%. Характер импульсивности по частоте превышающего норму значения сильно отличался между всеми тремя подгруппами, приобретая максимальные значения в подгруппе I (83,33%) и уменьшаясь от подгруппы II (75%) к подгруппе III (60,71%). Анализ различия показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности между подгруппами в условных единицах, в отличие от частотных характеристик, не выявил достоверных различий (табл. 3).

С целью установления связи между биохимическими параметрами подгрупп и показателями невнимательности, гиперактивности и импульсивности был проведен корреляционный анализ. Результаты анализа для подгруппы III не обнаружили достоверных корреляционных связей. В подгруппе I обнаружены положительные корреляции показателя импульсивности с уровнями норадре-

Таблица 3. Показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью по шкале SNAP-IV

Показатели	Подгруппа I		Подгруппа II		Подгруппа III	
	у.е.	%	у.е.	%	у.е.	%
Невнимательность	$2,69 \pm 0,28$ A	100	$2,6 \pm 0,3$ A	100	$2,62 \pm 0,31$ A B	75
Гиперактивность	$1,83 \pm 0,59$	50	$1,96 \pm 0,49$	87,5	$1,92 \pm 0,58$	50
Импульсивность	$2,34 \pm 0,52$	83,33	$2,25 \pm 0,56$	75	$2,23 \pm 0,67$	60,71

Примечание: у.е. — условные единицы измерения параметров; достоверными ($p=0,05$) являются только различия среди показателей каждой подгруппы: невнимательность и гиперактивность — ^A, невнимательность и импульсивность — ^B, импульсивность и гиперактивность — ^C.

Таблица 4. Корреляционная зависимость биохимических показателей в суточной моче с уровнями невнимательности (Невн), гиперактивности (Гипер) и импульсивности (Имп) у детей с синдромом дефицита внимания

	Подгруппа I			Подгруппа II			Подгруппа III		
	Невн	Гипер	Имп	Невн	Гипер	Имп	Невн	Гипер	Имп
А	.14	-.47	-.51	.19	-.58	-.20	-.01	-.05	-.03
НА	.15	.23	.90*	-.21	.01	.46	-.37	-.26	-.05
ДА	.48	.06	.97*	-.04	.37	.05	-.28	.02	.14
ВМК	.56	.46	.83*	.04	.02	-.01	.03	.29	.29
Тир	-.65	-.21	-.05	.01	.59	.51	-.01	.02	.12
ГВК	.22	-.66	.33	-.91*	.52	.78*	-.09	-.03	.02
ДА/Тир	.73	.37	.82*	-.11	-.26	-.52	-.25	.01	.08
ГВК/ДА	-.13	-.73	-.73	-.65	.25	.61	.19	.14	.10
НА/ДА	-.78	.13	-.49	.12	-.24	.30	.01	-.21	-.20
А/НА	.06	-.45	-.76	.54	-.77*	-.60	.16	.19	.11
ВМК/(А+НА)	.51	.64	.72	-.27	.30	-.04	.21	.24	.18

Примечание: * — $p=0.05$

налина, дофамина ванилилминдальной кислотой и отношением показателей ДА/Тир. В подгруппе II отмечается положительная корреляционная зависимость показателя импульсивности с гомованилиновой кислотой, отрицательная корреляция показателя невнимательности с гомованилиновой кислотой и положительная корреляционная связь с отношением показателей А/НА (табл. 4).

Подгруппы I и II объединяет частота встречаемости патологически высокого уровня невнимательности и характер гиперфункции норадренергической системы. Можно предположить, что с гиперфункцией норадренергической системы, преимущественно, невнимательность. Это согласуется с данными V.A. Russell, который на модели животных выдвинул гипотезу дисбаланса дофаминовой и норадренергической систем [49]. Он писал, что «...поведенческие нарушения СДВГ являются результатом дисбаланса между норадренергических и дофаминергических систем в префронтальной коре, со снижением дофаминергической активностью на фоне активизации норадренергической...» [49, р. 191]. Этой же точки зрения придерживается R. D. Oades [40]. Он сравнивал метаболизм катехоламинов детей с СДВГ со здоровыми и обнаружил корреляцию ДА/НА со снижением функции избирательного внимания.

Патологически высокий уровень импульсивности с большей частотой встречается в подгруппе I и по частоте снижается по направлению от подгруппы I к подгруппе III (в последней он приобретает минимальные значения). Корреляция уровня импульсивности с катехоламинами в I подгруппе обнаруживает положительную связь с норадреналином, дофамином и отношением ДА/Тир. Следовательно, можно предположить, что импульсивность в большей мере ассоциируется с гипофункцией дофаминергической системы [73].

В подгруппе II частота встречаемости патологически высокого уровня гиперактивности выше, чем в подгруппе I и подгруппе II, она коррелирует с отношением А/НА и может, в некотором смыс-

ле, отражать состояние гиперфункции норадренергической системы, что согласуется с результатами исследования S.R. Pliszka, J.T. McCracken, J.W. Maas [46] и как отражение гиперактивации симпатно-адреналовой системы у детей с СДВГ.

Таким образом, группа детей с синдромом дефицита внимания представляется не только гетерогенной по составу, но и характеру дисрегуляции моноаминергических систем, которые во всех случаях в разной степени обуславливают симптомы невнимательности, импульсивности и гиперактивности. Мы разделяем точку зрения F. Aboitiz с соавторами [10], которые объясняли развитие симптомокомплекса синдрома дефицита внимания у детей нарушением регуляции базального тонизирующего уровня катехоламинергических систем, нарушением фазической сигнализации в сетях базового режима (default mode network), выявления значимости (salience network) и исполнительного управления (executive-control network).

Однако неясным остается вопрос о причине настолько серьезного различия первых двух подгрупп от третьей, где на фоне отсутствия значимых различий показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности выявляются принципиально отличающиеся направления активности дофаминергической и норадренергической систем.

Нами уже подчеркивалось, что в формировании синдрома дефицита внимания принимают участие как специфические биологические факторы, или наследственные механизмы, неспецифические «пусковые» факторы и факторы раннего повреждения головного мозга, «поддерживающие» течение заболевания и обеспечивающие уникальность каждого клинического случая [4].

В литературе широко обсуждается роль органического поражения головного мозга в формировании синдрома нарушения внимания с гиперактивностью [26, 38]. Некоторые исследователи представляют интранатальные поражения головного мозга основными причинами СДВГ [9]:

длительный безводный период, отсутствие или слабая выраженность схваток, неизбежно приводящие к стимуляции родовой деятельности, плохое или недостаточное раскрытие родовых путей, стремительные роды, кесарево сечение, тугое обвитие пуповиной, большая масса и размеры плода и многие другие.

У детей с СДВГ, по данным МРТ, обнаружен меньший объем головного мозга и меньший удельный вес коркового вещества, чем у здоровых сверстников. Так, F.X. Castellanos с соавт. [19] нашли, что у детей с СДВГ объем головного мозга на 5% меньше такового здоровых сверстников. В некоторых работах было показано, что сокращение объема головного мозга наблюдается за счет снижения объема префронтальной коры (ПФК) и прилегающей с обеих сторон — височной [27]. МР — исследования, выполненные S. Carmona с соавторами [16] выявили сокращение серого вещества в левой фронто-париетальной, левой цингулярной, двусторонней париетальной и темпоральной коре головного мозга, а также сокращение объема мозжечка у детей с СДВГ. У детей с СДВГ были обнаружены повреждения стриатума, чрезвычайно чувствительного к гипоксическому процессу [34]: повреждения в области posterior ventral putamen, уменьшение объема, снижение кровоснабжения хвостатого ядра у детей с СДВГ [19, 67].

Кроме того, некоторые авторы указывали на вероятность развития симптомов СДВГ при снижении качества взаимодействия между различ-

ными областями головного мозга [28]. Снижение объема мозолистого тела у детей с СДВГ, по результатам некоторых исследователей, обнаружено в темпоральных и париетальных областях коры головного мозга, указывает на вероятность уменьшения уровня межполушарного взаимодействия именно в этих [51]. Нарушение межполушарного соединения головного мозга, вызванное снижением объема мозолистого тела и обнаруженное у детей с СДВГ, по мнению некоторых авторов, приводит к формированию симптомов данного расстройства [17, 26].

При нейрорадиологическом исследовании визуализировались: расширения желудочковых систем и субарахноидальных пространств, в том числе кистозные; расширенные перивентрикулярные пространства по ходу пенетрирующих сосудов на уровне базальных ганглиев, в белом веществе полушарий мозга, в проекции полуовальных центров; единичные мелкие очаги глиоза; арахноидальные и ретроцеребеллярные кисты. Данные за органического поражение головного мозга не получены у 8 пациентов с СДВГ и 6 человек группы сравнения. В основной группе наиболее часто обнаруживались кистозно расширенные субарахноидальные пространства (61,54%) по конвексу лобных долей (38,46%). В группе сравнения также наиболее часто визуализировалось кистозное расширение субарахноидальных пространств (46,15%) справа и билатерально (30,77%) по конвексу лобных и теменных долей (23,08%). При сравнении частоты МР-изменений статистически значимые различия

Таблица 5. Результаты МРТ-исследования у больных основной группы, включая выделенные подгруппы и группы сравнения (%)

Характер МРТ-изменений	Основная группа	Подгруппы основной группы			Группа сравнения
		I	II	III	
Расширение желудочковых систем	7,7	16,7	0	16,7	0
Расширение субарахноидальных пространств	53,8	50	50	66,7	46,2
Сочетание расширения желудочковых систем и субарахноидальных пространств	7,7	0	0	16,7	0
Очаги патологической плотности	15,4	0	0	50	15,4
Лобные доли	38,5	16,7	0	0	23,1
Височные доли	0	0	50	16,7	15,1
Теменные доли	15,4	16,7	0	16,7	23,1
Лобные и теменные доли	15,4	16,7	33,4	16,7	0
Базальные ядра	30,8	16,7	33,4	66,7	15,1
Арахноидальная киста	61,5	66,7	33,4	0	53,9
Участок глиоза	7,7	0	66,7	0	15,4
Справа	7,7	31,8	0	33,4	30,8
Слева	7,7	0	0	33,4	0
Билатерально	23,1	16,7	0	16,7	30,8
Ретроцеребеллярная киста	7,7	16,7	66,7	0	0

Примечание: сумма значений по каждой подгруппе может быть больше 100%, поскольку у одного пациента может наблюдаться несколько признаков

обнаружены не были ни между основной группой и отдельно выбранными подгруппами с группой сравнения, ни между показателями в пределах основной группы и подгрупп (табл. 5).

Корреляционный анализ (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks), проведенный между повышенными показателями невнимательности, гиперактивности, импульсивности и показателями, полученными методом МРТ, в основной группе, включающей всех пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, обнаружил положительную корреляцию повышенного по шкале SNAP-4 уровня невнимательности и очагами патологической плотности в виде единичных мелких очагов глиоза ($p=0.004$). Анализ корреляционной с использованием тех же показателей не обнаружил зависимости для подгрупп I и II. Однако в подгруппе III была обнаружена такая же корреляция ($p=0.034$), что и в основной подгруппе. Полученные результаты, во-первых, подтверждают представление о гетерогенности группы детей с СДВГ, поддерживают выбранные критерии деления на подгруппы. Во-вторых, позволяют объяснить принципиально иные механизмы метаболизма моноаминергических систем в подгруппе III, где нами предполагается сочетание гипофункции норадренергической системы с гиперфункцией дофаминергической. Очевидно, это связано с обнаруженными резидуально-органическими изменениями головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

Выводы. Настоящее исследование подтвердило обсуждаемую многими авторами клиническую [5, 11, 14, 29, 59–61] и морфологическую [20, 23, 53, 58] вариабильность синдрома дефицита вни-

мания с гиперактивностью. Очевидно, вопрос о разнообразии биохимических механизмов катехоламинергических систем лежал на поверхности. Однако мы не нашли данных о гетерогенности путей биотрансформации моноаминов в пределах одной нозологической группы. Как отмечалось выше, при всем многообразии форм СДВГ наблюдается сочетание дисфункции дофаминергической и норадренергической систем, в каждой из выделенных подгрупп разное по направлению (гипо- и гиперактивация). Первые две выделенные подгруппы имеют некоторое сходство в направлении умеренной гиперактивации норадренергической системы, третья подгруппа принципиально отличается от двух других. Вероятно, обнаруженные признаки резидуально-органического поражения головного мозга в данном случае оказывают влияние на патогенез расстройства.

Различия же между первыми двумя подгруппами, вероятно, определяются ферментами, ответственными за биотрансформацию норадреналина. В частности, речь идет о фенилэтаноламин-N-метилтрансферазе, катализирующей метилирование норадреналина с образованием адреналина. Некоторые авторы предполагали, что развитие СДВГ во многом может определяться изменением экспрессии или функции гена фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы [21, 42].

Разумеется, проведенное исследование является пилотным, а полученные данные требуют уточнения с включением большего количества пациентов и методов обследования. Однако полученные результаты играют большое значение для планирования научных работ и подбора терапии детей с синдромом дефицита внимания.

Литература

1. Белоусова Е.Д., Никанорова М.Ю. Синдром дефицита внимания/гиперактивности // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2000. — № 3. — С. 39–42.
2. Большая медицинская энциклопедия. Том 1 / Главный редактор академик Б.В. Петровский. — Издательство «Советская энциклопедия»: Москва. — 1974. — 576 с.
3. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей. — М.: *Медпрактика*. — 2002. — 128 с.
4. Гасанов Р.Ф. Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. — 2010. — № 1. — С. 4–10.
5. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Типология синдрома дефицита внимания у детей с эпилепсией // *Российский психиатрический журнал*. — 2011. — № 1. — С. 30–35.
6. Узбеков М.Г. Гиперкинетический синдром как проявление нарушений развития моноаминергических систем головного мозга // *Социальная и клиническая психиатрия*. — Т. 16, выпуск 2. — М. — 2006. — С. 31–44.
7. Халецкая О.В., Трошин В.М. Минимальные мозговые дисфункции в детском возрасте. — Нижний Новгород. — 1995. — 110 с.
8. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 960 с.
9. Яременко Б.Р., Яременко А.Б., Горяинова Т.Б. Минимальные дисфункции головного мозга у детей. — СПб.: Салт-Медкнига. — 2002. — 129 с.
10. Aboitiz F., Ossandón T., Zamorano F., Palma B., Carrasco X. Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks // *Front. Psychol.* — 2014. — P. 175 — 183.
11. Angold A., Costello E.J., Erkanli A. Comorbidity // *J Child Psychol Psychiatry*. — 1999. — Vol. 40. — P. 57–87.
12. Asherson P., Brookes K., Franke B. et al. Confirmation that a specific heliotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD // *Am J Psychiatry*. — 2007. — Vol. 164. — P. 674–677.
13. Barkley R.A. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children // *Brain & Development*. — 2003. — Vol. 25. — P. 77–83.

14. Biederman J., Faraone S.V. Attention-deficit hyperactivity disorder // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 237–248.
15. Brookes K.J., Mill J., Guindalini C. et al. A common heliotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy // *Arch Gen Psychiatry*. — 2006. — Vol. 63. — P. 74–81.
16. Carmona S., Vilarroya O., Bielsa A., Tremols V., Soliva J.C., Rovira M., Tomas J., Raheb C., Gispert J.D., Batlle S., Bulbena A. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study // *Neurosci. Lett*. — 2005. — Vol. 389. — P. 88–93.
17. Castellanos F.X., Giedd J.N., Eckburg P., Marsh W.L., Vaituzis A.C., Kaysen D., Hamburger S.D., Rapoport J.L. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder // *Am J Psychiatry*. — 1994. — Vol. 151. — P. 1791–1796.
18. Castellanos F.X., Rapoport J.L. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder // *Child Adolesc. Psychiat. Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 1. — P. 373–384.
19. Castellanos F.X., Sharp W.S., Gottesman R.F., Greenstein D.K., Giedd J.N., Rapoport J.L. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder // *Am J Psychiatry*. — 2003. — Vol. 160. — P. 1693–1696.
20. Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W. et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 1740 — 1748.
21. Comings D.E. Clinical and Molecular Genetics of ADHD and Tourette Syndrome: Two Related Polygenic Disorders // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 931. — P. 50–83.
22. Coolidge F.L., Thede L.L., Young S.E. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation // *Dev Neuropsychol*. — 2000. — Vol. 17. — P. 273–287.
23. Durston S. Converging methods in studying attention-Deficit / hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? // *Dev Psychopathol*. — 2008. — Vol. 20. — P. 1133–1143.
24. Faraone S.V., Biederman J., Weiffenbach B. et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder // *Am. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — P. 768–770.
25. Group TMC. Multimodal treatment study of children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit / hyperactivity disorder // *Arch Gen Psychiatry*. — 1999. — Vol. 56. — P. 1073–1086.
26. Hill A., Volpe J.J. Ischemic and Haemorrhagic Lesions of Newborn / Reimondi A.J., Choux M., Di Rocco C., eds. *Cerebrovascular Diseases in Children*. — Stuttgart — N.Y.: Spring Verlag., 1992. — P. 206 — 215.
27. Krageloh-Mann I., Toft P., Lunding J., Andresen J., Pryds O., Lou H.C. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation // *Acta Paediatr*. — 1999. — Vol. 88. — P. 897 — 908.
28. Krain A.L., Castellanos F.X. Brain development and ADHD // *Clin. Psychol. Rev.* — 2006. — Vol. 26 (4). — P. 433–444.
29. Kuntsi J., Eley T.C., Taylor A. et al. Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. — 2004. — 124B. — 41–47.
30. Lasky-S uJ., Biederman J., Laird N. et al. Evidence for an association of the dopamine D5 receptor gene on age at onset of attention deficit hyperactivity disorder // *Ann Hum Genet*. — 2007. — Vol. 71 (Pt 5). — P. 648–659.
31. Laucht M., Skowronek M.H., Becker K. et al. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit / hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample // *Arch Gen Psychiatry*. — 2007. — Vol. 64. — P. 585–590.
32. Maas J.W., Leckman J.F. Relationship between central nervous system noradrenergic function and plasma urinary MHPG // *MHPG: Basic mechanisms in psychopharmacology / J.W. Maas (Ed.)*. — New York: Academic Press, 1983. — P. 33–44.
33. Martin N.C., Piek J.P., Hay D. DCD and ADHD: a genetic study of their shared etiology // *Hum Mov Sci*. — 2006. — Vol. 25. — P. 110–124.
34. Max J.E., Manes F.F., Robertson B.A., Mathews K., Fox P.T., Lancaster J. Prefrontal and executive attention network lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. — 2005. — Vol. 44. — P. 443–450.
35. Mick E., Faraone S.V. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder // *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*. — 2008. — Vol. 17. — P. 261–284.
36. Nadder T.S., Rutter M., Silberg J.L., Maes H.H., Eaves L.J. Genetic effects on the variation and covariation of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional-defiant disorder / conduct disorder (Odd / CD) symptomatology across informant and occasion of measurement // *Psychol Med*. — 2002. — Vol. 32. — P. 39–53.
37. Neale B.M., Lasky-S uJ., Anney R. et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. — 2008. — 147B. — P. 1337–1344.
38. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability // *Pediatrics*. — 1981. — Vol. 68. — P. 36–44.
39. Nigg G.T. *What causes ADHD?* — New York, London: The Guilford Press, 2006. — 422 p.
40. Oades R.D. Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo'

- with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder // *Behav Brain Res.* — 2002. — Vol. 130(1-2). — P. 97–102.
41. Oades R.D. The role of norepinephrine and serotonin in ADHD // *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From Genes to Animal Models to Patients* / D. Gozal, D.L. Molfese (Eds.). — Totowa, New Jersey: Humana Press, 2005. — P. 97–130.
 42. Oades R.D., Lasky-Su J., Christiansen H. et al. The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis // *Behavioral and Brain Functions.* — 2008. — P. 44–48.
 43. Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic, and interactive roles // *Developmental Science.* — 2005. — Vol. 8. — P. 122–131.
 44. Ogdie M.N., Fisher S.E., Yang M., Ishii J., Francks C., Loo S.K., Cantor R.M., McCracken J.T., McGough J.J., Malley S.L., Nelson S.F. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11 // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75. — P. 661–668.
 45. Pennington B.F. *Diagnosing Learning Disorders: A Neuropsychological Framework.* — New York, London, 2009. — 355 p.
 46. Pliszka S.R., McCracken J.T., Maas J.W. Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder: current perspectives // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* — 1996. — Vol. 35(3). — P. 264–272.
 47. Robbins T.W. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* — 2007. — Vol. 362(1481). — P. 917–932.
 48. Rubia K., Overmeyer S., Taylor E. et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI // *Am J Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156(6). — P. 891–896.
 49. Russell V.A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat // *Behav Brain Res.* — 2002. — Vol. 130(1-2). — P. 191–196.
 50. Sandberg S. Hyperkinetic or attention deficit disorder // *Br. J. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 169. — P. 10–17.
 51. Seidman L.J., Valera E.M., Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder // *Biol Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57. — P. 1263–1272.
 52. Shaw P., Eckstrand K., Sharp W. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 19649–19654.
 53. Shaw P., Lerch J., Greenstein D. et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Arch Gen Psychiatry.* — 2006. — Vol. 63. — P. 540–549.
 54. Shaywitz S.E., Cohen D.J., Shaywitz B.A. The biochemical basis of minimal brain dysfunction // *J. Pediatr.* — 1978. — Vol. 92. — P. 179–187.
 55. Shekim W.O., Javaid J., Dans J.M., Bylund D.B.M. Urinary MHPG and HVA excretion in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with d-amphetamine // *Biol. Psychiatry.* — 1983. — Vol. 18. — P. 707–714.
 56. Smalley S.L., Kustanovich V., Minassian S.L. et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism // *Am J Hum Genet.* — 2002. — Vol. 71. — P. 959–963.
 57. Sokol M.S., Campbell M., Goldstein M., Kriechman A.M. Attention deficit disorder with hyperactivity and the dopamine hypothesis: case presentations with theoretical background // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* — 1987. — Vol. 26. — P. 428–433.
 58. Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E. et al. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 1699–1707.
 59. Spencer T.J. ADHD and comorbidity in childhood // *J Clin Psychiatry.* — 2006. — Vol. 67 (Suppl. 8). — P. 27–31.
 60. Steinhausen H.C., Metzke C.W., Meier M., Kanenberg R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders: the Zurich Epidemiological Study. // *Acta Psychiatr Scand.* — 1998. — Vol. 98. — P. 262 — 271.
 61. Steinhausen H.C., Novik T.S., Baldusson G. et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* — 2006. — Vol. 15 (Suppl.). — P. I/25 — I/29.
 62. Steinhausen H.C., Willms J., Spohr H.L. Long-term psychopathological and cognitive outcome of children with fetal alcohol syndrome // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* — 1993. — Vol. 32. — P. 990–994.
 63. Swanson J.M. *School-based assessments and interventions for ADD students.* - Irvine: K.C.Publishing, 1992. — 184 p.
 64. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 4 ed. — Elsevier: New Delhi, 2006. — 2412 p.
 65. Thapar A., Holmes J., Poulton K., Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity // *Br. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 174. — P. 105–111.
 66. Todd R.D. Genetics of childhood disorders: XXI. ADHD, part 5: a behavioral genetic perspective // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* — 2000. — Vol. 39. — P. 1571–1573.
 67. Toga A.W., Thompson P.M., Sowell E.R. Mapping brain maturation // *Trends Neurosci.* — 2006. — Vol. 29. — P. 148–159.
 68. Uzbekov M.G. The hyperkinetic syndrome as a manifestation of a developmental disturbance of brain monoaminergic systems // *Attention-Deficit/*

- Hyperactivity Disorder (AD/HD) and the Hyperkinetic Syndrome (HKS): Current Ideas and Ways Forward* / R.D.Oades (Ed.). — New York: Nova Science Publishers, 2006. — P. 143–176.
69. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y. Changes in urinary monoamine excretion in hyperkinetic children // *Hum. Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 493–497.
70. Waldman I.D., Gizer I.R. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder // *Clin Psychol Rev.* — 2006. — Vol. 26. — P. 396–432.
71. Willcutt E.G., Pennington B.F., Smith S.D. et al. Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder // *Am J Med Genet.* — 2002. — Vol. 114. — P. 260–268.
72. Willcutt E.G., Pennington B.F. Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype // *J Learn Disabil.* — Vol. 2000. — Vol. 33. — P. 179–191.
73. Zald D.H., Cowan R.L., Riccardi P. et al. Mid-brain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 14372–14378.
74. Zametkin A.J., Rapoport J.L. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* — 1987. — Vol. 26. — P. 676–686.
75. Zametkin A.J., Rapoport J.L. Noradrenergic hypothesis of attention deficit disorder with hyperactivity: a critical review // *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* / H.Y. Meltzer (Ed.). — New York: Raven, 1987. — P. 837–842.
76. Zhou K., Dempfle A., Arcos-Burgos M. et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2008. — 147B. — P. 1392–1398.

Сведения об авторе

Гасанов Рауф Фаикович — к.м.н., отделение детской психиатрии Санкт-Петербургского научно исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, старший научный сотрудник, врач-психиатр. E-mail: raufgasanov@mail.ru

Комбинированная терапия антипсихотиком и антидепрессантом: границы клинического применения

Попов М.Ю.

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

Резюме. Частота сосуществования психотических и депрессивных симптомов при различной психической патологии актуализирует вопросы, связанные с одновременным назначением препаратов антипсихотического и антидепрессивного ряда. Хотя перечень официально зарегистрированных показаний к применению комбинации антипсихотик-антидепрессант крайне ограничен, имеющиеся теоретические и клинические данные открывают перспективы более широкого использования данной терапевтической схемы. Обоснованием ее клинического применения является возможность потенцирования фармакологических эффектов препаратов, направленных на коррекцию определенных нейрохимических нарушений, значимых для патогенеза.

Ключевые слова: комбинированная терапия, антипсихотики, антидепрессанты, депрессия, шизофрения, шизоаффективное расстройство.

Combination treatment with antipsychotic and antidepressant: limits of clinical use

Popov M.Yu.

V.M. Bekhterev psychoneurological research institute, St.-Petersburg

Summary. The frequent co-existence of psychotic and depressive symptoms in various psychiatric disorders emphasizes the importance of questions associated with simultaneous use of antipsychotic and antidepressant medications. Although the list of officially approved indications for antipsychotic-antidepressant combination is far too short, available theoretical and clinical data suggest wider clinical implications for this treatment strategy. Rationale for its clinical use is based on the possibility of potentiation of those pharmacological effects that are aimed at correction of certain neurochemical abnormalities significant for pathogenesis.

Key words: combination treatment, antipsychotics, antidepressants, depression, schizophrenia, schizoaffective disorder.

В повседневной психиатрической практике проведение комбинированной терапии является скорее правилом, чем исключением. Причем назначению тех или иных терапевтических схем (сочетаются препараты как одного, так и различных классов психотропных средств) нередко не мешает и полное отсутствие доказательной базы. К числу наиболее распространенных и, казалось бы, хорошо изученных вариантов политерапии относятся комбинация антипсихотика с антидепрессантом [1, 9].

Широкому применению данной комбинации в клинической практике способствуют различные факторы, среди которых можно, на наш взгляд, выделить два основных. С одной стороны, это высокая частота сосуществования психотических и депрессивных расстройств при психической патологии. Формальная оценка этих расстройств в качестве «коморбидных», без учета их структурных отношений, зачастую является, с точки зрения клинициста, достаточным основанием для одновременного назначения антипсихотика и антидепрессанта. С другой стороны, по мере развития научных представлений о патогенезе психических заболеваний и механизмах действия лекарств, все большее значение для обоснования комбинированной терапии приобретают не столько клинические (эмпирические), сколько «нейрохимические» предпосылки, которые сводятся к попыткам на-

правленного воздействия на определенные нейрохимические звенья, значимые для патогенеза [4, 28]. Задачи подобного фармакологического воздействия могут различаться: потенцирование основной (специфической) терапевтической активности, расширение спектра психотропного действия, уменьшение интенсивности побочных эффектов. Но в любом случае данный подход представляется, на наш взгляд, наиболее перспективным с позиций обоснования рационального применения комбинированных лекарственных схем. Некоторые «нейрохимические» предпосылки комбинированной антипсихотической/антидепрессивной терапии будут рассмотрены ниже.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на частое назначение комбинации антипсихотик-антидепрессант врачами-психиатрами, единая точка зрения на критерии (границы) ее клинического применения отсутствует. Многие вопросы, связанные со стратегией и тактикой комбинированной терапии, на сегодняшний день остаются открытыми.

Важное значение для решения спорных вопросов, на наш взгляд, имеет выделение в комбинированной схеме базового и адьювантного препаратов. Как известно, в отличие от базовой (основной) терапии, направленной на коррекцию доминирующих симптомов и применяемой на всем протяжении лечения заболевания,

адьювантная (усиливающая) терапия является вспомогательной и назначается, как правило, на отдельных этапах лечения в дополнение к базовой с целью повышения ее эффективности (по крайней мере, в отношении определенных клинических мишеней). Строго говоря, следовало бы разграничивать понятия «комбинированная» и «адьювантная» терапия. Действие комбинированной терапии сводится к «арифметической сумме» эффектов ее отдельных компонентов (без потенцирования), а применение адьювантных средств предполагает потенцирование эффектов базового препарата. В таком понимании эти два варианта терапии, по сути, тождественны обозначенным выше подходам к сочетанному назначению препаратов — «клиническому» и «нейрохимическому» соответственно. Вместе с тем для простоты изложения и во избежание путаницы понятия «комбинированная» и «адьювантная» терапия в настоящей статье употребляются как синонимы.

Исторически выбор базового препарата проводился в рамках парадигмы, ограниченной традиционной классификацией психотропных средств. С учетом принадлежности к группам психолептиков и психоаналептиков, соответственно, антипсихотики рассматривались в качестве базовых препаратов при терапии психозов, а антидепрессанты — депрессии, что и нашло отражение в названиях двух основных классов психотропных препаратов.

Однако с появлением новых (атипичных) препаратов и развитием представлений об их действии оказалось, что принятая еще в середине прошлого столетия классификация не отражает существующее положение дел в психофармакологии и психиатрии ни с теоретической, ни с практической точек зрения [3]. Гетерогенность нейрохимических (и клинических) эффектов препаратов ведет не только к постоянному расширению показаний к их базовому применению, но и к тому, что по одним и тем же показаниям начинают применяться соединения, обладающие противоположно направленной психотропной активностью (исходя из традиционного деления препаратов на психолептики и психоаналептики) [3, 15].

В результате решение вопроса о базовом препарате в составе комбинированной терапии становится далеко не столь однозначным, как ранее (психоз — антипсихотик, депрессия — антидепрессант). В наибольшей степени это касается, пожалуй, депрессивных состояний: на протяжении последних лет отмечается четкая тенденция к сужению границ применения антидепрессантов в пользу все более широкого использования антипсихотиков (атипичного ряда).

В соответствии с существующими представлениями, выбор базового препарата для лечения депрессии зависит от типа аффективного расстройства. При биполярной депрессии базовыми препаратами уже давно считаются не антидепрессанты, а тимостабилизаторы [26]. В качестве последних, помимо лития и антиконвульсантов,

могут применяться и атипичные антипсихотики. Так, кветиапин официально одобрен FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США) для лечения биполярной депрессии, причем в виде монотерапии (кроме кветиапина, одобрен еще и комбинированный препарат, включающий оланзапин и флуоксетин) [14]. Таким образом, антидепрессанты при биполярной депрессии играют роль исключительно адьювантных средств и при этом должны назначаться как можно более короткими курсами, чтобы минимизировать риск инверсии аффекта и формирования «быстрого цикла» [26].

При монополярной депрессии (депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство) базовой является терапия антидепрессантами. Антипсихотики могут «присоединяться» при появлении в структуре депрессии психотических симптомов [1, 31]. Еще одним показанием к комбинированному назначению антидепрессанта с антипсихотиком является терапевтически резистентная депрессия. Не вдаваясь в детали нейрохимических эффектов препаратов, отметим, что «моделью» комбинированной терапии в данном случае служит механизм действия ряда антидепрессантов (в частности, мirtазапина и тразодона), блокирующих постсинаптические серотониновые рецепторы [28]. Именно этот механизм и является теоретической предпосылкой к применению антипсихотиков атипичного ряда (являющихся в большинстве своем, как известно, блокаторами серотониновых рецепторов) в лечении депрессии. На сегодняшний день ряд антипсихотиков (в частности, арипипразол и кветиапин пролонгированного действия) зарегистрированы для терапии монополярной депрессии, правда, лишь в сочетании с антидепрессантами [32]. И хотя антипсихотические препараты пока официально не одобрены для использования в виде монотерапии, в последние годы появляются данные об их эффективности и в этом качестве [22]. Поэтому отнюдь нельзя исключить ситуацию, при которой при проведении комбинированной терапии монополярной депрессии в ближайшем будущем в качестве базового препарата будет выступать антипсихотик, а адьювантного — антидепрессант. Тем самым повторяется приблизительно тот же «сценарий», что и в случае с биполярной депрессией: антидепрессанты постепенно уступают свои позиции антипсихотическим препаратам. Не последнюю роль в этом процессе, очевидно, играют и наблюдаемые показатели эффективности антидепрессантов по результатам контролируемых клинических исследований. Более чем в половине проведенных в последние годы рандомизированных исследований не выявлены статистически значимые различия в эффективности между антидепрессантами и плацебо [19].

Если резюмировать вышеизложенное, то на сегодняшний день основными показаниями к применению комбинации антипсихотик-антидепрессант при аффективной патологии являются следующие: биполярная депрессия (но не поддер-

живающая терапия при биполярном расстройстве), монополярная депрессия с психотическими симптомами и терапевтически резистентная монополярная депрессия. Причем если в первом случае в качестве базового препарата выступает антипсихотик, то во втором и третьем — антидепрессант.

Следует подчеркнуть, что аффективными расстройствами, собственно, и исчерпываются официально зарегистрированные показания к применению комбинации антипсихотик-антидепрессант (по крайней мере, если руководствоваться одобрениями FDA). Тем самым все остальные случаи назначения данной комбинации автоматически попадают в категорию off-label, т.е. использование по показаниям, не утвержденным официальной инструкцией. С другой стороны, необходимо понимать, что это не исключает возможность комбинированного лечения, а требует его корректного обоснования с учетом имеющихся теоретических и клинических данных.

К числу основных потенциальных показаний к применению комбинации антипсихотик-антидепрессант относятся шизоаффективное расстройство, шизофрения и другие расстройства шизофренического спектра. Единственным препаратом, официально одобренным FDA для лечения острых приступов шизоаффективного расстройства, является пероральная форма палиперидона [30]. Что касается комбинированной терапии, то при отсутствии убедительных доказательств преимущества тех или иных схем, терапевтическая стратегия при шизоаффективном расстройстве, по всей видимости, должна быть аналогична таковой при «чисто» аффективной патологии, но при еще более осторожном назначении антидепрессантов. На наш взгляд, применение последних следует ограничить острой терапией шизоаффективного расстройства депрессивного типа (в комбинации с антипсихотиками), и лишь в случае крайней необходимости назначать антидепрессанты при лечении депрессий в рамках шизоаффективного расстройства биполярного типа (в комбинации с тимостабилизаторами и/или атипичными антипсихотиками). Принципиальное различие в стратегиях комбинированной терапии при шизоаффективном и аффективном расстройствах состоит в квалификации «взаимоотношений» в паре антипсихотик-антидепрессант. Поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные, пожалуй, не позволяют рекомендовать длительную антидепрессивную терапию в качестве поддерживающей при шизоаффективном расстройстве (в отличие от рекуррентного депрессивного расстройства), антидепрессанты едва ли могут рассматриваться здесь в качестве базовых средств. Таким образом, при шизоаффективном расстройстве во всех случаях применения антидепрессанта в комбинации с антипсихотиком базовым препаратом является последний (возможно, за очень редким исключением).

При шизофрении средствами базовой терапии всегда являются антипсихотики. Несмотря

на отсутствие шизофрении в ряду официально зарегистрированных показаний к применению антидепрессантов, эти препараты в комбинации с антипсихотиками назначаются достаточно часто. С клинической точки зрения, широкому применению антидепрессантов способствует высокий удельный вес депрессивной симптоматики при этом заболевании. В настоящее время аффективные (в первую очередь депрессивные) расстройства рассматриваются в качестве самостоятельного кластера симптомов шизофрении и ставятся в один ряд с позитивными, негативными и когнитивными нарушениями [24, 29].

Действительно, депрессивные симптомы наблюдаются на всех этапах течения шизофрении: в продромальном периоде, в инициальной фазе, при острых психотических эпизодах, на стадии ремиссии. Степень выраженности депрессивных нарушений может варьировать от стертых и не имеющих существенной клинической значимости симптомов до развернутых, выступающих в клинической картине на первый план проявлений, приближающихся по своим характеристикам к синдромным образованиям [6]. При обострении заболевания представленность депрессивных расстройств во многом зависит от клинко-психопатологической структуры состояния, достигая максимальной выраженности при приступах, приближающихся к шизоаффективным. Вне острого психотического эпизода депрессивные симптомы могут проявляться в виде постпсихотической (постшизофренической) депрессии или входить в состав негативного симптомокомплекса.

Еще одной мишенью антидепрессивной терапии при шизофрении может являться тревожная симптоматика. Как известно, тревога чрезвычайно часто наблюдается в клинической картине шизофрении [11]. Помимо «психотической» тревоги, как правило, сопровождающей фазу обострения, на других этапах течения заболевания могут встречаться проявления различных расстройств тревожного спектра (обсессивно-компульсивного, панического и т.д.).

С указанных позиций, адекватное применение антидепрессантов, на первый взгляд, выглядит обоснованным на всех этапах терапии шизофрении. Более того, при проведении поддерживающего лечения назначение этих препаратов уже достаточно давно является стандартной терапевтической тактикой [1, 24]. Наряду с аффективными симптомами в качестве основных мишеней на этом этапе терапии рассматриваются негативные и когнитивные расстройства. Положительное влияние антидепрессантов на эти расстройства подтверждается данными клинических исследований [25, 27]. Благоприятный эффект препаратов здесь может быть связан, с одной стороны, с коррекцией вторичных негативных и когнитивных нарушений, являющихся непосредственным следствием аффективных симптомов и редуцирующихся по мере реализации специфических эффектов антидепрессантов (антидепрессивного и анксиолитического). С другой стороны, действие

антидепрессантов на негативные и когнитивные нарушения может развиваться и независимо от указанных клинических эффектов. Имеются данные, что повышение активности серотонинергической передачи опосредованно приводит к стимуляции дофаминергических процессов в префронтальной коре головного мозга [12, 23]. Как известно, именно снижению дофаминергической активности в префронтальной коре придается важное значение в формировании негативных и когнитивных симптомов шизофрении [18]. Еще одним теоретическим объяснением благоприятного влияния антидепрессантов на эти симптомы является способность препаратов активировать мозговые нейротрофические факторы [2]. В целом адъювантное применение антидепрессантов может на сегодняшний день считаться традиционным способом оптимизации антипсихотической терапии шизофрении на стадии ремиссии [17].

Значительно более спорным является вопрос о целесообразности применения антидепрессантов на этапе купирующей терапии. С одной стороны, при обострении шизофрении к числу препаратов первой линии по-прежнему относятся нейролептики первой генерации [8, 10]. С учетом известной депрессогенной активности этих препаратов и их способности усугублять негативные и когнитивные расстройства, перспективы адъювантного применения антидепрессантов вызывают значительный интерес. С другой стороны, назначение антидепрессантов на этапе купирующего воздействия, как правило, расценивается как необоснованное, что связано с опасениями эксацербации психоза.

Между тем представления о высоком риске эксацербации сложились в основном в результате применения «классических» антидепрессантов (ингибиторов MAO и трициклических соединений) [7, 20], стимулирующих катехоламинергические процессы, что закономерно приводит к снижению эффективности антипсихотической терапии. В то же время убедительные данные о подобном действии препаратов последних поколений, обладающих избирательной нейрорхимической активностью, отсутствуют.

Следует отметить, что подавляющее большинство контролируемых клинических исследований комбинации антипсихотик-антидепрессант при шизофрении проводилось у пациентов в состоянии ремиссии. При анализе литературы нами было обнаружено лишь два исследования применения антидепрессантов при острой шизофрении, соответствующих принципам доказательной медицины (двойной слепой метод, плацебо-контроль, рандомизация и т.д.). По данным одного из них, отмечено снижение антипсихотической эффективности галоперидола (более медленное развитие терапевтического ответа) при включении в терапевтическую схему амитриптилина и дезипрамина [20]. Результаты другого исследования указывают на повышение эффективности терапии обострения шизофрении оланзапином при добавлении флувоксамина (более выраженная редукция показателей шкалы BPRS по итогам 6-недельного лечения) [13].

С учетом направленности основных нейрорхимических эффектов целесообразность комбинированного применения антипсихотиков и антидепрессантов на этапе купирующей терапии шизофрении на первый взгляд может быть поставлена под сомнение. Как известно, действие антидепрессантов связывают в основном с их способностью повышать функциональную активность моноаминергических нейротрансмиттерных систем (в первую очередь — серотонин- и норадренергической, в меньшей степени — дофаминергической), в то время как антипсихотические средства, напротив, тормозят моноаминергическую передачу за счет блокады постсинаптических рецепторов. Таким образом, основным нейрорхимическим эффектом антидепрессантов является моноаминопозитивный, а антипсихотиков — моноаминонегативный. Причем в большей степени это относится к острым эффектам препаратов, тогда как при более длительном применении направленность их нейрорхимического влияния становится не столь однозначной [4]. В этой связи вероятность развития антагонистических взаимоотношений между антипсихотиком и антидепрессантом наиболее высока в начале лечения, что чревато снижением антипсихотической эффективности при проведении купирующей терапии.

С другой стороны, современные представления о действии антидепрессантов (во всяком случае серотонинергических) позволяют рассматривать их с позиций непрямых антагонистов дофаминергической передачи, поскольку увеличение концентрации серотонина в синаптических образованиях головного мозга вторично вызывает снижение функциональной активности дофаминергической нейротрансмиссии [16]. Подобное действие может определять потенцирующее влияние антидепрессантов на основной нейрорхимический эффект антипсихотиков (снижение дофаминергической активности), что гипотетически может лежать в основе повышения антипсихотической эффективности, являясь теоретической предпосылкой адъювантного применения антидепрессантов при проведении купирующей терапии.

Возможность потенцирующего влияния на клиническое действие антипсихотиков подтверждается и известной способностью ряда антидепрессантов вызывать экстрапирамидные побочные эффекты [21], что хорошо согласуется с изложенным выше механизмом.

Еще одним аргументом в пользу возможного применения антидепрессантов на этапе купирующей терапии служит появление в последние годы ряда антипсихотических препаратов, обладающих, наряду с антидофаминовым и антисеротониновым действием, способностью блокировать обратный захват моноаминов. «Нейрорхимический профиль» этих препаратов, по сути, идентичен фармакологическим эффектам комбинации антипсихотика с антидепрессантом. Из числа зарегистрированных на сегодняшний день антипсихотических средств подобным механизмом действия обладает zipрасидон, при этом его эффективность при терапии

обострения шизофрении является установленным фактом [33].

В целом приведенные данные, на наш взгляд, хотя и не позволяют рекомендовать антидепрессанты на этапе купирующей терапии, тем не менее являются достаточным основанием для дальнейшего изучения их адъювантного действия при обострении шизофрении.

За рамками обсуждавшихся выше депрессивных и психотических расстройств применение комбинации антипсихотик-антидепрессант вряд ли может рассматриваться в контексте «надеждающей клинической практики» и, по всей видимости, должно ограничиваться состояниями, при которых имеются веские доказательства эффективности препаратов обоих классов (причем должны быть исчерпаны остальные терапевтические альтернативы).

Говоря о границах клинического применения комбинированной терапии, нельзя обойти вниманием вопрос выбора препаратов. Основные принципы сформулированы ниже.

При выборе антипсихотика приоритет принадлежит препаратам атипичного ряда. Исключение могло бы составить лечение обострения шизофрении, однако, как отмечалось, комбинация антипсихотика с антидепрессантом на этапе купирующей терапии не может быть рекомендована к применению в повседневной психиатрической практике. Ситуации, при которых в составе комбинированной схемы стоит применять нейролептик первой генерации, сводятся, на наш взгляд, к тем случаям, когда при четко установленной эффективности (и удовлетворительной переносимости) этого препарата требуется оптимизация проводимой им поддерживающей терапии в отношении негативных, когнитивных или аффективных симптомов шизофрении, а перевод на препараты атипичного ряда по каким-либо причинам не целесообразен.

Гетерогенность нейрохимических эффектов существующих антидепрессантов, казалось бы, открывает значительные возможности для их выбора. Однако следует иметь в виду, что если антидепрессивной активностью «по определению» обладают все антидепрессанты, то анксиолитическое действие присуще не всем соединениям. Как известно, в ряду нейрохимических механизмов развития тревоги важное значение придается снижению активности серотонинергической нейротрансмиссии и усилению катехоламинергической передачи [5]. Поэтому анксиолитической активностью должны обладать антидепрессанты, серотонопозитивное действие которых сочетается с отсутствием стимулирующего влияния на норадренергическую и дофаминергическую системы, к примеру, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Напротив, антидепрессанты, оказывающие минимальное воздействие на серотонинергическую систему, теоретически не должны быть эффективны при тревоге (хотя присутствие среди их нейрохимических эффектов адренонегативных влияний может

указывать на потенциальную анксиолитическую активность).

При комбинированной терапии шизофрении (на этапе поддерживающего лечения) большие сомнения вызывает рациональность применения антидепрессантов, обладающих активирующим влиянием на катехоламинергические системы, таких как трициклические соединения, ингибиторы МАО и препараты «двойного действия» (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран). Столь же необоснованным представляется и выбор антидепрессантов «рецепторного» действия (миансерин, мirtазапин, тразодон), усиливающих выброс моноаминов из пресинаптических окончаний, поскольку нейрохимическая направленность их действия по существу совпадает с эффектами антипсихотиков [4]. Таким образом, наиболее обоснованным выглядит включение в терапевтическую схему тех антидепрессантов, которые, во-первых, активируют серотонинергическую передачу, не оказывая существенного стимулирующего влияния на катехоламинергические процессы, и во-вторых, реализуют свой эффект не за счет блокады рецепторов. С указанных позиций оптимальным выбором представляются препараты из числа СИОЗС.

Возвращаясь к антипсихотикам, необходимо отметить, что в тех относительно редких ситуациях, когда требуется применение нейролептиков первой генерации, комбинацию с СИОЗС должны составлять препараты, не оказывающие прямого блокирующего действия на серотониновые рецепторы (например, галоперидол). В противном случае блокада постсинаптических серотониновых рецепторов, скорее всего, будет препятствовать развитию нейрохимических реакций, лежащих в основе клинической активности СИОЗС. При применении СИОЗС в комбинации с антипсихотиками атипичного ряда блокирующее действие последних распространяется лишь на некоторые подтипы серотониновых рецепторов (преимущественно 5HT_{2A}), что не должно оказывать значимого влияния на реализацию фармакологических эффектов антидепрессанта.

Важно, что с учетом противоположной направленности острых нейрохимических эффектов антипсихотиков и антидепрессантов одномоментное назначение комбинированной схемы не является рациональным. Более обоснованным представляется присоединение адъювантного препарата (не важно, антипсихотика или антидепрессанта — это зависит от конкретной патологии) лишь через несколько недель после начала базовой терапии на фоне уже сформированного «лекарственного гомеостаза» [4]. Теоретически подобный подход позволяет свести к минимуму риск развития антагонистических отношений между препаратами и, следовательно, предотвратить снижение эффективности лечения.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что имеющиеся данные нейрохимии, нейрофизиологии, психофармакологии и клинической психиатрии открывают перспективы примене-

ния комбинации антипсихотик-антидепрессант при различных психических нарушениях. Рациональность клинического использования комбинированной терапевтической схемы должна оцениваться с позиций потенцирования эффектов препаратов в направлении значимых нейробиологических звеньев патогенеза состояний, являющихся

ся мишенями терапии. Вместе с тем многие аспекты фармакодинамических взаимодействий между препаратами двух классов остаются на сегодняшний день не до конца изученными. Уточнение границ «терапевтической ниши» для комбинации антипсихотик-антидепрессант, несомненно, заслуживает проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 4–8.
2. Изнак А.Ф. Нейропластичность и нейропротекция в патогенезе и терапии депрессий // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2006. — № 3 — С. 7–12.
3. Козловский В.Л. Психотропные препараты: психофармакология и психиатрия об адекватности классификационного деления // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2013. — № 4. — С. 73–77.
4. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами: рациональность, стратегия, тактика (сообщение 2) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2008. — № 4. — С. 4–7.
5. Лапин И.П. Нейробиохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии // Тревога и обсессии / под ред. А. Б. Смулевича. — М.: Изд. НЦПЗ РАМН, 1998. — С. 12–20.
6. Мазо Г.Э. Депрессивные нарушения в клинике эндогенных психозов (клинико-фармакотерапевтическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2005. — 44 с.
7. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. — Л.: Медицина. — 1988. — 264 с.
8. Попов М.Ю. Аджювантное применение нифедипина при лечении обострения параноидной шизофрении галоперидолом (исследование эффективности комбинированной терапии галоперидолом и нифедипином по сравнению с монотерапией галоперидолом и арипипразолом) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2012. — № 1. — С. 71–76.
9. Саркисян Г.Р. Антидепрессанты в комплексной фармакотерапии аффективных расстройств и депрессии при шизофрении: фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2006. — 23 с.
10. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 45–50.
11. Точиллов В.А. Анксиолитики — недостающее звено в терапии психозов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 54–59.
12. Ago Y., Yano K., Hiramatsu N., Takuma K., Matsuda T. Fluvoxamine enhances prefrontal dopaminergic neurotransmission in adrenalectomized/castrated mice via both 5-HT reuptake inhibition and $\sigma(1)$ receptor activation // Psychopharmacology (Berl.). — 2011. — Vol. 217. — P. 377–386.
13. Chaichan W. Olanzapine plus fluvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2004. — Vol. 58. — P. 364–368.
14. De Fruyt J., Deschepper E., Audenaert K. et al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // J. Psychopharmacol. — 2012. — Vol. 26. — P. 603–617.
15. Dean C.E. Psychopharmacology: A House Divided // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2001. — V. 35. — P. 1–10.
16. Dremencov E., El Mansari M., Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // J. Psychiatry Neurosci. — 2009. — Vol. 34. — P. 223–229.
17. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J. Biol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 13. — P. 318–378.
18. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway // Schizophr. Bull. — 2009. — Vol. 35. — P. 549–562.
19. Khin N.A., Chen Y.F., Yang Y., Yang P., Laughren T.P. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications // J. Clin. Psychiatry. — 2011. — Vol. 72. — P. 464–472.
20. Kramer M.S., Vogel W.H., DiJohnson C. et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial // Arch. Gen. Psychiatry. — 1989. — Vol. 46. — P. 922–928.
21. Lane R. M. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment // Psychopharmacol. — 1998. — Vol. 12. — P. 192–214.
22. Maneeton N., Maneeton B., Srisurapanont M., Martin S.D. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // BMC Psychiatry. — 2012. — Vol. 12. — P. 160.

23. Marcus M.M., Jardemark K., Malmerfelt A. et al. Augmentation by escitalopram, but not citalopram or R-citalopram, of the effects of low-dose risperidone: behavioral, biochemical, and electrophysiological evidence // *Synapse*. — 2012. — Vol. 66. — P. 277–290.
24. Mulholland C., Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management // *Adv. Psychiatr. Treatment*. — 2000. — Vol. 6. — P. 169–177.
25. Niitsu T., Shirayama Y., Fujisaki M., Hashimoto K., Iyo M. Fluvoxamine improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 34. — P. 1345–1346.
26. Salvi V., Fagiolini A., Swartz H.A., Maina G., Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. — 2008. — Vol. 69. — P. 1307–1318.
27. Singh S.P., Singh V., Kar N., Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 197. — P. 174–179.
28. Stahl S.M., Lee-Zimmerman C., Cartwright S., Morrissette D.A. Serotonergic drugs for depression and beyond // *Curr. Drug Targets*. — 2013. — Vol. 14. — P. 578–585.
29. Thompson J., Berk M., Dean O. et al. Who's left? Symptoms of schizophrenia that predict clinical trial dropout // *Hum. Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 609–613.
30. Wang S.M., Han C., Lee S.J. et al. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications // *Clin. Drug Investig.* — 2012. — Vol. 32. — P. 497–512.
31. Wijkstra J., Lijmer J., Burger H., Geddes J., Nolen W.A. Pharmacological treatment for psychotic depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — N 11. — CD004044.
32. Wright B.M., Eiland E.H. 3rd, Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature // *Pharmacotherapy*. — 2013. — Vol. 33. — P. 344–359.
33. Zhao T., Park T.W., Yang J.C. et al. Efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of first-episode psychosis: an 8-week, open-label, multicenter trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 184–190.

Сведения об авторе

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Нарушения регуляции микроРНК при психических и неврологических расстройствах

Хальчицкий С.Е.^{1,3}, Комов В.П.², Насырова Р.Ф.¹, Иванов М.В.¹

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

² Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,

³ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

Резюме. В статье освещаются результаты последних лет по исследованию микроРНК — одного из классов малых некодирующих РНК и их роли в регуляции активности генома. Приводятся данные о влиянии дисрегуляции микроРНК на патогенез психических и неврологических расстройств, обсуждается возможное использование микроРНК как чувствительного и надежного биомаркера таких заболеваний как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и других. Одним из важных аспектов является применение препаратов микроРНК как фармакологического средства.

Ключевые слова: микроРНК, биомаркер, психические расстройства, неврологические расстройства.

Violations of microRNA regulation at mental and neurologic disorders

Khalchitsky S. E.^{1,3}, Komov V. P.², Nasyrova R. F.¹, Ivanov M. V.¹

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

² Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, ³ Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg

Summary. In article are showed results of the last years on microRNA research — one of classes of small not coding RNA and their role in regulation of activity of a genome. The disregulation of microRNA given about influence on pathogenesis of mental and neurologic disorders are given, possible use of microRNA as sensitive and reliable biomarker of such diseases as schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and others is discussed. One of important aspects is application of preparations of microRNA as pharmacological means.

Key words: microRNA, biomarker, mental disorders, neurologic disorders.

В настоящее время диагностика психических и неврологических расстройств возможна только при комплексном исследовании, включающем клинические и биологические блоки с использованием современных методов нейробиологии и молекулярной генетики. Вместе с тем, имеется явный недостаток валидизированных объективных показателей, позволяющих оценить предрасположенность к заболеванию, течение патологического процесса и эффективность терапии. Биомаркер может использоваться в клинической практике, только если он точен, воспроизводим, приемлем для пациента, несложен в интерпретации, достаточно чувствителен и специфичен, ассоциирован с ответом на лечение [65].

Влияние генетических факторов на развитие психических и неврологических расстройств уже длительное время дискутируется в медицинской среде. Открываются все новые гены, имеющие измененную структуру при шизофрении, депрессии, биполярных расстройствах, нейродегенеративных заболеваниях и т.д. Вместе с тем, по мнению исследователей, ни один из найденных факторов не является основным и решающим в этиологии и патогенезе этих заболеваний. Поэтому все более расширяется спектр исследований в поиске значимых детерминант патологических процессов.

В последние годы отмечается активный интерес к области эпигенетических исследований. Если в классической молекулярной генетике XX

века основные функции генов связывали с их структурой, то в последнее десятилетие все больше исследователей склоняются к мысли, что одним из основных механизмов реализации генома являются также эпигенетические факторы, влияющие на экспрессию того или иного гена. Среди этих факторов важнейшую роль, как выяснилось, играют микроРНК.

МикроРНК представляет собой большое семейство консервативных некодирующих РНК (20–22 нуклеотида), играющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. У млекопитающих микроРНК предположительно контролируют активность около 50% всех белок-кодирующих генов. Открытие микроРНК датируется 1993 г., когда в исследовании Lee et al. [29] была идентифицирована небольшая молекула РНК lin-4, участвующая в регуляции жизненного цикла червя *C. elegans*.

К настоящему времени постоянно пополняющаяся база микроРНК (на 2013 г.) насчитывает 2578 видов человеческой микроРНК и 1872 вида ее предшественников.

МикроРНК транскрибируется в ядре с помощью РНК-полимеразы II до первичных микроРНК транскриптов — двуцепочечных структур длиной 100–1000 нуклеотидов, затем происходит процессинг до 60–70 нуклеотидных структур (пре-микроРНК) с помощью ферментного комплекса, состоящего из РНКазы III и кофактора DRGC8.

Пре-микроРНК затем выходит в цитоплазму и процессирует до окончательной структуры длиной около 20 нуклеотидов с помощью ферментов Dicer и Ago2 [6, 11, 26, 42, 53].

МикроРНК регулирует синтез белка на посттранскрипционном уровне, комплементарно связываясь с определенными видами иРНК. Конкретно микроРНК ингибирует синтез белка, подавляя трансляцию, или индуцируя деаденилирование и деградацию иРНК-мишени. Индивидуальные микроРНК имеют потенциально мишенями сотни различных иРНК, и, таким образом, одна иРНК может быть модулирована различными видами микроРНК. Все это в совокупности, тем не менее, представляет собой стройную систему регуляции синтеза белка не только в единичной клетке, но и в отдельных клеточных компартментах клеток [26, 42]. Многие микроРНК определяют тканевую специфичность и физиологию клетки, определяя тканеспецифичные профили экспрессии белка.

Исследования показывают, что микроРНК участвуют в регулировании почти каждого клеточного процесса, и поэтому неудивительно, что изменения в их экспрессии или функции связаны со многими человеческими патологиями [7, 14, 33, 44, 46, 50, 52]. В последние несколько лет получены доказательства ключевой роли микроРНК в развитии и гомеостазе центральной нервной системы (ЦНС). Сообщается, что почти 50% всех идентифицированных микроРНК экспрессируются в мозге, регулируя синаптогенез и другие основные нейрональные процессы [70]. Роль микроРНК в нейрогенезе, нейрональной дифференцировке, нейропластичности теперь хорошо установлена, хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять эти аспекты [43, 57, 60].

Уникальная функция микроРНК, т.е. способность единичной микроРНК регулировать функции нескольких различных иРНК, часто принадлежащих различным функциональным сетям, стимулировало исследования, направленные на изучение возможной роли микроРНК в патогенезе и фармакотерапии неврологических и психических расстройств [24, 63].

Уже первые аутопсийные исследования показали изменение экспрессии микроРНК в префронтальном кортексе (ПФК) при шизофрении [37, 48]. Далее, изменения экспрессии микроРНК были обнаружены в ПФК у пациентов с биполярными расстройствами [23, 39]. Выраженное снижение экспрессии микроРНК наблюдалось в ПФК при депрессии, закончившейся суицидом [60].

Накапливаются доказательства о дисрегуляции специфических РНК в мозге при болезни Альцгеймера (БА) [22, 61]. Среди этих фактов вызывает особый интерес кластер miR-29, регуляция которого существенно изменена у больных БА, у которых к тому же существенно повышен уровень белка VASE-1 (фермент, расщепляющий β -амилоид) [19, 41]. Кроме того, в мозге больных БА было обнаружено снижение miR-107 одновременно с повышением уровня VASE-1 иРНК [66].

При болезни Паркинсона (БП) снижается уровень miR-34b и miR-34c [36], что может быть ведущей причиной в патогенезе БП, вызывая дисфункцию митохондрий. Также исследования *in vitro* показали, что изменения регуляции miR-7 и miR-153 вызывают нарушение экспрессии α -синуклеина, одного из ключевых генов, вовлеченных в патогенез БП [12, 21].

Помимо присутствия в клетках микроРНК также обнаруживаются и во внеклеточном пространстве, что говорит об их высокой стабильности [10]. Действительно, многие исследователи обнаруживали микроРНК в периферических тканях и биологических жидкостях, в частности в цельной крови, плазме, сыворотке, спинномозговой жидкости, слюне и других [9, 18, 38, 45, 71].

Хотя ясно, что микроРНК функционируют как механизм посттранскрипционной регуляции, не было окончательно доказано, являются ли микроРНК, обнаруженные в биологических жидкостях, побочным продуктом клеточной деградации или они активно секретируются в тканевые жидкости для межклеточной генной регуляции. Многие данные поддерживают гипотезу, что микроРНК активно и селективно секретируются; например, было обнаружено, что miR-1246 и miR-451 экскретируются в культуре клеток опухоли молочной железы MCF-7, но отсутствуют в неопухолевающей культуре ткани молочной железы [49]. Также в поддержку этой гипотезы свидетельствуют факты, что микроРНК соответствующим образом упакована и защищена от деградации, попадая в тканевые жидкости. МикроРНК в плазме резистентна к рибонуклеазам и таким физико-химическим воздействиям, как длительное хранение, размораживание-оттаивание и экстремальный pH [8, 38]. Имеются три способа, с помощью которых микроРНК упаковывается: 1) в липидные микровезикулы, такие как экзосомы и апоптозные тельца; 2) связываясь со специфическими протеинами, такими как нуклеофосмин 1 и Аргонавт 2; 3) ассоциация с липопротеинами высокой плотности [3, 67]. Сходным образом, как это делают гормоны и цитокины, секретруемые микроРНК могут являться сигнальными молекулами для межклеточной коммуникации [64], их защищенная упакованность обеспечивает их перенос также между организмами, что иллюстрируется случаем переноса микроРНК через материнское молоко в течение первых шести месяцев лактации, показывая, что упакованная микроРНК может переноситься через молоко и не расщепляться [20].

Недавние исследования предположили, что микроРНК в плазме и сыворотке синтезируются в здоровом организме в циркулирующих клетках крови, но высвобождаются из тканей, охваченных патологическим процессом во время болезни [8,15]. Корреляции между циркулирующими микроРНК и тканевыми микроРНК подтверждают, что микроРНК в тканевых жидкостях могут служить биомаркером различных заболеваний [28, 56, 69]. Некоторые свойства микроРНК де-

лают их весьма привлекательными в качестве потенциальных биомаркеров: микроРНК легко детектируются в малых объемах образцов с использованием специфической и чувствительной количественной реал-тайм ПЦР, и уровень таких микроРНК в плазме и сыворотке стабилен. Кроме того, образцы крови у больных с одинаковой патологией показывают сходные уровни микроРНК. Однако прежде чем использовать микроРНК как диагностический и прогностический маркер, необходимо стандартизировать их количество в различных биологических жидкостях (плазма, сыворотка, ликвор, цельная кровь) методами адекватной чувствительности и точности [25].

Первым доказательством, что регулируемые микроРНК генетические варианты могут приводить к заболеванию, показано [1]. Он обнаружил, что мутация в *mir-189*, связанная с сайтом гена *SLITRK1*, ассоциировалась с синдромом Tourette. С тех пор различными исследованиями были идентифицированы ассоциации между полиморфизмами, влияющими на функции микроРНК и различными заболеваниями, от болезни Паркинсона до различных форм рака [55].

Идентификация полиморфизмов микроРНК серьезно усовершенствовалась за последние годы. Первые успехи в этом направлении были достигнуты Muiños-Gimeno et al. и Duan et al. [13, 40], они идентифицировали 24 и 187 полиморфизмов в последовательностях микроРНК/пре-микроРНК. К настоящему времени аннотированы более 1000 полиморфизмов микроРНК [17]. Сейчас имеется много баз данных с актуальной информацией о полиморфизмах микроРНК и их ассоциации с различными заболеваниями: MicroSNiPer (<http://epicenter.ie-freiburg.mpg.de/services/microsniper/>), Patrocles (<http://www.patrocles.org/>), Polymirts (<http://compbio.uthsc.edu/miRSNP/>) и mirSNP (<http://202.38.126.151/hmdd/mirsnp/search/>).

Gardiner et al. [16] проанализировали экспрессию микроРНК в клетках периферической крови у больных шизофренией в сравнении с контролем и идентифицировал экспрессионный профиль, значимо ассоциированный с шизофренией; много различно экспрессирующихся микроРНК были идентифицированы как часть большого кластера *DLK1-DIO3* на хромосоме 14q, ассоциированного с заболеванием. Авторы также исследовали мишени микроРНК, определяя множественные сигнальные пути, относящиеся к нейронным функциям, таким как проводимость аксона, регуляция актинового цитоскелета, взаимодействие лиганд-рецептор, нейротрофизм. Сходное исследование было проведено Lai et al. [27], определяя экспрессию микроРНК в лейкоцитах крови у больных шизофренией. Семь видов микроРНК были значимо ассоциированы с диагнозом «шизофрения» и ее клиническими проявлениями. Эти виды микроРНК были ассоциированы с функциями циклин-зависимой киназы 5 (*Cdk5*) и дофаминовыми рецепторами. Shi et al. [58] идентифицировали 9 микроРНК, ассоциированных с шизофренией. Среди них 5 видов аномально экспрессировались.

Изменения в экспрессии микроРНК также происходили при антипсихотической фармакотерапии: 2 вида микроРНК подавлялись после годичного лечения рисперидоном в первом эпизоде шизофрении при возникновении ремиссии [32].

Rong et al. [51] было проведено исследование микроРНК, связанное с биполярными расстройствами. В плазме нелеченых пациентов было обнаружено подавление экспрессии *miR-134* по сравнению с контролем, ее уровень повысился после 4-недельного лечения различными комбинациями антипсихотиков. В двух группах пациентов (леченых и нелеченых) уровень *miR-134* негативно коррелировал с патологическими симптомами, оцененными по шкале BRMS.

Первое исследование экспрессии микроРНК, проведенное среди нелеченых больных депрессией было проведено Bocchio-Chiavetto et al. [5] с оценкой изменения экспрессии микроРНК в цельной крови после 12-недельного эффективного лечения антидепрессантом *escitalopram*. Изменения были зафиксированы для 30 видов микроРНК; интересно, что эти микроРНК вовлечены в различные цепочки, ассоциированные с функциями мозга, такие как нейроактивное лиганд-рецептор взаимодействие, аксонная проводимость, поддерживая гипотезу об их вовлеченности в антидепрессивный механизм. Belzeaux et al. [4] сообщили об измененной экспрессии 14 видов микроРНК у нелеченых больных депрессией по сравнению с контролем. После эффективного 8-недельного лечения различными видами антидепрессантов положительные изменения наблюдались по восьми видам микроРНК. Наконец, Li et al. [31] сообщили, что в сыворотке больных депрессией повышена экспрессия двух видов микроРНК, это коррелировало со снижением уровня BDNF и нейротрофина, что характерно для депрессии.

Первое исследование, проведенное на периферической крови при болезни Паркинсона, показало снижение экспрессии трех видов микроРНК, кроме того, у больных, получавших леводопа и карбидопа, в сравнении с нелечеными больными уровень двух микроРНК был выше [34]. Последующее изучение, анализирующее экспрессию микроРНК, идентифицировало еще 4 вида аномально экспрессирующихся микроРНК [35].

Изменение трех сывороточных микроРНК выявило исследование большого количества пациентов с болезнью Альцгеймера и контрольной группы (105 и 150 человек, соответственно) [62]. Наконец, недавнее исследование использовало технику секвенирования нового поколения (NGS), чтобы показать широкий спектр микроРНК в цельной периферической крови при БА [30]. Через этот комплексный подход 140 видов микроРНК были идентифицированы как аномально экспрессирующиеся у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой.

Если говорить о методах исследования, то в основном использовались методы количественной ПЦР, а также полногеномные методы для опре-

деления различных профилей микроРНК. В анализируемых публикациях технологией microarrays был проведен анализ порядка 900 микроРНК [2, 16, 54], а методом количественной ПЦР было детектировано порядка 750 микроРНК [4, 5].

Заключение

Исследование вовлеченности микроРНК в патогенез психиатрических и неврологических заболеваний революционно выросло в последние годы, что связано с возможной ролью этих молекул, как важных биомаркеров. Однако существует еще много проблем в интерпретации получаемых результатов. Существуют также и чисто методологические и технические вопросы, которые должны быть решены. Должны быть разработаны надежные, стандартизированные и воспроизводимые

методы оценки экспрессии микроРНК. До тех пор применимость методов исследования микроРНК в клинической практике будет неизбежно ограничено.

В целом у научного сообщества есть большие надежды по использованию методов определения микроРНК как устойчивых, удобных и значимых биомаркеров для диагностики, прогноза и лечения многих заболеваний. Тот факт, что измененные уровни экспрессии микроРНК связаны с патологическими процессами и изменениями в ткани мозга, дает важный аргумент, чтобы использовать их в качестве нового поколения биомаркеров психоневрологических расстройств, а коррекция уровня экспрессии отдельных видов микроРНК, их применение в качестве фармакологического средства открывают новые пути лечения этих заболеваний.

Литература

1. Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J., Baek D.Y., Stillman A.A., Morgan T. M., et al. Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome // *Science* — 2005. — V. 310. — P. 317–320.
2. Alexandrov P.N., Dua P., Hill J.M., Bhattacharjee S., Zhao Y., Lukiw W. J. MicroRNA(miRNA) speciation in Alzheimer's disease (AD) cerebrospinal fluid (CSF) and extracellular fluid (ECF) // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* — 2012. — V. 3. — P. 365–373.
3. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Pritchard C.C., Gibson D.F., et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs in dependent of vesicles in human plasma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2011. — V. 108. — P. 5003–5008.
4. Belzeaux R., Bergon A., Jeanjean V., Loriod B., Formisano-Tréziny C., Verrier L., et al. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode // *Transl. Psychiatry*. — 2012. — V. 2. — P. e185.
5. Bocchio-Chiavetto L., Maffioletti E., Bettinsoli P., Giovannini C., Bignotti S., Tardito D., et al. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2013. — V. 23. — P. 602–611.
6. Breving K., Esquela-Kerscher A. The complexities of microRNA regulation: mirandering around the rules // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2010. — V. 42. — P. 1316–1329.
7. Chan A.W., Kocerha J. The path to microRNA therapeutics in psychiatric and neurodegenerative disorders // *Front. Genet.* — 2012. — V. 3. — P. 82.
8. Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell Res* — 2008. — V. 18. — P. 997–1006.
9. Cogswell J.P., Ward J., Taylor I.A., Waters M., Shi Y., Cannon B. et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — V. 14. — P. 27–41.
10. Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G.A. MicroRNAs in body fluids — the mix of hormones and biomarkers // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2011. — V. 8. — P. 467–477.
11. Davis B.N., Hata A. Regulation of microRNA biogenesis: a miRiad of mechanisms // *Cell Commun. Signal.* — 2009. — V. 7. — P. 18.
12. Doxakis E. Post-transcriptional regulation of alpha-synuclein expression by mir-7 and mir-153 // *J. Biol. Chem.* — 2010. — V. 285. — P. 12726–12734.
13. Duan S., Mi S., Zhang W., Dolan M.E. Comprehensive analysis of the impact of SNPs and CNVs on human microRNAs and their regulatory genes // *RNA Biol.* — 2009. — V. 6. — P. 412–425.
14. Farazi T.A., Hoell J.I., Morozov P., Tuschl T. MicroRNAs in human cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2013. — V. 774. — P. 1–20.
15. Fichtlscherer S., DeRosa S., Fox H., Schwietz T., Fischer A., Liebetrau C., et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease // *Circ. Res.* — 2010. — V. 107. — P. 677–684.
16. Gardiner E., Beveridge N.J., Wu J.Q., Carr V., Scott R.J., Tooney P.A., et al. Imprinted *DLK1-DIO3* region of 14q32 defines a schizophrenia-associated miRNA signature in peripheral blood mononuclear cells // *Mol. Psychiatry* — 2012. — V. 17. — P. 827–840.
17. Han M., Zheng Y. Comprehensive analysis of single nucleotide polymorphisms in human microRNAs // *PLoS ONE*. — 2013. — V. 8. — P. e78028.
18. Hanke M., Hoefig K., Merz H., Feller A.C., Kausch I., Jocham D., et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer // *Urol. Oncol.* — 2010. — V. 28. — P. 655–661.

19. Hébert S.S., Horré K., Nicolai L., Papadopoulou A.S., Mandemakers W., Silahatoglu A.N., et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2008. — V. 105. — P. 6415–6420.
20. Iguchi H., Kosaka N., Ochiya T. Secretory microRNAs as a versatile communication tool // *Commun. Integr. Biol.* — 2010. — V. 3. — P. 478–481.
21. Junn E., Lee K.W., Jeong B.S., Chan T.W., Im J.Y., Mouradian M.M. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2009. — V. 106. — P. 13052–13057.
22. Junn E., Mouradian M.M. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential // *Pharmacol. Ther.* — 2012. — V. 133. — P. 142–150.
23. Kim A.H., Reimers M., Maher B., Williamson V., McMichael O., McClay J.L., et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders // *Schizophr. Res.* — 2010. — V. 124. — P. 183–191.
24. Kolshus E., Dalton, V.S., Ryan, K.M., and McLoughlin, D.M. When less is more microRNAs and psychiatric disorders. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2014. — V. 129. — P. 241–256.
25. Kroh, E.M., Parkin R.K., Mitchell P.S., Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR) // *Methods.* — 2010. — V. 50. — P. 298–301.
26. Krol J., Loedige I., Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay // *Nat. Rev. Genet.* — 2010. — V. 11. — P. 597–610.
27. Lai C.Y., Yu S.L., Hsieh M.H., Chen C.H., Chen H.Y., Wen C.C., et al. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia // *PLoS ONE* — 2011. — V. 6. — P. e21635.
28. Laterza O.F., Lim L., Garrett-Engele P.W., Vlasakova K., Muniappa N., Tanaka W.K., et al. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury // *Clin. Chem.* — 2009. V. 55. — P. 1977–1983.
29. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. // *Cell* — 1993. V. 75. — P. 843–854.
30. Leidinger P., Backes C., Deutscher S., Schmitt K., Mueller S.C., Frese K., et al. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients // *Genome Biol.* — 2013. V. 14. — P. R78.
31. Li Y. J., Xu M., Gao Z.H., Wang Y.Q., Yue Z., Zhang Y.X., et al. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression // *PLoS ONE* — 2013. V. 8. — P. e63648.
32. Liu S., Yuan Y.B., Guan L.L., Wei H., Cheng Z., Han X., et al. MiRNA-365 and miRNA-520c-3p respond to risperidone treatment in first-episode schizophrenia after a 1-year remission // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2013. V. 126, P. 2676–2680.
33. Madrigal-Matute J., Rotllan N., Aranda J.F., Fernández-Hernando C. MicroRNAs and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2013. V. 15 (5), P. 322.
34. Margis R., Margis R., Rieder C.R. Identification of blood microRNAs associated to Parkinson's disease // *J. Biotechnol.* — 2011. V. 152, P. 96–101.
35. Martins, M., Rosa A., Guedes L.C., Fonseca B.V., Gotovac K., Violante S., et al. Convergence of miRNA expression profiling, alpha-synuclein interactome and GWAS in Parkinson's disease // *PLoS ONE* — 2011. V. 6, P. e25443.
36. Miñones-Moyano E., Porta S., Escaramís G., Rabionet R., Iraola S., Kagerbauer B., et al. MicroRNA profiling of Parkinson's disease brains identifies early downregulation of miR-34b/c which modulate mitochondrial function // *Hum. Mol. Genet.* — 2011. V. 20, P. 3067–3078.
37. Miller B.H., Zeier Z., Xi L., Lanz T.A., Deng S., Strathmann J., et al. MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2012. V. 109, P. 3125–3130.
38. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L., et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2008. V. 105, P. 10513–10518.
39. Moreau M.P., Bruse S.E., David-Rus R., Buyske S., Brzustowicz L.M. Altered microRNA expression profiles in postmortem brain samples from individuals with schizophrenia and bipolar disorder // *Biol. Psychiatry* — 2011. V. 69, P. 188–193.
40. Muñoz-Gimeno M., Montfort M., Bayés M., Estivill X., Espinosa-Parrilla Y. Design and evaluation of a panel of single-nucleotide polymorphisms in microRNA genomic regions for association studies in human disease // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2010. V. 18, P. 218–226.
41. Nunez-Iglesias J., Liu C.C., Morgan T.E., Finch C.E., Zhou X.J. Joint genome-wide profiling of miRNA and mRNA expression in Alzheimer's disease cortex reveals altered miRNA regulation // *PLoS ONE* — 2010. V. 5. — P. e8898.
42. O'Carroll D., Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain // *Neuropsychopharmacology* — 2012. V. 38, P. 39–54.
43. Olde Loohuis N.F., Kos A., Martens G.J., Van Bokhoven H., Nadif Kasri N., Aschrafi A. MicroRNA networks direct neuronal development and plasticity // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2012. — V. 69. — P. 89–102.
44. Papoutsidakis N., Deftereos S., Kaoukis A., Bouras G., Giannopoulos G., Theodorakis A., et al. MicroRNAs and the heart: small things do matter. // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2013. — V. 13. — P. 216–230.

45. Park N.J., Zhou H., Elashoff D., Henson B.S., Kasratovic D.A., Abemayor E., et al. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — V. 15. — P. 5473–5477.
46. Pasquinelli A.E. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship // *Nat. Rev. Genet.* — 2012. — V. 13. — P. 271–282.
47. Perkins D.O., Jeffries C.D., Jarskog L.F., Thomson J.M., Woods K., Newman M. A., et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Genome Biol.* — 2007. — V. 8. — P. R27.
48. Perkins D.O., Jeffries C., Sullivan P. Expanding the 'central dogma': the regulatory role of nonprotein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia // *Mol. Psychiatry* — 2005. V. 10. — P. 69–78.
49. Pigati L., Yaddanapudi S.C., Iyengar R., Kim D.J., Hearn S.A., Danforth D., et al. Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells // *PLoS ONE* — 2010. V. 5 — P. e13515.
50. Profumo V., Gandellini P. MicroRNAs: cobblestones on the road to cancer metastasis // *Crit. Rev. Oncog.* — 2013. V. 18. — P. 341–355.
51. Rong H., Liu T.B., Yang K.J., Yang H.C., Wu D.H., Liao C.P., et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania // *J. Psychiatr. Res.* — 2011. V. 45. — P. 92–95.
52. Sayed D., Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease // *Physiol. Rev.* — 2011. V. 91. — P. 827–887.
53. Schwarz D.S., Hutvagner G., Du T., Xu Z., Aronin N., Zamore P.D. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex // *Cell* — 2003. V. 115. — P. 199–208.
54. Schipper H.M., Maes O.C., Chertkow H.M., Wang E. MicroRNA expression in Alzheimer blood mononuclear cells // *Gene Regul. Syst. Bio.* — 2007. V. 1 — P. 263–274.
55. Sethupathy P., Collins F.S. MicroRNA target site polymorphisms and human disease // *Trends Genet.* — 2008, V. 24 — P. 489–497.
56. Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Sena-Estevés M., et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers // *Nat. Cell Biol.* — 2008. V. 10 — P. 1470–1476.
57. Siegel G., Saba R., Schratt G. MicroRNAs in neurons: manifold regulatory roles at the synapse // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2011. V. 21, P. 491–497.
58. Shi W., Du J., Qi Y., Liang G., Wang T., Li S., et al. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* — 2012. V. 46 — P. 198–204.
59. Smalheiser N.R., Lugli G. microRNA regulation of synaptic plasticity // *Neuromolecular Med.* — 2009. V. 11. — P. 133–140.
60. Smalheiser N.R., Lugli G., Rizavi H.S., Torvik V.I., Turecki G., Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects // *PLoS ONE* — 2012. V. 7. — P. e33201.
61. Tan L., Yu J.T., Hu N., Tan L. Non-coding RNAs in Alzheimer's disease // *Mol. Neurobiol.* — 2013. V. 47. — P. 382–393.
62. Tan L., Yu J.T., Liu Q.Y., Tan M.S., Zhang W., Hu N., et al. Circulating miR-125b as a biomarker of Alzheimer's disease // *J. Neurol. Sci.* — 2014. V. 336. — P. 52–56.
63. Tardito D., Mallei A., Popoli M. Lost in translation. New unexplored avenues for neuropsychopharmacology: epigenetics and microRNAs // *Expert Opin. Investig. Drugs* — 2013. V. 22. — P. 217–233.
64. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells // *Nat. Cell Biol.* — 2007. — V. 9. — P. 654–659.
65. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations // *Circulation.* — 2006; V. 113(19). — P. 2335–62
66. Wang W.X., Rajeev B.W., Stromberg A.J., Ren N., Tang G., Huang Q., et al. The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precurs or protein-cleaving enzyme // *J. Neurosci.* — 2008. V. 28. — P. 1213–1223.
67. Wang K., Zhang S., Weber J., Baxter D., Galas D.J. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells // *Nucleic Acids Res.* — 2010. V. 38. — P. 7248–7259.
68. Wang W.X., Huang Q., Hu Y., Stromberg A.J., Nelson P.T. Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter // *Acta Neuropathol.* — 2011. V. 121. — P. 193–205.
69. Zeng L., Liu J., Wang Y., Wang L., Weng S., Tang Y., et al. MicroRNA-210 as a novel blood biomarker in acute cerebral ischemia // *Front. Biosci. (Elite Ed.)* — 2011. V. 3, P. 330.
70. Ziats M.N., Rennert O.M. Identification of differentially expressed microRNAs across the developing human brain // *Mol. Psychiatry.* 2014, 19, 848–852
71. Zubakov D., Boersma A.W., Choi Y., vanKuijk P.F., Wiemer E.A., Kayser M. MicroRNA markers for forensic body fluid identification obtained from microarray screening and quantitative RT-PCR confirmation // *Int. J. Legal Med.* — 2010. V. 124. — P. 217–226.

Сведения об авторах

Хальчицкий Сергей Егорович — ст. научн. сотр. лаборатории радиационной генетики Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, научн. сотр. отделения биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: s_khalchitski@mail.ru

Комов Вадим Петрович — д.б.н., профессор кафедры биохимии Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии. E-mail: komov.vadim@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., вед. научн. сотр. отделения биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: nreginaf@rambler.ru

Иванов Михаил Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: mikhailivanov@bekhterev.ru

Эффективность терапии творческим самовыражением М. Е. Бурно в комплексном лечении расстройств шизофренического спектра

Васильев В.В.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Резюме. На материале 30 пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра (шизофрения, шизотипическое расстройство, шизоаффективное расстройство), проведена оценка эффективности отечественного психотерапевтического метода «Терапия творческим самовыражением» М. Е. Бурно в комплексном лечении данных расстройств. Исследование проводилось катамнестическим методом. Установлено, что на протяжении катамнестического периода (3 года с начала курса психотерапии), по сравнению с предшествующим периодом болезни, у исследуемых пациентов в среднем на 60 % снизилась частота госпитализаций в психиатрический стационар, на 43 % повысилась добровольная обращаемость за амбулаторной психиатрической помощью, на 100 % увеличилось число положительных изменений социального статуса и почти на 79 % уменьшилось число его отрицательных изменений. Наибольшую эффективность оцениваемый метод продемонстрировал у пациентов, страдающих шизоаффективным расстройством, а также у пациентов с шубообразным типом течения психического расстройства. Терапевтический эффект от долговременного варианта терапии творческим самовыражением оказался более стойким, чем от краткосрочного ее варианта.

Ключевые слова: психотерапия шизофрении; терапия творческим самовыражением.

Efficiency of Burno Therapy by creative self-expression in the complex treatment of schizophrenia spectrum disorders

Vasilyev V.V.

Izhevsk State Medical Academy

Summary. On a material of 30 patients, suffering from schizophrenia spectrum disorders (schizophrenia, schizotypal disorder, schizoaffective disorder), an assessment of efficiency of the Russian psychotherapeutic method "Therapy by creative self-expression", proposed by M. E. Burno, in structure of the given disorders' complex treatment was carried out. The research was realized by follow-up method. It is established that in the follow-up period (3 years from the psychotherapy course beginning), in comparison with the previous period of illness, the frequency of patients' hospitalizations to a psychiatric hospital has decreased on the average for 60%, the rate of patients' voluntary recourses for the out-patient psychiatric care has increased by 43%, the number of positive changes in the patients' social status has increased by 100% and the number of negative changes in their social status has decreased nearly for 79%. The estimated psychotherapeutic method has shown the greatest efficiency at the patients suffering by schizoaffective disorder, and also at the patients with episodic pattern of mental disorder's course. The therapeutic effect from a long-term variant of Therapy by creative self-expression has appeared more persistent, than from its short-term variant.

Keywords: psychotherapy of schizophrenia; therapy by creative self-expression.

Введение

О психотерапии расстройств шизофренического спектра (шизофрения, шизотипическое расстройство, шизоаффективное расстройство) за многолетнюю историю ее развития и изучения написано очень много. Большинство авторов, занимающихся данной проблемой, сходятся во мнении, что включение психотерапии в состав комплексного лечения указанных расстройств целесообразно и даже необходимо [7, 9, 12, 19]. В то же время единства подходов исследователей относительно места психотерапии в лечении расстройств шизофренического спектра, ее целей, терапевтических мишеней и предпочтительных методов, несмотря на давнюю историю вопроса, до сих пор нет. Кроме того, отсутствует и единая

точка зрения относительно эффективности психотерапии при расстройствах шизофренического спектра.

Публикации в научной литературе, касающиеся данной темы, отличаются крайней противоречивостью в оценках — от весьма сдержанного отношения к возможностям психотерапии при указанных расстройствах до крайне оптимистичных сообщений. Думается, что одной из причин подобных разногласий является трудность оценки эффективности психотерапии вообще в связи с отсутствием в этой области общепринятых объективных критериев. Вышесказанное определяет сохраняющуюся актуальность проблемы поиска эффективных подходов к психотерапии расстройств шизофренического спектра и выработки объективных критериев этой эффективности.

На сегодняшний день в работе с пациентами, страдающими расстройствами шизофренического спектра, как в нашей стране, так и в мире, используются самые разные психотерапевтические подходы: психоаналитический, когнитивный, бихевиоральный, экзистенциальный, системный, психообразовательный и др. [8, 13, 15, 18, 20]. Мы, в рамках настоящего исследования, остановились на методе «Терапия творческим самовыражением» (ТТС), разработанном известным отечественным психотерапевтом М.Е. Бурно. Причин такого выбора несколько. Во-первых, ТТС в настоящее время является в нашей стране одним из наиболее востребованных психотерапевтических методов, используемых для лечения расстройств шизофренического спектра. Во-вторых, данный метод, нашедший сегодня применение в лечении широкого круга различных психических и соматических заболеваний, изначально создавался именно для пациентов, страдающих шизофренией и близкими к ней расстройствами, и эти расстройства по-прежнему остаются одним из главных показаний к ТТС. Наконец, представляется, что целесообразность использования метода ТТС в работе с российскими пациентами связана со следующими обстоятельствами: это метод отечественный, что немаловажно, учитывая важность культурального фактора в психотерапии.

Сущность метода ТТС состоит в лечебном преподавании пациентам элементов клинической психиатрии, психотерапии, естествознания в процессе разнообразного творчества (художественного, литературного, музыкального и т.д.) с целью помочь им научиться творчески выражать себя своеобразно своим природным особенностям [1, 6]. В конечном счете, ТТС направлена на формирование у пациента особого творческого стиля жизни, несущего в себе мощный психотерапевтический и адаптационный заряд. Автором метода подчеркивается отличие ТТС от психоаналитически ориентированной арттерапии, поскольку ТТС построена не на какой-либо психологической концепции, а на клиническом подходе, подразумевающем достаточно глубокое знание и понимание клинической психопатологии. Метод может применяться как в индивидуальной, так и в групповой форме. Кроме того, особой формой ТТС является клинический театр-сообщество, предназначенный, главным образом, в помощь инвалидам по психическому заболеванию [2]. По продолжительности существует два варианта ТТС: краткосрочный (3–4 месяца) и долговременный (2–5 и более лет).

Сегодня ТТС получила большое распространение и признание среди многих отечественных и ряда зарубежных психотерапевтов. Метод включен в официальные учебные программы по профессиональной переподготовке врачей-психотерапевтов в нашей стране. Кроме того, он официально признан комитетом по модальностям Европейской ассоциации психотерапевтов. По ТТС защищена одна докторская [1] и несколько кандидатских диссертаций [10, 11, 14, 16], выпущено несколько

монографий и руководств [2, 6, 17], а также множество учебных и методических пособий [3, 4, 5 и др.]. Общее же количество публикаций по вопросам ТТС в отечественной литературе сегодня так велико, что практически не поддается подсчету. В то же время, несмотря на такое обилие литературы, в отношении ТТС, как и в отношении многих других известных психотерапевтических методов, до сих пор недостаточно данных, позволяющих объективно оценить ее терапевтическую эффективность. Именно этот факт и явился основной отправной точкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность метода ТТС в комплексном лечении расстройств шизофренического спектра.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 30 пациентов, наблюдающихся в БУЗ и СПЭ УР «Республиканская клиническая психиатрическая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» по поводу расстройств шизофренического спектра и прошедших групповую ТТС на базе диспансерного отделения указанной больницы. Во всех случаях психотерапия проводилась лично автором. При этом у всех пациентов ТТС была не изолированным лечебным методом, а частью комплексной терапии, сочетаясь со стандартным медикаментозным лечением расстройств шизофренического спектра. В исследование были включены все пациенты с расстройствами шизофренического спектра, начавшие ТТС в период времени с февраля 2006 года по февраль 2011 года и завершившие как минимум краткосрочный ее курс. Не включались в исследуемую группу пациенты, которые досрочно прервали курс ТТС либо пропустили по ходу курса более 50% всех занятий.

По полу исследуемые пациенты распределились следующим образом: мужчины — 13 человек, женщины — 17 человек. Возраст пациентов на момент начала курса ТТС колебался в пределах от 20 до 57 лет, средний возраст составил 32,8 года. У 19 пациентов была диагностирована шизофрения (F20), у 3 пациентов — шизотипическое расстройство (F21), у 8 пациентов — шизоаффективное расстройство (F25). Непрерывно-прогредиентный тип течения психического расстройства отмечался у 9 пациентов, приступообразно-прогредиентный — у 13 пациентов, рекуррентный — у 8 пациентов. Продолжительность психиатрического наблюдения пациентов до начала ТТС колебалась в пределах от 1 года до 20 лет, средняя продолжительность составила 7,6 года.

Из числа исследуемых пациентов 19 прошли краткосрочный курс ТТС (4 месяца), 11 пациентов получали ТТС в долговременном варианте (3 и более лет). Показанием к проведению долговременной ТТС являлось желание самого пациента продолжить терапию после завершения кратко-

срочного курса. При этом в подгруппе пациентов, прошедших только краткосрочную ТТС, оказались 12 больных шизофренией (63,16%), 6 больных шизоаффективным расстройством (31,58%) и 1 больной шизотипическим расстройством (5,26%); из них непрерывно-прогредиентный и рекуррентный типы течения психического расстройства имели по 6 пациентов (31,58%), а шубообразный — 7 пациентов (36,84%). В подгруппе же пациентов, прошедших ТТС в долговременном варианте, было 7 больных шизофренией (63,64%) и по 2 больных шизоаффективным и шизотипическим расстройствами (по 18,18%); из них непрерывно-прогредиентное течение психического расстройства отмечалось у 3 пациентов (27,27%), шубообразное — у 6 пациентов (54,55%) и рекуррентное — у 2 пациентов (18,18%). Таким образом, подгруппа краткосрочной ТТС отличалась от подгруппы долговременной ТТС прежде всего большей представленностью пациентов с диагнозом шизоаффективного расстройства и рекуррентным типом течения заболевания.

Исследование проводилось катamnестическим методом. Катamnестический период для всех исследуемых пациентов составил 3 года с момента начала проведения ТТС. Для того чтобы оценить эффективность проведенной психотерапии, у исследуемых пациентов сравнивались объективные показатели течения болезни на протяжении двух периодов: от момента начала психиатрического наблюдения до момента начала ТТС и от момента начала ТТС до завершения третьего года с ее начала. В качестве показателей течения болезни у пациентов были использованы следующие величины:

1. среднегодовая частота госпитализаций пациента в психиатрический стационар;
2. средняя продолжительность одной госпитализации;
3. среднегодовая частота амбулаторных посещений пациентом врача-психиатра;
4. количество положительных изменений в социальном статусе пациента (таких как устройство на работу, поступление в учебное заведение или возобновление учебы в нем после перерыва, создание семьи, снятие или облегчение группы инвалидности);
5. количество отрицательных изменений в социальном статусе пациента (увольнение с работы, отчисление из учебного заведения, развод, назначение или утяжеление группы инвалидности, судимость).

Выбор именно этих показателей для оценки эффективности проводимой терапии был обусловлен тем, что они, на наш взгляд, являются наиболее объективными, отражают реальную ситуацию в жизни пациента и не зависят ни от установки исследователя и исследуемого, ни от погрешностей самого инструмента оценки (чего нельзя вполне избежать при использовании психометрических шкал, даже самых совершенных). Следует отметить, что в качестве признаков улучшения течения болезни пациента рассматривалось сни-

жение первого, второго и пятого показателей из вышеприведенного списка и повышение третьего и четвертого показателей. Отдельного пояснения требует третий показатель — среднегодовая частота амбулаторных посещений пациентом психиатра. Его повышение рассматривалось в настоящем исследовании в качестве признака улучшения течения болезни, поскольку более частые обращения пациента в амбулаторную психиатрическую службу при расстройствах шизофренического спектра свидетельствуют о росте терапевтического комплаенса, повышении доверия пациента к врачам и более высоком уровне критики к своей болезни. Необходимо подчеркнуть, что при вычислении данного показателя учитывались только самостоятельные добровольные обращения пациентов в психиатрическую амбулаторию и не принимались в расчет их посещения психиатром на дому, амбулаторные осмотры при выписке из стационара, а также посещения пациентами самих занятий ТТС.

Обработка полученных в ходе исследования эмпирических данных проводилась статистическим методом с использованием критерия Стьюдента для средних величин.

Результаты

Сравнение показателей течения психических расстройств у исследуемых пациентов до и после начала ТТС показало следующее. Среднегодовая частота госпитализаций в психиатрический стационар у подавляющего большинства пациентов — 25 (83,33%) — в первые три года с момента начала ТТС уменьшилась. При этом 16 (53,33%) пациентов в течение катamnестического периода вообще ни разу не были госпитализированы, тогда как до начала ТТС пациентов, ни разу не госпитализировавшихся в психиатрический стационар, было всего 2 (6,67%). Лишь у 2 (6,67%) пациентов частота госпитализаций после начала ТТС увеличилась и еще у 3 (10,00%) осталась без изменений.

Результаты, касающиеся средней продолжительности одной госпитализации пациентов в психиатрический стационар, оказались не столь однозначными. Тем не менее у большинства пациентов — 20 (66,67%) — все-таки отмечено уменьшение средней продолжительности госпитализаций в течение катamnестического периода. Увеличилась средняя продолжительность госпитализаций у 8 (26,67%) пациентов, осталась без изменений у 2 (6,67%). Что же касается среднегодовой частоты амбулаторных посещений врача-психиатра, то у 21 (70,00%) пациента в течение катamnестического периода этот показатель повысился и лишь у 9 (30,00%) снизился.

Количество положительных изменений в социальном статусе в катamnестическом периоде по сравнению с предшествующим периодом болезни у 11 (36,67%) пациентов увеличилось, у 4 (13,33%) — уменьшилось и у 15 (50,00%) осталось без изменений. Количество же отрицательных из-

менений в социальном статусе, напротив, у большинства пациентов — 17 (56,67%) — в течение катамнестического периода снизилось. Лишь у 4 (13,33%) пациентов количество отрицательных изменений в социальном статусе по сравнению с предшествующим периодом болезни повысилось и еще у 9 (30,00%) осталось без изменений.

С целью определения степени изменений рассматриваемых показателей были вычислены их средние величины для всей исследуемой группы до и после начала ТТС (табл. 1). Из представленных данных видно, что в первые три года с момента начала проведения ТТС в исследуемой группе произошло улучшение средних величин всех без исключения учитываемых показателей течения психического расстройства, причем для всех показателей это улучшение оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$).

В то же время степень данного улучшения для разных показателей была далеко не одинаковой. Так, наиболее выраженное (в процентном отношении) улучшение коснулось изменений в социальном статусе пациентов (рост числа положительных изменений и снижение числа отрицательных), в несколько меньшей, но также существенной, степени улучшились показатели, отражающие частоту госпитализаций пациентов в психиатрический стационар и частоту их амбулаторных посещений врача-психиатра. Что же касается средней продолжительности одной госпитализации, то она уменьшилась незначительно (всего на 2,21 койко-дня или на 4,54%), так что данное улучшение практически не может считаться положительным результатом, несмотря на его достоверность.

Наряду с общей оценкой влияния ТТС на течение психических расстройств у пациентов исследуемой группы, в рамках настоящего исследования была изучена зависимость эффекта ТТС от некоторых характеристик психического расстройства (его формы, типа течения), а также от варианта самой ТТС (краткосрочный или долговременный). Для этого был введен показатель, условно обозначенный нами как «средний процент улучшения» и представляющий собой среднее арифметическое от процентных величин улучшения разных показателей течения

психического расстройства на фоне ТТС у исследуемых пациентов. В результате установлено, что из всех форм психических расстройств наилучший эффект от ТТС был отмечен у пациентов, страдающих шизоаффективным расстройством (средний процент улучшения — 69,66%). У пациентов, страдающих шизофренией и шизотипическим расстройством, эффект ТТС был несколько хуже и существенно не различался (средние проценты улучшения — 45,07% и 41,40% соответственно). Что же касается типов течения психического расстройства, то наиболее выраженным эффект ТТС оказался у тех пациентов, у которых расстройство протекало приступообразно-прогредиентно (средний процент улучшения — 151,58%). Заметно менее эффективной, хотя все-таки весьма результативной, была ТТС у пациентов с рекуррентным течением психического расстройства (средний процент улучшения — 96,70%), наименьший же эффект от ТТС наблюдался у пациентов с непрерывно-прогредиентным течением болезни (средний процент улучшения — 45,09%). Однако даже в последнем случае величина показателя улучшения позволяет оценить результативность метода ТТС как достаточно хорошую.

Эффективность ТТС у пациентов, проходивших ее в долговременном варианте, оказалась несколько выше, чем у пациентов, прошедших краткосрочный курс терапии (средние проценты улучшения — 55,76% и 51,76% соответственно). В то же время, как видно из представленных цифр, разница в эффективности указанных вариантов ТТС была незначительна. С целью более углубленного исследования этого вопроса, показатель течения психического расстройства в подгруппах пациентов, получавших ТТС в краткосрочном и долговременном вариантах, были рассмотрены в динамике, по годам катамнестического периода. Проведенный анализ показал, что у пациентов, прошедших ТТС в краткосрочном варианте, эти показатели, улучшаясь в течение первого-второго годов катамнестического периода, к третьему году либо вновь ухудшались, либо останавливались в своем развитии на ранее достигнутом уровне (табл. 2). Данный результат свидетельствует о том, что эффект ТТС у пациентов, прошедших кратко-

Таблица 1. Средние величины показателей течения психического расстройства для всей исследуемой группы

Показатель	До начала ТТС	За три года с начала ТТС	Достоверность различий	Процент изменений
Среднегодовое число госпитализаций в психиатрический стационар	0,90	0,36	$p < 0,05$	-60,00%
Средняя продолжительность одной госпитализации (в койко-днях)	48,71	46,50	$p < 0,05$	-4,54%
Среднегодовое число амбулаторных посещений психиатра	7,23	10,34	$p < 0,05$	+43,02%
Среднее количество положительных изменений в социальном статусе пациентов	0,20	0,40	$p < 0,05$	+100,00%
Среднее количество отрицательных изменений в социальном статусе пациентов	1,27	0,27	$p < 0,05$	-78,74%

Таблица 2. Показатели течения психического расстройства у пациентов, прошедших краткосрочный курс ТТС, по годам катамнестического периода

Показатель течения болезни	Первый год	Второй год	Третий год
Среднегодовое число госпитализаций в психиатрический стационар	0,26	0,31	0,25
Средняя продолжительность одной госпитализации (в койко-днях)	61,96	40,74	53,68
Среднегодовое число амбулаторных посещений психиатра	7,91	9,60	9,44
Среднее число положительных изменений в социальном статусе пациентов	0,26	0,21	0,05
Среднее число отрицательных изменений в социальном статусе пациентов	0,05	0,11	0,11

Таблица 3. Показатели течения психического расстройства у пациентов, прошедших долговременный курс ТТС, по годам катамнестического периода

Показатель течения болезни	Первый год	Второй год	Третий год
Среднегодовое число госпитализаций в психиатрический стационар	0,55	0,53	0,27
Средняя продолжительность одной госпитализации (в койко-днях)	58,20	41,00	39,70
Среднегодовое число амбулаторных посещений психиатра	10,60	12,16	13,51
Среднее число положительных изменений в социальном статусе пациентов	0,00	0,00	0,18
Среднее число отрицательных изменений в социальном статусе пациентов	0,09	0,00	0,00

срочный ее курс, был хотя и отчетливым, но недостаточно стойким.

Иначе обстоит ситуация в подгруппе пациентов, проходивших ТТС в долговременном варианте (табл. 3). Здесь все показатели течения психического расстройства последовательно улучшались от первого к третьему году катамнестического периода, что говорит о постепенном накоплении эффекта психотерапии и достаточной его стойкости.

Таким образом, результаты исследования показывают, что основное различие в эффективности краткосрочного и долговременного вариантов ТТС у исследуемых пациентов состояло не в степени улучшения течения психического расстройства, а в стойкости этого улучшения.

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, представляются достаточно показательными и позволяют констатировать, что психотерапевтический метод ТТС, будучи примененным в составе комплексной терапии расстройств шизофренического спектра, существенно улучшает клинический и социальный прогноз. Это выражается и в снижении частоты госпитализаций страдающих этими расстройствами пациентов в психиатрический стационар (косвенно отражающем снижение частоты обострений психического расстройства), и в повышении комплаентности пациентов к амбулаторной терапии, и в улучшении их социального статуса.

Особое внимание при этом хотелось бы обратить на факт снижения под влиянием ТТС частоты госпитализаций (в среднем на 60%), поскольку это важно не только с точки зрения улучшения качества жизни пациентов, но и с точки зрения экономической эффективности метода, т.к. стационар-

ное лечение значительно дороже амбулаторного. Правда, как показало исследование, средняя продолжительность самих госпитализаций пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, под влиянием ТТС снижается незначительно, но это, возможно, связано с тем, что сроки стационарного лечения вообще являются весьма консервативной константой, достаточно жестко регламентируемой медицинскими и экономическими стандартами. Тем не менее за счет значительного снижения под влиянием ТТС частоты госпитализаций в целом среднегодовое число койко-дней, проводимых пациентами в психиатрическом стационаре, все-таки заметно снижается.

Безусловно, при оценке роли ТТС в лечении расстройств шизофренического спектра речь не идет о том, что с ее помощью пациента можно в медицинском смысле полностью излечить от психического расстройства. Подобной задачи при применении данного метода и не ставится: в лечении расстройств шизофренического спектра ТТС имеет преимущественно реабилитационную и реадaptационную направленность [6, 17]. Однако хорошо известно, что при указанных расстройствах социальная адаптация пациента как цель терапии имеет не меньшее, а большее значение, чем устранение симптомов болезни. Более того, в ряде случаев хорошая адаптированность пациента в социуме может рассматриваться как критерий практического выздоровления, даже несмотря на сохранение отдельных психопатологических симптомов [7, 12, 19]. А ведь метод ТТС как раз и нацелен на достижение подобного результата, и полученные в ходе настоящего исследования данные с достоверностью подтверждают это, поскольку наибольшее улучшение под влиянием ТТС у исследуемых пациентов произошло именно в показателях, отражающих состояние их социального статуса (повышение количества его

положительных и снижение количества отрицательных изменений).

Тот факт, что из всех расстройств шизофренического спектра ТТС оказалась наиболее эффективна при шизоаффективном расстройстве, по-видимому, объясняется большей личностной сохранностью больных данным расстройством и, как следствие, их большей доступностью психотерапевтическим воздействиям по сравнению с больными шизофренией и шизотипическим расстройством. В то же время и при последних эффект ТТС также был достаточно выражен, а это позволяет утверждать, что ТТС в целом эффективна при любых расстройствах шизофренического спектра. Большой интерес представляет также результат, согласно которому ТТС оказалась значительно эффективнее у пациентов с приступообразно-прогредиентным (шубообразным) течением психического расстройства, чем у пациентов с другими типами его течения, причем ее эффективность при данном типе течения оказалась в полтора раза выше, чем при рекуррентном, и в три раза выше, чем при непрерывно-прогредиентном.

Можно предполагать, что столь выраженная «тропность» метода именно к шубообразному типу течения расстройств шизофренического спектра связана, с одной стороны, с наличием при данном типе течения (в отличие от непрерывно-прогредиентного типа) спонтанных ремиссий, во время которых пациент более доступен психотерапии в силу полного или почти полного отсутствия продуктивной психопатологической симптоматики. С другой же стороны, при шубообразном типе течения психического расстройства у пациента имеется достаточно выраженная негативная симптоматика, как раз и являющаяся основной терапевтической мишенью при ТТС, в то время как, например, при рекуррентном типе течения эта симптоматика выражена незначительно, а значит, и терапевтический эффект от ее устранения не столь велик. Так или иначе, полученные результаты говорят о том, что с точки зрения ожидаемого эффекта наиболее целесообразно привлекать к занятиям ТТС в первую очередь именно пациентов с шубообразным типом течения расстройств шизофренического спектра (хотя это, разумеется, не исключает возможности и целесообразности проведения ТТС и при других типах течения данных расстройств).

Результат, согласно которому при расстройствах шизофренического спектра эффект от ТТС, проведенной в долговременном варианте, оказался более стойким по сравнению с эффектом от краткосрочного ее варианта, выглядит вполне закономерным и ожидаемым. Очевидно, что более длительная психотерапевтическая работа с пациентом способна привести к более устойчивым результатам. В то же время долговременная ТТС, несомненно, более трудоемка, чем краткосрочная, что существенно ограничивает возможности ее широкого применения. Между тем в ближайшей перспективе (первые два года с момента начала

терапевтического курса) краткосрочная ТТС по своей эффективности почти не уступает долговременной.

Этот факт, с учетом большей экономической оправданности применения в широкой клинической практике именно краткосрочного варианта ТТС, свидетельствует в пользу целесообразности включения данного варианта в комплекс реабилитационных мероприятий для пациентов, недавно заболевших расстройством шизофренического спектра. Такие пациенты зачастую нуждаются в экстренной помощи по адаптации в изменившихся в связи с болезнью жизненных условиях, и своевременное эффективное психотерапевтическое пособие в такой ситуации способно положительно отразиться на всем дальнейшем течении психического расстройства, минимизируя негативные его последствия для социального статуса пациента. Эти соображения позволяют рекомендовать целенаправленное использование краткосрочного варианта ТТС в получивших сегодня распространение в нашей стране отделениях и кабинетах первого психотического эпизода. Что же касается долговременного варианта ТТС, то он, на наш взгляд, может быть более эффективен у пациентов, уже достаточно долго страдающих расстройством шизофренического спектра и имеющих в связи с этим значительные нарушения в сфере социальной адаптации, поскольку реабилитация таких пациентов требует более значительных затрат времени и труда психотерапевта. В связи с этим проводить долговременную ТТС для пациентов с расстройствами шизофренического спектра более резонно на базе реабилитационных отделений психиатрических больниц и специализированных реабилитационных центров для психически больных.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Использование психотерапевтического метода ТТС М.Е. Бурно демонстрирует высокую эффективность его применения в комплексной терапии расстройств шизофренического спектра, положительно отражаясь на клиническом и социальном прогнозе.
2. Наиболее выраженные изменения состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра под действием ТТС выражаются в улучшении их социального статуса.
3. Экономический эффект от применения ТТС у пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, вытекает из существенного (в среднем на 60 %) снижения частоты их госпитализаций в психиатрический стационар под влиянием лечения указанным методом.
4. Метод ТТС достаточно эффективен при любых формах расстройств шизофрени-

ческого спектра, но особенно высока его эффективность при лечении пациентов, страдающих шизоаффективным расстройством.

5. Из числа различных типов течения расстройств шизофренического спектра наибольшую результативность ТТС демонстрирует при приступообразно-прогредиентном (шубообразном) типе их течения.
6. Долговременный вариант ТТС при лечении расстройств шизофренического спектра

превосходит краткосрочный ее вариант, главным образом, по стойкости терапевтического эффекта.

В заключение хотелось бы отметить, что, исходя из вышесказанного, представляется целесообразным рассмотреть вопрос о включении психотерапевтического метода ТТС в утверждаемые Министерством здравоохранения РФ официальные протоколы ведения пациентов с шизофренией и другими расстройствами шизофренического спектра.

Литература

1. Бурно М.Е. *Терапия творческим самовыражением: Научный доклад по материалам публикаций, представленных на соискание ученой степени доктора медицинских наук.* — СПб. — 1998. — 58 с.
2. Бурно М.Е. *Клинический театр-сообщество в психиатрии (руководство для психотерапевтов, психиатров, клинических психологов и социальных работников).* — М.: Академический Проект. — Альма Матер. — 2009. — 719 с.
3. Бурно М.Е., Мухаметзянова Г.Р. *О терапии творческим самовыражением больных шизотипическим расстройством, осложненным алкогольной зависимостью: Учебное пособие.* — М.: РМАПО. — 2009. — 46 с.
4. Бурно М.Е., Калмыкова И.Ю. *О повышении (посветлении) качества душевной жизни больных шубообразной шизофренией вне шуба: Учебное пособие.* — М. — 2009. — 36 с.
5. Бурно М.Е., Новиков Г.А., Орлова Т.В. *Краткосрочный вариант метода терапии творческим самовыражением в паллиативной онкологии: Учебное пособие.* — М. — 2011. — 36 с.
6. Бурно М.Е. *Терапия творческим самовыражением (отечественный клинический психотерапевтический метод).* 4-е изд., испр. и доп. — М.: Академический Проект. — Альма Матер. — 2012. — 487 с.
7. Вид В.Д. *Психотерапия шизофрении.* 3-е изд. — СПб: Питер. — 2008. — 512 с.
8. Голенищенко А.В. *Влияние комплексной психотерапии на формирование адаптивных механизмов психологической защиты у больных шизофренией с различной выраженностью дефицитарных расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* — 2007. — № 4. — С. 82–84.
9. Джангильдин Ю.Т., Адамс А.Л. *Оценка возможностей психотерапии в комплексном лечебно-реабилитационном воздействии на больных шизофренией в условиях дневного стационара // Психическое здоровье.* — 2010. — № 10. — С. 15–19.
10. Зуйкова Н.Л. *Краткосрочная терапия творческим самовыражением шизоидных личностей с семейными конфликтами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М. — 1998. — 24 с.
11. Калмыкова И.Ю. *Психотерапевтическое повышение качества психической жизни больных шизофренией с переживанием своей неполноценности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М. — 2010. — 24 с.
12. Мадорский В.В. *Практическая психотерапия шизофрении.* — Ростов-на-Дону: ООО «Донской Издательский Дом». — 2011. — 344 с.
13. Мадорский В.В. *Эффективность различных стратегий психореабилитации при шизофрении // Современная терапия психических расстройств.* — 2012. — № 4. — С. 27–35.
14. Махновская Л.В. *Терапия творческим самовыражением пациентов с шизотипическим расстройством с преобладанием деперсонализационных проявлений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М. — 2003. — 21 с.
15. Медведев С.Э. *Динамика психопатологических и системных показателей у больных параноидной шизофренией в процессе аналитико-системной семейной психотерапии // Психическое здоровье.* — 2008. — № 6. — С. 52–56.
16. Орлова Т.В. *Краткосрочный вариант терапии творческим самовыражением Бурно в паллиативной онкологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М. — 2012. — 24 с.
17. *Практическое руководство по Терапии творческим самовыражением / Под ред. М.Е. Бурно, Е.А. Доболюбовой.* — М.: Академический Проект. — ОППЛ. — 2003. — 880 с.
18. Хаин А.Е., Клипина Н.В. *Групповая психотерапия и реабилитация больных шизофренией: различные подходы, современные тенденции // Психиатрия.* — 2005. — № 4. — С. 56–62.
19. Холмогорова А.Б. *Психотерапия шизофрении за рубежом // Московский психотерапевтический журнал.* — 1993. — № 1.
20. Холмогорова А.Б. *Когнитивно-бихевиоральная психотерапия шизофрении: отечественный и зарубежный опыт // Современная терапия психических расстройств.* — 2007. — № 4. — С. 14–20.

Сведения об авторе

Васильев Валерий Витальевич — д.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации». E-mail: vasilyev@udmnet.ru

Структура, динамика и психологические характеристики мотивировок употребления психоактивных веществ у учащихся высших и средних учебных заведений

Воеводин И.В.^{1,2}, Бохан Н.А.^{1,2}, Аболонин А.Ф.¹, Белокрылов И.И.¹, Назарова И.А.¹

¹ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск),

²Национальный исследовательский Томский государственный университет

Резюме. В статье переосмыслены критерии подхода к классификации мотивировок употребления ПАВ. Конкретизированы понятия субмиссивной мотивировки, как воздействия асоциального микро-социума, и традиционной — как эффекта просоциального в целом общества. Обоснован отказ от использования понятия «псевдокультуральной» мотивировки, предложено дополнительно использовать мотивировку «протестно-демонстративную». Выявлена динамика значимости отдельных мотивировок потребления ПАВ за последнее десятилетие. Показана значимость и сопряженность с коморбидной аффективной симптоматикой атарактической мотивировки. Обоснованы пути первичной и вторичной профилактики: формирование адаптивного копинг-стиля, навыков неаддиктивного проведения времени и получения удовольствия, что становится возможным после коррекции иррациональных когнитивных установок и нормализации эмоционального состояния.

Ключевые слова: студенты, психоактивные вещества, мотивировки, профилактика.

Structure, dynamics, and psychological characteristics of substance use motivation among the students of high and secondary school

Voevodin I.V., Bokhan N.A., Abolonin A.F., Belokrylov I.I., Nazarova I.A.
Mental Health Research Institute,
Tomsk State University

Summary. In this article, the criteria for the substance use motivations classification were reanalyzed. The definition of “submissive” motivation as the pressure of asocial microsocium and “traditional” motivation as the effects of prosocial macrosocium were proposed. We substantiated the refusal to use the concept of so-called “pseudo-cultural” motivation, and also proposed to use the addition notion of “protest-demonstrative” motivation. Dynamics of the separate substances use motivations significance for the past 10 years was revealed. The significance of ataractic motivation and its relationship with comorbid affective symptoms was demonstrated. As guidelines for prevention were proposed: the formation of adaptive coping, skills development of non-addictive spending time and enjoyment. It becomes possible after correction of irrational cognitions and emotional state normalization.

Key words: students, substance use motivation, prevention.

Собственные указания на причину употребления психоактивных веществ (ПАВ), или мотивировки употребления, являются важнейшим показателем наркологической ситуации. Несмотря на то что «мотивировки» следует отличать от истинных «мотиваций» потребления (Личко А.Е., 1991), они имеют самостоятельное значение как для профилактики аддиктивного поведения, так и для психотерапевтической работы с зависимыми.

В литературе, посвященной данному вопросу, рассматриваются преимущественно мотивировки, указанные несовершеннолетними потребителями ПАВ. По данным О.А. Чащиной и Д.С. Титова, 2012, ведущими мотивировками потребления в данном контингенте являются любопытство (38,6%), влияние друзей (26,7%) уход от трудностей (18,4%), доступность ПАВ (6,0%); другие мотивировки в совокупности составляют 10,3% указаний [7].

Интересная закономерность выявлена П.Н. Москвитиным, 2011. По его данным, частота

встречаемости мотивировки потребления обратно пропорциональна эффективности ее психотерапевтической коррекции (табл. 1).

Характерно, что практически в каждом авторском исследовании подход к классификации мотивировок в той или иной степени индивидуален. Следует отметить, что в данном случае авторский подход к выделению мотивировок является, по нашему мнению, достаточно спорным. Если трактовка атарактической и гедонистической мотивировок в целом соответствует общепринятой (Завьялов В.Ю., 1988), мотивировка «от скуки» соответствует поиску стимулов и гиперактивации поведения, а коммуникативная — субмиссивной, то выделение мотивировок псевдокультуральной и «изменения состояния сознания» вызывает вопросы.

Как указывает автор, в случае псевдокультуральной мотивировки употребление ПАВ рассматривается потребителями в качестве признака благополучия, свободы, как способствующее

Таблица 1. Частота встречаемости и эффективность коррекции мотивировок потребления ПАВ среди несовершеннолетних (по результатам исследования П.Н. Москвитина, 2011, в нашей интерпретации)

Мотивировка	Частота встречаемости, %	Частота случаев редуцирования в ходе коррекции, %
I. Высокая частота встречаемости и низкий процент случаев редуцирования:		
псевдокультуральная	40	0
атарактическая	25	17
II. Средняя частота встречаемости и средний процент случаев редуцирования:		
изменение состояния сознания	16	47
от скуки	11	31
III. Низкая частота встречаемости и высокий процент случаев редуцирования:		
гедонистическая	5	100
коммуникативная	3	100

творчеству и раскрепощенности, что характерно для определенных субкультур. По нашему мнению, эти случаи попадают в категории употребления из чувства незрелого протеста, как отражение демонстративности, и в какой-то мере данная трактовка псевдокультуральной мотивировки поглощает часть потребителей явно атарактической и субмиссивной направленности.

Не менее размыты и границы мотивировки изменения состояния сознания. В приведенном исследовании мотивировка включала достижение с помощью ПАВ чувства комфорта, бодрости, активности, получение новых ощущений, коррекцию неприятных переживаний, элементы и гедонистические, и гиперактивации, и, что совершенно непонятно, элементы атарактические [5].

Исходя из этого, в своем исследовании мы уделили значительное внимание методологическому подходу к трактовке мотивировок потребления ПАВ. После анализа соответствующей литературы и проведения ряда пилотных исследований с апробацией различных подходов к классификации мотивировок, а также анализа собственного клинического опыта, мы остановились на следующей *классификации*.

1. Гедонистическая мотивировка — употребление ПАВ с целью получения психофизиологического удовольствия.

2. Атарактическая — употребление с целью ухода от проблем.

3. Субмиссивная — употребление под прямым и косвенным воздействием микросоциального (непосредственного) окружения.

4. Протестно-демонстративная, или асоциальная, — употребление как проявление незрелого протеста (например, «назло» кому-то), желания произвести впечатление на окружающих.

5. Гиперактивации поведения (по классической терминологии В.Ю. Завьялова — поиска стимулов и гиперактивации поведения) — употребление «от скуки», когда «сложной жизненной ситуацией» оказывается ситуация бездействия, неумения занять себя. При исследованиях среди несовершеннолетних (старше 18 лет) включает в себя и употребление ПАВ как поиск новых впечатлений.

6. Традиционная, или ритуальная, — употребление под воздействием макроокружения, не являющегося непосредственным, т.е. общества в целом; соблюдение общепринятых традиций, своеобразного «ритуала» (традиций, характерных для значительной и в целом просоциальной части общества). Возможна только для легализованных ПАВ — алкоголя и табака.

7. Мотивировка экспериментирования — выделяется отдельно из мотивировки гиперактивации только при исследованиях среди несовершеннолетних.

От понятия «псевдокультуральная мотивировка» мы в нашей практике полностью отошли. По нашему мнению, во многом именно нечеткие критерии отнесения того или иного потребителя ПАВ к категории имеющих данную мотивировку в качестве ведущей послужили причиной высокого выявления ее распространенности и низкой терапевтической эффективности вмешательств, направленных на ее редуцирование, в приведенном выше исследовании П.Н. Москвитина.

Задачами настоящего исследования явились:

1) оценка динамики уровней потребления алкоголя и наркотиков среди старшеклассников и студентов вузов г. Томска;

2) оценка динамики удельного веса мотивировок потребления ПАВ среди школьников и студентов;

3) оценка психологических особенностей носителей различных мотивировок потребления ПАВ;

4) обоснование путей первичной и вторичной профилактики аддиктивного поведения среди учащейся молодежи с учетом ведущих мотивировок потребления алкоголя или наркотиков.

Материал и методы исследования

Результаты современного состояния наркологической ситуации оценены на выборках школьников 9–11 классов (n=494) и студентов (n=669), обследованных методом анонимного анкетирования в 2012 году. Сравнительный анализ проведен с данными проведенных ранее аналогичных исследований на выборках школьников 1999 года (n=649) и студентов 2002 года (n=393), сопостави-

Исследования



Рис. 1. Уровень употребления алкоголя среди старшеклассников в 1999 и 2012 гг., %

мых по показателям среднего возраста, соотношения полов и региону проживания. Оценка достоверности различий в показателях осуществлялась с использованием критерия Фишера.

Для оценки психологических особенностей носителей отдельных мотивировок потребления ПАВ применялся корреляционный анализ по Спирмену и сравнительный анализ по Манну-Уитни.

Результаты исследования

Среди старшеклассников уровень вовлеченности в употребление алкоголя оценивался как «отсутствие опыта употребления», «единичные пробы» и «многократное употребление». Результаты исследований 1999 и 2012 гг. представлены на рис. 1.

Как видно из диаграммы, среди старшеклассников достоверно возрос уровень лиц, отрицающих опыт потребления алкоголя (с 14,2% до 34,2%, $p=0,0000$). При этом также изменилась и структура старшеклассников — потребителей алкоголя в сторону увеличения удельного веса ограничившихся единичными пробами и соответственного снижения употреблявших алкоголь многократно. Удельный вес школьников, имеющих опыт потребления наркотиков, также снизился с 16,6% до 10,9%, $p=0,0031$.

Динамика распространенности употребления ПАВ среди студентов носит несколько иной ха-

рактер. Оценка уровня потребления алкоголя производилась в двух качественных категориях — «нормативное поведение» (от полной абстиненции до «ритуального» уровня употребления) и «злоупотребление» (превышение «традиционного» уровня либо по критерию частоты алкоголизаций, либо по их интенсивности, частоте достижения состояния выраженного опьянения, либо по обоим критериям). Выявлено, что за прошедшее десятилетие доля «злоупотребляющих алкоголем» студентов статистически достоверно не изменилась, составляя порядка 30% выборки. Удельный вес студентов, имеющих наркотический опыт, за это время вырос с 17% до 25,6%, ($p=0,0006$).

Динамика мотивировок употребления ПАВ оценивалась, как изменение удельного веса той или иной мотивировки в общей структуре. Тенденции динамики мотивировок потребления алкоголя среди школьников и студентов оказались аналогичными (рис. 2).

В обоих случаях мы наблюдаем статистически достоверный ($p<0,05$) рост значимости мотивировок гедонистической и гиперактивации со снижением значимости мотивировки субмиссивной и традиционной. Удельный вес мотивировок атактической и протестной, а также мотивировки экспериментирования (получения новых впечатлений) для школьников достоверно не изменились.

На рис. 3 проиллюстрирована динамика структуры мотивировок употребления наркотиков

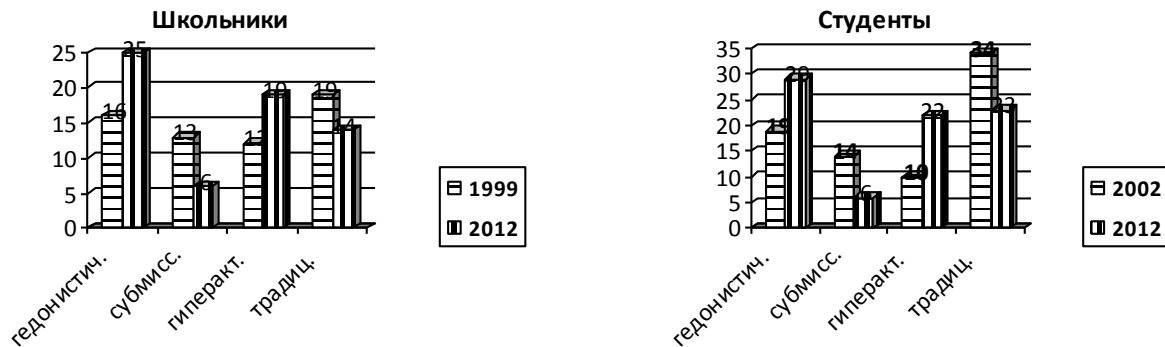


Рис. 2. Динамика структуры мотивировок потребления алкоголя, %

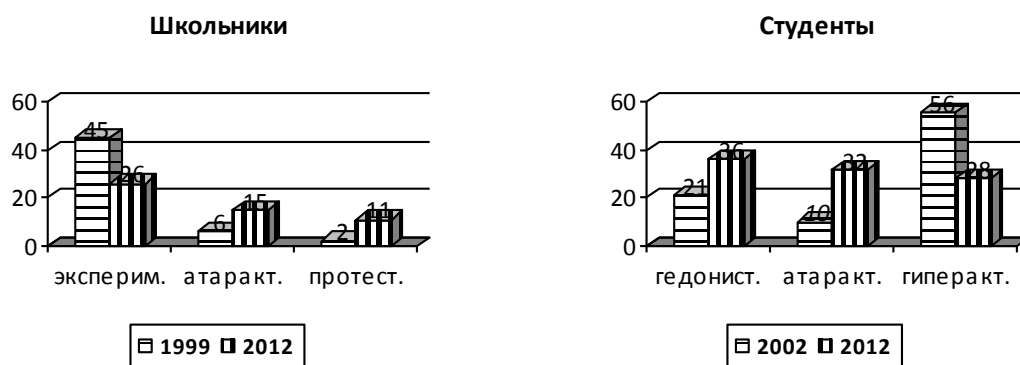


Рис. 3. Динамика структуры мотивировок потребления наркотиков, %

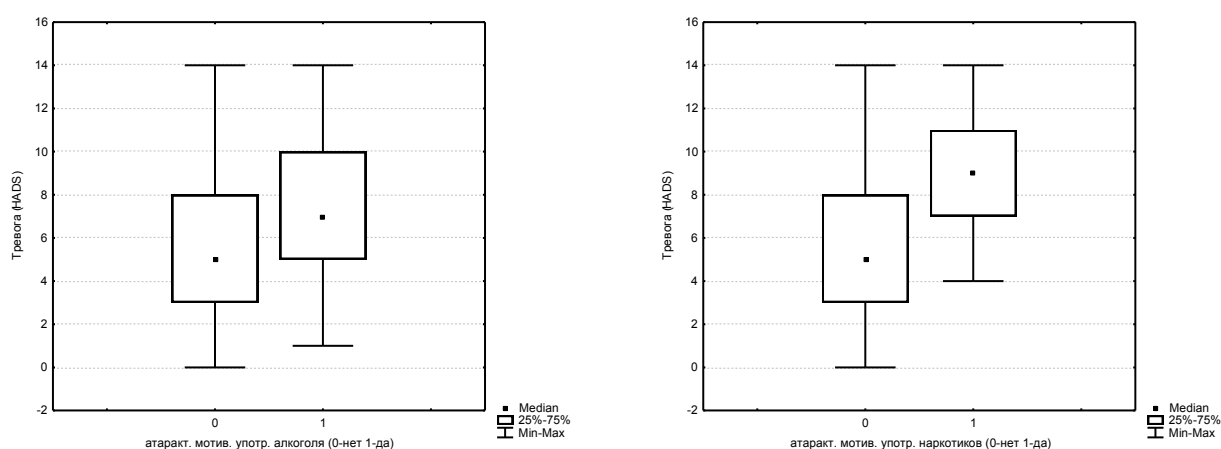


Рис. 4. Уровни тревоги (HADS) при отсутствии и наличии атарактической мотивировки употребления алкоголя и наркотиков

среди школьников и студентов, также имеющая общие тенденции (представлены только статистически достоверные различия).

Как видно из приведенных данных, и среди старшеклассников, и среди студентов — потребителей наркотиков возрастает роль атарактической мотивировки потребления. Среди школьников снижается значение мотивировки экспериментирования, получения новых впечатлений, а среди студентов — мотивировки гиперактивации (включаящей в исследованиях среди совершеннолетних и экспериментирование, употребление ПАВ «от скуки»). Также у школьников возрос удельный вес протестно-демонстративной мотивировки, у студентов — гедонистической.

На основании корреляционного и сравнительного анализа были выделены особенности каждой мотивировки — взаимосвязь с аффективной симптоматикой (тревога и депрессия, по методике HADS), когнитивными установками (методика А. Ellis), а также копингом (методика Е. Heim в нашей модификации, методика J. Amirkhan).

Уровень тревоги, определенный по методике HADS (норма 0–7 баллов, субклиническая выраженность 8–10 баллов, клиническая выраженность 11 и более баллов), достоверно повышен

у лиц, обнаруживающих атарактические мотивировки употребления ПАВ (рис. 4). В обоих случаях мотивировки обнаруживают статистически достоверные положительные корреляционные связи с показателем (атарактическая мотивировка алкоголизаций — $r_s=0,17$, наркотизаций — $r_s=0,22$).

При отсутствии данной мотивировки показатель находится в пределах нормы — 5 (3; 8) баллов, у лиц с атарактическим употреблением алкоголя возрастает до 7 (5; 10) баллов ($U=682,0$; $Z=-2,11$; $p=0,0349$), при употреблении наркотиков с атарактической мотивировкой — до 9 (7; 11) баллов ($U=222,0$; $Z=-2,97$; $p=0,0029$).

Та же мотивировка образует значимые корреляционные связи с выраженностью иррациональной когнитивной установки низкой фрустрационной толерантности, определенной по методике А. Ellis. В случае алкогольной атарактической мотивировки $r_s=0,20$, наркотической — $r_s=0,32$.

В табл. 2 представлены взаимосвязи между мотивировками употребления ПАВ и копинг-стратегиями, выявленными по методикам Е. Heim в нашей модификации [4] и J. Amirkhan.

Все мотивировки образуют статистически достоверные положительные корреляционные связи с неадаптивными и отрицательные — с адаптив-

Таблица 2. Корреляционный анализ (Spearman Rank Order Correlations, at $p < 0,05$) взаимосвязей мотивировок употребления ПАВ и копинг-стратегий (r_s)

Векторы копинга (методика Heim в нашей модификации):	гедонист. (алкоголь)	атарактич. (алкоголь)	гиперакт. (алкоголь)	традиц. (алкоголь)	атарактич. (наркотики)	гиперакт. (наркотики)
способность к оценке ситуации				0,21		
бегство в будущее						0,20
уверенность в благоприятном прогнозе		-0,22				
принятие ответственности	-0,26					
возмущение ситуаций	0,34					
субстанциионное отвлечение					0,26	
предложение поддержки	-0,20	-0,24	-0,24			
отказ от поддержки		0,28		-0,24		
разрешение проблемы (методика Amirkhan)	-0,21	-0,22	-0,33			
избегание проблемы (методика Amirkhan)			0,21			

ными стратегиями. Единственным исключением является традиционная мотивировка употребления алкоголя, обнаруживающая обратные тенденции.

Обсуждение результатов

Динамические тенденции, отражающие снижение уровня потребления ПАВ среди школьников г. Томска, при стабильном уровне потребления алкоголя и повышении уровня наркотизации среди студентов этого же региона, могут свидетельствовать либо об эффективности превентивных мероприятий в средней школе, либо о ведущей роли мигрантов, составляющих более 50 % студенческого контингента г. Томска, в общей картине наркологической ситуации в вузах.

Алкоголь постепенно утрачивает роль средства коммуникаций и источника традиционного времяпровождения, соответственно все чаще рассматриваясь лишь в качестве источника удовольствия и средства от скуки. Исходя из результатов наших прошлых исследований [1, 3], подобная тенденция может быть расценена как неблагоприятная. Традиционная мотивировка алкоголизаций, как соблюдение «питейного ритуала», характерного для просоциального общества в целом, не способствует росту злоупотребления и активизации «поискового поведения», расширению спектра потребляемых ПАВ, наркотизации. Высокий удельный вес данной мотивировки в какой-либо группе говорит, скорее, о благополучии наркологической ситуации в ней, и наоборот — динамика со снижением доли традиционной мотивировки свидетельствует о том, что отношение к ПАВ становится менее адекватным. При этом полностью противоположные характеристики имеет алкогольная мотивировка гиперактивации, свойственная и злоупотребляющим алкоголем, и имеющим наркотический опыт. Таким образом, тенденция снижения значимости мотивировки традиционной с ростом

мотивировки гиперактивации, выявленная и у студентов, и у школьников, говорит о сохраняющейся напряженности ситуации.

С учетом выявленных динамических тенденций акцент в массовых мероприятиях по профилактике злоупотребления алкоголем должен быть смещен — с мероприятий по обучению навыкам противодействия провоцирующей среде на тренинги, формирующие навыки стрессоустойчивости, неаддиктивного проведения времени и получения удовольствия. В определенной степени это подтверждается и результатами других исследований [6], выявляющих тенденцию роста удельного веса одиночного потребления ПАВ за счет пациентов с такими чертами, как неконформизм и тревожность, что предполагает снижение значимости субмиссивной и возрастание атарактической мотивации потребления.

Исчезает «ореол новизны», который был характерен в недавнем прошлом для наркотиков, и, в отличие от алкоголя, наркотики реже стали использоваться как средство от скуки. При этом и среди школьников, и среди студентов трехкратно возрастает удельный вес атарактической мотивировки наркотизаций, т.е. наркотики оказываются более «действенным» средством ухода от проблем, чем традиционный алкоголь. Соответственно, в превентивных мероприятиях основное место целесообразно отвести тренингам стресс-резистентности [2].

Основой данных тренингов является психотерапия коморбидных аффективных расстройств, выявляющихся с высокой частотой при наличии атарактической мотивировки потребления ПАВ. Осуществляется за счет коррекции иррациональных когнитивных установок, искажающих восприятие психотравмирующих ситуаций и лежащих в основе неадаптивного реагирования на них, — и нарастанием аффекта (тревоги), и попытками снизить этот аффект употреблением ПАВ. В первую очередь речь идет об установке низкой фрустрационной толерантности («я этого

не переживу!»). Лишь после коррекции когнитивных установок и нормализации эмоционального состояния можно приступать к основной составляющей тренинга — формированию адаптивного копинг-поведения.

Программа может проводиться как по общему плану (выявление и обсуждение неадаптивных стратегий с отказом от них, развитие адаптивных способов копинг-реагирования) в случае группо-

вого тренинга первичной профилактики, так и быть достаточно индивидуализированной в рамках вторичной профилактики аддикций — с учетом ведущей мотивировки потребления ПАВ и ее психологических особенностей.

При этом важным методологическим аспектом является подход к классификации мотивировок (мотиваций) употребления ПАВ, с четкими критериями выделения каждой из них.

Литература

1. Бохан Н.А., Воеводин И.В. Микросоциальные факторы риска аддиктивного поведения у студентов вузов // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2009. — № 1. — С. 37–40.
2. Бохан Н.А., Воеводин И.В. Профилактический тренинг повышения стресс-резистентности у студентов с аддиктивным поведением: методические рекомендации. — Томск. — 2012. — 40 с.
3. Воеводин И.В. Социально-психологические особенности и клиническая динамика этапов формирования опийной наркомании у подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск. — 2000. — 25 с.
4. Воеводин И.В. Изучение роли копинга в формировании предболезненных состояний у студентов: новый подход // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2011. — № 5. — С. 77–81.
5. Москвитин П.Н. Изменение аддиктивной мотивировки у детей и подростков в процессе первичной профилактики // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2011. — № 6. — С. 36–39.
6. Фролова Н.Н., Крупицкий Е.М., Ерышев О.Ф. Клинико-психологические характеристики феномена одиночного пьянства // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2009. — № 1. — С. 92–97.
7. Чащина О.А., Титов Д.С. Особенности аддиктивного поведения несовершеннолетних и молодежи Омской области (по результатам анкетирования) // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2012. — № 5. — С. 30–33.

Сведения об авторах

Воеводин Иван Валерьевич — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, доцент Национального исследовательского Томского государственного университета.

E-mail: i_voevodin@list.ru

Бохан Николай Александрович — д. м. н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, профессор Национального исследовательского Томского государственного университета.

E-mail: bna909@gmail.com

Аболонин Алексей Федорович — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

E-mail: abolonin2004@mail.ru

Белокрылов Илья Игоревич — медицинский психолог ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

E-mail: ibvk11@mail.ru

Назарова Ирина Анатольевна — младший научный сотрудник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

E-mail: ianazarova@mail.ru

Клинические проявления ПТСР у детей и их взаимосвязи с родительскими копингами

Есина О.Б.*, Кремлёва О.В.*, Макаров И.В.**

* Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург,

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

Резюме. В настоящей статье освещаются малоисследованные клинические аспекты детских посттравматических стрессовых расстройств, ассоциированных с копинг-стратегиями их родителей.

Ключевые слова: ПТСР, дети, клинические типы, степень тяжести, копинг родителей.

Clinical manifestations of PTSD in children and their relationships with parental coping

Yesina O.B.*, Kremleva O.V.*, Makarov I.V.**

* Ural State Medical University,

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

Summary. This article elucidates little explored clinical aspects of children's posttraumatic stress disorders, associated with coping strategies of their parents.

Key words: PTSD, children, clinical types, severity level, behavior strategy, parental coping.

Введение. Как было установлено ранее, факторы, связанные с детскими ответами на травматическое событие, отличаются от факторов посттравматических реакций взрослых людей [32]. Адаптивный стиль является самым мощным фактором, определяющим исходы симптомов посттравматического стресса у детей [41], а посттравматическая окружающая среда, такая как семейная поддержка и родительские реакции на стресс, могут значимо прогнозировать долгосрочный посттравматический стресс у ребенка и течение посттравматических симптомов [13, 18, 20, 30]. Недостаток родительской поддержки является важным фактором риска развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у ребенка, подвергнутого травме [42, 52], однако собственный психологический стресс родителей может помешать восстановлению ребенка от травмы или усугубляет другие факторы риска [18, 20, 50]. При ПТСР реакции детей находятся под влиянием родительских реакций на стресс как во время самого события, так и при разговорах о нем впоследствии [43].

Многие авторы подчеркивают влияние моделей родительского поведения, в частности родительских способностей и способов справляться со стрессами на различные аспекты адаптации и функционирования их детей [1, 6, 12]. Родители, однако не в полной мере понимают влияние их собственного стресса и своей роли по отношению к пострадавшим детям, что также может способствовать усугублению у последних посттравматических симптомов [8, 49]. Существует высокий риск генетической передачи тревожных расстройств, включая ПТСР, и опосредующие факторы такой передачи детям включают родительский копинг, который служит медиатором взаимосвязи родительского дистресса и детских симптомов ПТСР [19,37]. Копинг-поведение родителей является моделью для совладания со стрессом:

ребенок присваивает и воспроизводит образцы копинга, демонстрируемые в семье [4, 9, 10, 11].

Несмотря на рекомендации исследователей учитывать при изучении ПТСР у детей важную роль родительских реакций и копинг-стратегий [29, 31, 47], связи риска детского ПТСР и его клинических особенностей с родительскими копинг-стратегиями до настоящего времени остаются мало изученными. Если подобные ассоциации будут установлены, родительский копинг может рассматриваться как фактор уязвимости ребенка к ПТСР, а также как превентивная мишень у детей с риском развития ПТСР.

Цель работы: исследование связей наличия ПТСР и установление его клинических особенностей у детей с копинг-стратегиями их родителей.

Материал и методы. Клинико-психологическое исследование включало смешанную семейную выборку: родитель-ребенок с общей статистической базой для проведения корреляционного анализа ассоциаций данных клинического исследования детей и психологического исследования родителей. Общую базу исследования представляли 130 субъектов: 65 родителей (во всех случаях — один из родителей ребенка основной или контрольной группы по выбору семьи) и 65 детей. Общая выборка родитель-ребенок разделялась с целью сравнительного анализа на основную (30 родителей и 30 детей) и контрольную (35 родителей и 35 детей). Родительские группы сравнения были представлены 30 родителями основной группы (29 женщин, 1 мужчина, средний возраст — $41,5 \pm 10,71$ г.) и 35 родителями контрольной группы (30 женщин, 5 мужчин, средний возраст — $39,48 \pm 7,37$ г.).

Основная группа исследования была представлена родителями пациентов детской психиатрической службы (филиал «Детство» ГБУЗ СО СОКПБ) с верифицированным диагнозом посттравматического стрессового расстройства.

В контрольную группу были включены родители детей, посещающих образовательные учреждения г. Екатеринбурга (МБОУ СОШ № 138 и МБДОУ «Детство») без установленного психического расстройства.

Родители основной и контрольной групп были сопоставимы по полу (женщин 96,6% / 85,5% соответственно; $S_{bin}=3,25/5,95$, $p>0,05$) и по возрасту ($t=0,86$, $p>0,005$). Выборки детей основной (30 детей с верифицированным диагнозом ПТСР) и контрольной группы (35 детей без установленного диагноза ПТСР) были сопоставимы по полу (мальчиков — 56,6% / 57,1% соответственно; $S_{bin}=9,044/8,355$, $p>0,05$) и среднему возрасту ($9,866\pm 3,586$ и $9,885\pm 3,333$ соответственно; $t=0,026$, $p>0,005$). Диагноз ПТСР у ребенка устанавливался психиатром на основании соответствия клинических проявлений диагностическим критериям МКБ-10. Степень тяжести расстройства ребенка оценивалась при помощи индекса шкалы ПТСР [44], клинические варианты ПТСР определялись в соответствии с типологией А. А. Портновой [8]. Продолжительность заболевания ребенка определялась с момента возникновения симптоматики ПТСР до момента диагностирования ПТСР в настоящем исследовании.

В качестве инструмента для исследования распознавания родителями детей с ПТСР / без ПТСР эмоциональных и поведенческих проблем их детей использовалось специально разработанное полуструктурированное интервью для родителей. Интервью позволяло родителям отмечать ряд эмоциональных и поведенческих проблем ребенка на основе кратких и понятных родителям описаний, которые при последующей обра-

ботке ответов стандартизовались исследователем в виде соответствующих клинических симптомов и признаков.

Интервью содержало также пункты, касающиеся социодемографических и психосоциальных характеристик родительской семьи. Интервью заполнялось включенным в исследование родителем с помощью психиатра. Анамнестические и самоотчетные данные, полученные от родителей основной группы, учитывались при установлении диагноза ребенка. С целью исследования копинг-стратегий родителей детей с ПТСР / без ПТСР использована методика определения копингов Э. Хайма (E. Heim) [3], который заполняли родители как основной, так и контрольной группы. При подсчетах специфицировались как отдельные копинги, так и группы копингов, выделенные Э. Хаймом: когнитивные, эмоциональные, поведенческие / неадаптивные, адаптивные, относительно адаптивные. Количественная оценка групп копингов, означающих степень адаптивности, определялась как 1 выбор = один балл, в итоге распределяясь по сумме от 0 до 3 возможных баллов неадаптивного, адаптивного или относительно адаптивного копинга у каждого респондента. Статистическая обработка полученных данных проводилась путем сравнения средних величин ($M\pm m$) и вычислений коэффициента Стьюдента при условии нормальности распределения или на основании вычислений непараметрического коэффициента S_{bin} при интервальном оценивании, а также путем серии корреляционных анализов (статистический пакет Vortex 8.0.7).

Результаты и обсуждение. Клиническое исследование 30 детей основной группы позволило

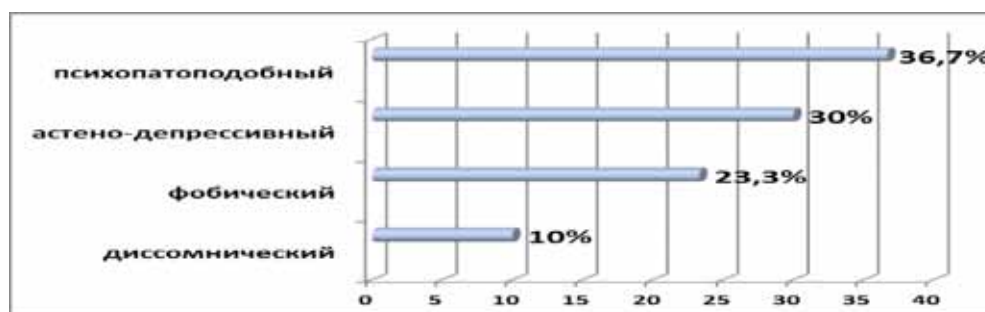


Рис. 1. Долевое распределение детей основной группы по клиническому типу ПТСР (n=30)

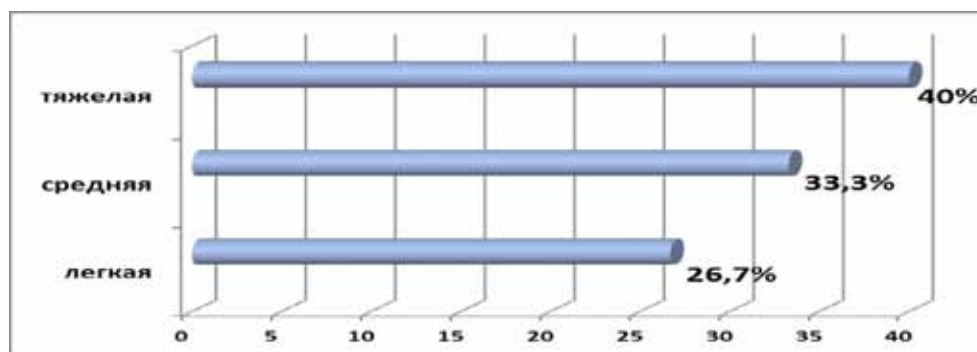


Рис. 2. Долевое распределение детей основной группы по степени тяжести ПТСР (n=30)

определить у них 4 типа ПТСР в соответствии с типологией А.А. Портновой [8]: психопатоподобный (11 детей), астено-депрессивный (9), фобический (7) и диссомнический (3). По степени тяжести на основе индекса шкалы ПТСР у детей были определены ПТСР легкой (8), средней (10) и тяжелой (12) степени. Долевое распределение детей основной группы по клиническому типу и тяжести ПТСР представлено на рис. 1 и 2. Средняя продолжительность заболевания составляла $1,924 \pm 0,802$ г. (с момента травмы).

Преобладание в основной группе детей с психопатоподобным типом ПТСР (36,7%) не имело статистической значимости ($p > 0,05$ при интервальном оценивании).

А.А. Портнова (2005) [8] приводит 4 клинических типа ПТСР у 161 ребенка и подростка с иным распределением по частоте для трех типов, чем в данной выборке, однако при интервальном оценивании разница с ее данными оказалась статистически незначимой: диссомнический тип 34,8% / 10% ($s_{\text{bin}} = 5,477/3,754$, $p > 0,05$), психопатоподобный тип 21,7% / 36,7% ($s_{\text{bin}} = 8,800/3,249$, $p > 0,05$), астенодепрессивный тип 19,9% / 30,0% ($s_{\text{bin}} = 8,367/3,147$, $p > 0,05$), фобический тип 23,6% / 23,3% ($s_{\text{bin}} = 7,718/3,346$, $p > 0,05$).

Клинически психопатоподобный тип ПТСР проявлялся в виде разнообразных нарушений норм и правил поведения, импульсивности, агрессивности, отказа от выполнения прежних обязанностей. Подобные нарушения наблюдались как внутри семьи (что встречалось чаще), так и за ее пределами. Астенодепрессивный тип ПТСР был

представлен стойким снижением настроения, повышенной утомляемостью, апатией, потерей интереса к учебе и прежде интересовавшим занятиям, снижением общей активности, повышенной потребностью ребенка в отдыхе, высказыванием различных соматических жалоб.

Дети с фобическим типом ПТСР отличались наличием страхов на фоне высокой общей тревожности. Страхи не всегда напрямую отражали психотравмирующее событие, но были, как правило, логически связаны с ним. Например, у детей, которые оказались свидетелями суицида родственников, развивались стойкие страхи перед пребыванием в одиночестве. Часто отмечался страх повторения события в той или иной форме — к примеру, дети, потерявшие родственников, часто начинали испытывать страхи по поводу здоровья своего и оставшихся в живых родственников. Эти страхи усиливались в темное время суток, в ряде случаев сопровождалась единичными расстройствами восприятия по типу иллюзий и истинных галлюцинаторных переживаний: дети рассказывали о том, что «видели» в темноте «что-то страшное», «черное чудовище» и т.д.

Страхи детей усиливались также при появлении стимулов, ассоциативно напоминающих психотравмирующую ситуацию. Диссомнический тип ПТСР детей изученной выборки характеризовался нарушениями сна в разнообразных клинических проявлениях: нарушение засыпания, частые ночные пробуждения, сокращение общей продолжительности сна, изменение его качества в сторону сокращения фаз глубокого сна, кош-

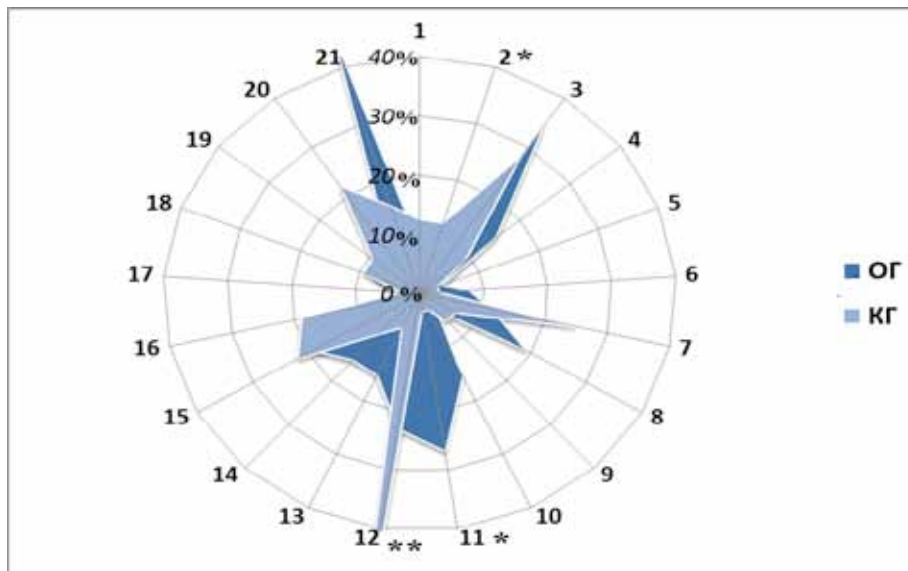


Рис. 3. Сравнение спектра используемых копингов у родителей детей с ПТСР (n=26) и без ПТСР (n=32)

Пояснения и подписи к рисунку: ОГ — основная группа, КГ — контрольная группа; 1 — диссимуляция; 2 — сохранение самообладания; 3 — проблемный анализ; 4 — относительность; 5 — религиозность; 6 — растерянность; 7 — придание смысла; 8 — установка собственной ценности; 9 — протест; 10 — эмоциональная разрядка; 11 — подавление эмоций; 12 — оптимизм; 13 — пассивная кооперация; 14 — самообвинение; 15 — отвлечение; 16 — активное избегание; 17 — компенсация; 18 — конструктивная активность; 19 — отступление; 20 — сотрудничество; 21 — обращение за помощью (копинги игнорирование, смирение, покорность, агрессивность, альтеризм не представлены на диаграмме, поскольку не выбирались респондентами обеих групп); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

марные сновидения, инверсия суточных ритмов с сонливостью днем и бессонницей в ночное время. Степени тяжести ПТСР клинически отличались степенью выраженности основных клинических проявлений ПТСР (симптомы повышенной возбудимости, избегания и навязчивого воспроизведения) и отражали степень дезадаптации в различных психических сферах ребенка (когнитивной, эмоциональной, поведенческой). Преобладание в основной группе детей с тяжелым ПТСР (40%) не имело статистической значимости ($p > 0,005$ при интервальном оценивании).

С целью исследования ассоциаций копинг-стратегий родителей с наличием ПТСР ребенка и клиническими особенностями ПТСР детей все полностью заполненные бланки опросника копинга Хейма, оказавшиеся пригодными для анализа (26 — основная группа, 32 — контроль; всего 58 документов), были загружены в электронную базу статистического пакета Vortex 8.0.7 наряду с клиническими переменными: наличие / отсутствие ПТСР у ребенка, степень тяжести ПТСР и клинический тип ПТСР. При корреляционном анализе значимых связей наличия ПТСР у ребенка с возрастом и полом детей не выявлено ($E\text{-та} = 0,040$, $r = 80,0\%$; $F = 0,042$, $r = 80,0\%$ соответственно). Родители групп сравнения не выбирали в качестве копингов такие, как игнорирование, смирение, покорность, агрессивность и альтруизм, и только родители детей без ПТСР использовали копинг сохранения самообладания. Распределение используемых группами сравнения копингов (всего 21) представлено на рис. 3.

Родители основной группы в сравнении с контролями значимо чаще выбирали копинг подавления эмоций ($p < 0,05$), но значимо реже — копинг оптимизма ($p < 0,01$) и сохранения самообладания ($p < 0,05$). Существенное преобладание в основной группе копинга обращения за помощью оказалось незначимым ($p > 0,05$). Подавление эмоций, которое у родителей детей с ПТСР отмечалось в 9 раз чаще, чем у контролей, принадлежит к группе неадаптивных эмоциональных стратегий и опи-

сывается чаще как репрессивный копинг-стиль [53]. Репрессивный копинг проявляется специфическим сочетанием тревоги и дефензивности, непреднамеренными когнитивными / эмоциональными усилиями игнорировать или отвлекать внимание от угрожающих стимулов и негативного аффективного опыта, припоминать меньше деталей стрессовых событий и забывать эти события, стремясь представить себя в более выгодном свете (контролирующим свои эмоции) [24].

Репрессоры составляют до 50% некоторых популяций [34], что не дает оснований считать данную родительскую выборку с подавлением эмоций у 1/3 респондентов специфически репрессивной. Однако, тот факт, что среди родителей, выбравших подавление эмоций, 87,5% имели детей с ПТСР, а среди выбравших иные копинги имели детей с ПТСР всего 38% (в 2,3 раза реже), подразумевает необходимость статистической проверки этой ассоциации посредством корреляционного анализа.

В работе Furnham A. и соавт. (2003) доказано, что репрессивный копинг-стиль, несмотря на его ущерб психологическому здоровью, поддерживает весьма позитивную и оптимистичную самооценку [22]. Вразрез с этими данными копинг оптимизма значимо (в 3 раза) реже выбирался именно родителями детей с ПТСР в сравнении с контрольной группой. «Пессимистичность» родителей больного ребенка психологически понятна, но при этом крайне неадаптивна, поскольку родитель, не уверенный в наличии выхода из сложной ситуации, ослабляет эмоциональные копинг-ресурсы ребенка, страдающего от посттравматического стресса. Кроме того, в недавней работе Nauta M.H. с соавт. (2012) оптимизм указан как фактор межпоколенческой передачи устойчивости к тревожным расстройствам [37]. Разница между группами сравнения касалась исключительно эмоцио-сфокусированных копингов, как неадаптивных (подавление эмоций), так и адаптивных (сохранение самообладания и оптимизм). Распределение групп копинг-стратегий

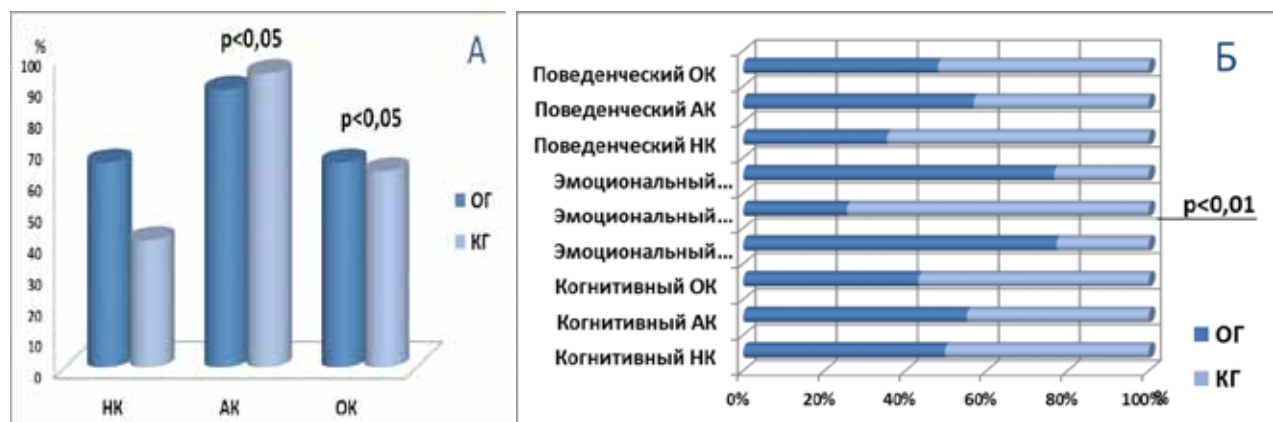


Рис. 4. Сравнение групп копинг-стратегий по Э. Хейму у родителей детей с ПТСР (n=26) и без ПТСР (n=32)

Пояснения и подписи к рисунку: ОГ — основная группа, КГ — контрольная группа; А — сравнение выборов неадаптивных (НК), адаптивных (АК) и относительно адаптивных (ОК) копинг-стратегий; Б — сравнение адаптивности в рамках поведенческих, эмоциональных и когнитивных копинг-стратегий.

по Э. Хайму у родителей детей с ПТСР и без ПТСР представлено на рис. 4.

Между основной и контрольной группами родителей не найдено значимой разницы по неадаптивным копинг-стратегиям (А на рис. 4) ($p > 0,05$), но доля адаптивных ($p < 0,05$) и относительно адаптивных стратегий ($p < 0,05$) в основной группе была значимо меньшей, чем в контрольной. Расчет количественной разницы по степени адаптивности копинг-стратегий осуществлялся на основе сравнения средних баллов групп неадаптивного / адаптивного / относительно адаптивного копинга (В на рис. 4).

Методика Э. Хайма не позволяет расчета количественной разницы между когнитивными, эмоциональными и поведенческими копинг-стратегиями в целом, поэтому удалось сопоставить группы сравнения лишь по степени адаптивности внутри поведенческих, эмоциональных и когнитивных копинг-стратегий (Б на рис. 4). Значимые различия между группами сравнения получены лишь для эмоциональных копинг-стратегий, поведенческие и когнитивные не отличались значимо ($p > 0,05$). Некоторые авторы упоминают, что наиболее эффективную копинговую модель представляют своим детям родители, использующие эмоционально-ориентированные и проблемно-ориентированные копинг-стратегии, которые способствуют эластичной адаптации ребенка, даже несмотря на экспозицию к домашнему насилию [27].

Родители детей с ПТСР значимо (в 2,9 раза) реже использовали адаптивные эмоционально-фокусированные копинг-стратегии по сравнению с родителями детей без ПТСР ($p < 0,01$), т.е., обычно справлялись со стрессами без активного возмущения и протеста по отношению к трудностям, но и без уверенности в наличии выхода из сложной ситуации.

Проблемно-ориентированные стратегии, представленные в методике Э. Хайма копингами проблемного анализа (когнитивным) и конструктивной активностью (поведенческим) ни порознь, ни в сумме не имели значимых количественных различий в основной и контрольной группах ($p > 0,05$). Ассоциации родительских копинговых моделей с риском ПТСР у детей прослежены в корреляционном анализе, где независимой переменной выступали принадлежность родителей к основной / контрольной группе, а зависимыми — типы копингов и групп копинг-стратегий родителей. Корреляционный анализ позволил обнаружить значимые позитивные связи наличия ПТСР у ребенка с родительским копингом подавления эмоций ($F = 0,343$, $p = 1,0\%$), копингом обращения за помощью ($F = 0,334$, $p = 2,0\%$) и с эмоциональным неадаптивным копингом ($F = 0,339$, $p = 1,0\%$), а также значимые негативные корреляции ПТСР у ребенка с родительским копингом оптимизма ($F = -0,485$, $p = 0,10\%$) и с эмоциональным адаптивным копингом ($F = -0,512$, $p = 0,10\%$).

Полученные результаты расходятся с недавно опубликованным исследованием копинг-strate-

гий родителей детей, страдающих онкологической патологией [48], где лишь одна из стратегий — «употребление психоактивных веществ» (по Э. Хайму — копинг компенсации) — была значимо связана с детскими симптомами посттравматического стресса (PTSS). В настоящем исследовании не удалось проследить значимых связей ПТСР ребенка с копингом компенсации ($p > 0,05$). Однако выборка родителей в исследовании Stoppelbein L. и соавт. (2013) существенно отличается от выборки настоящего исследования спецификой стрессогенной ситуации.

ПТСР детей данной выборки значимо ассоциировалось с такими неадаптивными вариантами копинговых стратегий родителей, которые характеризуются преимущественно репрессией. С механизмом репрессии традиционно связывались реакции посттравматического стресса в рамках психоаналитической теории [5]. Более современные данные об ассоциациях посттравматических стрессовых расстройств с репрессивным копинг-стилем являются противоречивыми: одни авторы подтверждают репрессивный копинг-стиль в качестве предиктора симптомов ПТСР [14, 33], другие, напротив, отмечают меньшую склонность репрессоров к развитию ПТСР [23, 39]. По-видимому, данные указанных исследований имеют ограниченное приложение для интерпретации связей репрессии родителей и детского ПТСР, поскольку не касались межпоколенной передачи риска посттравматического стрессового расстройства. В случае, когда репрессивный копинг у взрослых лиц является гибким, не принимает крайних размеров и не, существенно искажает восприятие реальности, он может быть даже адаптивным и способствовать эластичности (resilience) вслед за травматическим событием [21, 16].

Полученные в настоящем исследовании данные отчасти противоречат результатам работы Phipps S. и соавт. (2006), выявивших значимо меньший уровень посттравматического стресса у детей-репрессоров, страдающих онкологической патологией [40]. Однако в указанной работе, базировавшейся только на самоотчетах детей и родителей специфической онкологической популяции, указано также на низкую степень восприятия родителями-репрессорами уровней симптомов посттравматического стресса у своих детей, в то время как в настоящем исследовании дети имели клинически верифицированный ПТСР, а их родители демонстрировали достаточно высокий уровень выявления у своих детей симптомов ПТСР как сообщалось в более ранней публикации [2].

Как показывают данные, полученные в настоящем исследовании, родительская модель репрессивного копинга, научающая детей не демонстрировать чувства, избегать угрожающих эмоций и воспоминаний о пережитых травматических событиях, по-видимому, может препятствовать процессингу, ассимиляции и аккумуляции опыта, который необходим для интеграции и проработки травматических содержаний [27]. Возможно, следует учесть более сложные опосре-

дующие связи репрессивного копинга родителей с детским ПТСР [24], что будет учтено в последующих исследованиях посредством множественного регрессионного анализа. Выявленная при корреляционном исследовании значимая позитивная связь родительского копинга обращения за помощью с ПТСР ребенка ($p < 0,05$) свидетельствует о том, что родители больных детей способны и склонны пользоваться проблемно-ориентированной поведенческой стратегией, нацеленной на изменение среды или стрессора. Эта связь в контексте стрессогенной ситуации болезни ребенка является адаптивной, вовлекая семью в контакты с медицинской службой. При этом между репрессивным копингом и копингом обращения за помощью выявлена значимая негативная связь ($F = -0,308$, $p < 0,01$), т.е., родители, склонные подавлять чувства (репрессоры), не были склонны обращаться за помощью.

Значимая негативная связь родительского копинга оптимизма с наличием ПТСР у ребенка предполагает в первую очередь депрессивную реакцию адаптации к болезни, но при анализе семейного анамнеза родители неоднократно обнаруживали «пессимистичные» ретроспективные оценки событий и до начала заболевания ребенка. Эта находка подтверждается данными других исследователей, обнаруживших протективную роль копинга оптимизма относительно развития эмоциональных проблем у детей, в том числе депрессивной симптоматики [38], однако копинг изучался только у детей, но не у родителей. Направленность обнаруженной в нашей работе корреляционной связи также подлежит исследованию в регрессионном анализе, чтобы подтвердить или опровергнуть влияние «диспозиционального пессимизма» (по аналогии с диспозициональным оптимизмом [44]) родителя на риск ПТСР ребенка. Корреляционная связь между копингом оптимизма и репрессивным копингом была значимой и негативной ($F = -0,400$, $p < 0,015$), то есть, оптимизм ассоциировался со снижением склонности к подавлению эмоций. Обнаруженная интеркорреляция расходится с указанием на перекрытие между конструктами репрессивного копинг-стиля и оптимизма, поскольку репрессоры сообщали о более высоких уровнях оптимизма [39].

Полученные здесь данные убеждают, что копинг оптимизма, определенный по методике Э. Хайма, является, скорее, не личностной чертой, а эмоциональным состоянием. Таким образом, тенденция родителей детей с ПТСР к неиспользованию копинга оптимизма, скорее, отражает их депрессивную реакцию на заболевание ребенка. В таком случае вполне закономерно, что «неоптимистичные» родители значимо чаще выбирали копинг обращения за помощью ($F = -0,341$, $p < 0,01$). В целом данные корреляционного анализа указывают преимущественно на ассоциации неадаптивной эмоциональной регуляции родителей с наличием ПТСР у ребенка: из 5 значимых корреляций четыре связывали неадаптивные эмоцио-сфокусированные копинг-стратегии родителей с ПТСР де-

тей. Полученные данные подтверждаются результатами исследования Simpson D. с соавт. (2012), в котором копинг-дефициты и неадаптивное поведение родителей выделены в качестве факторов, способствующих тревоге у молодежи [46].

Вероятно, перераспределение эмоцио-регулирующих механизмов в настоящих родительских выборках от сознательно контролируемых (суппрессия у здорового контроля) к менее сознательно контролируемым (репрессия у родителей детей с ПТСР), свидетельствует о большей чувствительности последних к негативным эмоциям, с вынужденным переходом к «автоматическому» контролю над ними [51]. В результате можно предполагать, что репрессия родителей детей с ПТСР является, скорее, личностной чертой, а не просто реакцией на текущий стресс, на что ранее указывал Myers L.V. (2000) [34].

Родители основной группы чаще предлагали своим детям в качестве копинговой модели неадаптивные эмоцио-сфокусированные стратегии, так как значимо реже использовали адаптивные. Этот факт настораживает в отношении развития у детей таких родителей уязвимости к развитию ПТСР после эмоциональных травм, поскольку лишь позитивные (адаптивные) копинг-стратегии родителей, согласно исследованию Сох С.М. и соавт. (2010) были ассоциированы с лучшим восстановлением детей после травмы, помогая сделать чувства детей понятными, нормальными и вселить в детей уверенность, что все будет хорошо [17]. Дополнительные указания на направленность полученных корреляций можно получить при исследовании ассоциаций родительских копингов с клиническими особенностями болезни ребенка. С этой целью в последующих корреляционных анализах в качестве независимых переменных использованы клинические типы детского ПТСР.

Клинические типы ПТСР не обнаружили значимых корреляций с возрастом ребенка за исключением изолированной позитивной связи астено-депрессивного варианта с более высоким средним возрастом ребенка ($E\text{-та} = 0,449$, $p = 2,0\%$). Не найдено значимых связей типа ПТСР с полом ребенка (V Крамера = 0,329, $p = 50,0\%$), с продолжительностью расстройства ($E\text{-та} = 0,293$, $p = 70,0\%$) и степенью его тяжести (V Крамера = 0,357, $p = 50,0\%$).

Значимые корреляционные связи родительских копингов выявлены лишь с одним клиническим типом ПТСР ребенка — диссомническим: негативные связи адаптивного копинга (в том числе его средних баллов) ($F = -0,623$, $p = 1,0\%$; $E\text{-та} = -0,530$, $p = 0,5\%$ соответственно) и позитивные связи с когнитивным неадаптивным копингом ($F = 0,513$, $p = 1,0\%$). Стойкая диссомния у детей — свидетельство того, что патологическая диссоциация разрушила большее число поведенческих и психологических защит, и проявления возбуждения становятся более регрессивными — нарушениями автономной регуляции. Возможно, именно беспомощность и пассивность родителя при стрессогенных ситуациях является допол-

нительным фрустрирующим и дезорганизующим фактором для ребенка [15].

Заключение. Способность родителей эффективно справляться со стрессом неблагоприятных жизненных событий значимо влияет на уязвимость ребенка к развитию ПТСР. Особую роль в процессе межпоколенной передачи этого риска играют неадаптивные копинги родителей, особенно, связанные с эмоциональной регуляцией. Риск ПТСР у ребенка возрастает при использовании родителями детей в качестве копинга подавления эмоций. Родители детей с ПТСР находили полезным поиск поддержки, что способствовало обращению за медицинской помощью, однако репрессивный копинг-стиль препятствовал своевременному получению помощи родителями. В качестве дополнительного фактора,

существенно ослабляющего адаптивные возможности ребенка при травматическом стрессе и затрудняющего его последующее выздоровление от ПТСР, является неиспользование его родителями копинга оптимизма.

У детей родителей, склонных к когнитивной недооценке неприятностей или к отказам от преодоления трудностей, к пассивности из-за неверия в собственные ресурсы, значимо чаще диагностировался диссомнический вариант ПТСР. Установление значимой зависимости риска детей к развитию этого расстройства после травматического стресса мотивирует профилактическое вмешательство, адресованное родительской аудитории и направленное на развитие у родителей адаптивных копингов и эффективную передачу этих факторов эластичности своим детям.

Литература

1. Вассерман Л.И., Горьковая И.А., Ромицына Е.Е. Родители глазами подростка. — СПб.: Речь, 2004. — 256 с.
2. Есина О.Б. Факторы своевременной диагностики посттравматического стрессового расстройства у детей и подростков // Стресс, депрессивные расстройства и суицидальное поведение / Сибирский медицинский университет (Томск), Российское общество психиатров (М.), Международная академия интегративной антропологии (Винница). Конференция психиатров (26–28 апреля 2011 г.; Томск) // Под науч. ред. Н. А. Корнетова; редкол.: Н. А. Корнетов [и др.]; рец. Б. Д. Цыганков. — Томск: Иван Федоров. — 2011. — С. 304.
3. Карвасарский Б.Д. Методика исследования копинг-поведения у больных неврозами (в связи с задачами оценки эффективности психотерапии) / Авт.-сост.: Б.Д. Карвасарский, В.А. Абабков, А.В. Васильева, Г.Л. Исурина, Т.А. Каравалева, Р.К. Назыров, Е.И. Чехлатый. — СПб. — 2005. — С. 3–8.
4. Куфтык Е.В., Сизова М.А. Развитие семейного совладания и функциональности семьи: монография. — Кострома: КГУ им. Н.А. Некрасова. — 2009. — 120 с.
5. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика: понимание структуры личности в клиническом процессе // Пер. с англ. — М.: Независимая фирма Класс. — 2010. — 476 с.
6. Попов Ю.В., Бруг А.В. Аддиктивное суицидальное поведение подростков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2005. — №1. — С. 24–26.
7. Портнова А.А. Психические расстройства у детей и подростков при чрезвычайных ситуациях: Автореф. дисс. на соиск. ученой степ. докт. мед. наук. — М.: Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии Росздрава. — 2007. — 46 с.
8. Портнова А.А. Типология посттравматического стрессового расстройства у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Вып. 12. — С. 9.
9. Сапоровская М.В. Родители и дети: развитие совладающего поведения в семье. Психология совладающего поведения / Под ред. Т.Л. Крюковой, Е.А. Сергиенко. — Москва: ИП РАН. — 2008. — С. 347–365.
10. Сапоровская М.В. Теория и практика исследования межпоколенной связи в семейном контексте [Электронный ресурс] // Психологические исследования: электрон. науч. журн. — 2010. — N 1(9). URL: <http://psystudy.ru>
11. Сизова М.А. Сохранность межпоколенных отношений и совладание с трудной жизненной ситуацией // Журнал практического психолога. — 2010. — № 2. — С. 156–165.
12. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкий В. Психология и психотерапия семьи. — 4-е изд., перераб. и доп. — СПб: Питер. — 2009. — 672 с.
13. Alisic E., Jongmans M.J., van Wesel F., Kleber R.J. Building child trauma theory from longitudinal studies: A meta-analysis // Clinical Psychology Review. — 2011. — Vol. 31(5). — P. 736–747.
14. Auxéméry Y. Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context.[Article in French] // Encephale. — 2012. — Vol.38. — P. 373–80;
15. Browne A., Finkelhor D. Impact of Child Abuse: A review of the research // Psychol Bull. — 1986. — Vol.99. — P.66–77.
16. Coifman K.G., Bonanno G.A., Ray R.D., Gross J.J. Does Repressive Coping Promote Resilience? Affective–Autonomic Response Discrepancy During Bereavement // Journal of Personality and Social Psychology. — 2007. — Vol. 92, No. 4. — P. 745–758.
17. Cox C.M., Kenardy J.A., Hendrikz J.K. A Randomized Controlled Trial of a Web-Based Early Intervention for Children and their Parents Following Unintentional Injury // Journal of Pediatric Psychology. — 2010. — Vol.35. — P.581–592.
18. Daviss W.B., Mooney D., Racusin R., Ford J.D., Fleischer A., McHugo G.J. Predicting posttraumatic stress after hospitalization for pediatric injury // Journal of the American Academy of Child and

- Adolescent Psychiatry. — 2000. — Vol. 39. — P. 576–583.
19. Deblinger E., Steer R., Lippmann J. Maternal factors associated with sexually abused children's psychosocial adjustment // *Child Maltreatment*. — 1999. — Vol. 4. — P. 13–20.
 20. De Vries A., Kassam-Adams N., Cnaan A., Sherman-Slate E., Gallagher P.R., Winston F.K. Looking beyond the physical injury: Posttraumatic stress disorder in children and parents after pediatric traffic injury // *Pediatrics*. — 1999. — Vol. 104. — P. 1293–1299.
 21. Erdelyi M.H. Repression, reconstruction and defense: history and integration of the psychoanalytic experimental frameworks. In: Singer J.L., editor *Repression and dissociation: implications for personality theory, psychopathology, and health*. Chicago: The University of Chicago Press; 1990. p. 1–31.
 22. Furnham A., Petrides K.V., Sistierson G., Baluch B. Repressive coping style and positive self-presentation // *Br J Health Psychol*. — 2003. — Vol.8 (Pt 2). — P. 223–49.
 23. Ginzburg K., Solomon Z., Bleich A. Repressive Coping Style, Acute Stress Disorder, and Posttraumatic Stress Disorder After Myocardial Infarction // *Psychosomatic Medicine*. — 2002. — Vol. 64. — P. 748–757
 24. Halberstadt A.G., Eaton K.L. A meta-analysis of family emotional expressiveness and children's emotion expressiveness and understanding // *Marriage & Family Review*. — 2002. — Vol.34. — P. 35–62
 25. Hock M., Krohne H.W. Coping with threat and memory for ambiguous information: Testing the repressive discontinuity hypothesis // *Emotion*. — 2004. — Vol.4. — P. 65–86.
 26. Horowitz M.J. *Stress response syndromes*. — New Jersey: Jason Aronson, 1986.- P. 3–41.
 27. Howell K.H. Resilience and psychopathology in children exposed to family violence // *Aggression and Violent Behavior*. — 2011. — Vol. 16. — P. 562–569.
 28. Landolt M.A., Vollrath V., Ribi K., Gnehm H.E., Sennhauser F.H. Incidence and associations of parental and child posttraumatic stress symptoms in pediatric patients // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. — 2003. — Vol. 44. — P. 1199–1207.
 29. McFarlane A.C. Family functioning and overprotection following a natural disaster: the longitudinal effects of post-traumatic morbidity // *Aust N Z J Psychiatry*. — 1987. — Vol. 21. — P. 210–218.
 30. Meiser-Stedman R. Towards a cognitive-behavioral model of PTSD in children and adolescents // *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2002. — Vol.5. — P. 217–32.
 31. Meiser-Stedman R., Yule W., Dalgleish T., Smith P., Glucksman E. The role of the family in child and adolescent posttraumatic stress following attendance at an emergency department // *J Pediatr Psychol*. — 2006. — Vol. 31. — P. 397–402.
 32. Mental Health commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. — The Royal College of Psychiatrists & The British Psychological Society. — 2005. — P. 23.
 33. Murphy S.A., Johnson C., Lohan J. The effectiveness of coping resources and strategies used by bereaved parents 1 and 5 years after the violent deaths of their children // *Omega-Journal of Death and Dying*. — 2003. — Vol. 47. — P.25–44.
 34. Myers L.B. Identifying repressors: A methodological issue for health psychology // *Psychology and Health*. — 2000. — Vol. 15. — P. 205–214.
 35. Myers L.B., Vetere A., Derakshan N. Are suppression and repressive coping related? // *Personality and Individual Differences*. — 2004. — Vol. 36. — P. 1009–1013.
 36. Myers L.B. The importance of the repressive coping style: findings from 30 years of research // *Anxiety, Stress & Coping: An International Journal*. — 2010. — Vol.23. — P.3–17
 37. Nauta M.H., Festen H., Reichart C.G., Nolen W.A., Stant A.D., Bockting C.L.H., van der Wee N.J.A., Beekman A., Doreleijers T.A.H., Hartman C.A., de Jong P.J., de Vries S.O. Preventing mood and anxiety disorders in youth: a multi-centre RCT in the high risk offspring of depressed and anxious patients // *BMC Psychiatry*. — 2012. — Vol. 12. — P. 31.
 38. Patton G.C., Tollit M.M., Romaniuk H., Spence H.S., Sheffield J., Sawyer M.G. A prospective study of the effects of optimism on adolescent health risks // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 127. — P. 308–316.
 39. Phipps S. Adaptive Style in Children with Cancer: Implications for a Positive Psychology Approach // *Journal of Pediatric Psychology*. — 2007. — Vol. 32. — P. 1055–1066.
 40. Phipps S., Larson S., Long A., Rai S.N. Adaptive style and symptoms of posttraumatic stress in children with cancer and their parents // *J Pediatr Psychol*. — 2006. — Vol.31. — P. 298–309.
 41. Phipps S., Long A., Hudson M., Rai S.N. Symptoms of post-traumatic stress in children with cancer and their parents: Effects of informant and time from diagnosis // *Pediatric Blood and Cancer*. — 1995. — Vol. 45. — P. 952–959.
 42. Pine D.S., Cohen J.A. Trauma in children and adolescents: risk and treatment of psychiatric sequelae // *Biol Psychiatry*. — 2002. — Vol.51. — P.519–531.
 43. National Collaborating Centre for Mental Health (UK) *Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care*. NICE Clinical Guidelines, No. 26. — Gaskell (Royal College of Psychiatrists). — 2005. — 167 p.
 44. Pynoos R.S., *Issues in the treatment of posttraumatic stress in children and adolescents*. In: J.P.Wilson, B.Raphael (eds) *International handbook of traumatic stress syndromes*. — New York: Plenum Press. — 1993. — P. 535–549.
 45. Scheier M.F., Carver C.S. Optimism, coping, and health: Assessment and implications of generalized outcome expectancies // *Health Psychology*. — 1985. — Vol.4. — P. 219–247.
 46. Simpson D., Suarez L., Connolly S. Treatment and outcomes for anxiety disorders among children and adolescents: a review of coping strategies and

- parental behaviors // *Curr Psychiatry Rep* — Apr 2012. — Vol.14/ — P. 87–95.
47. Smith P., Perrin S., Yule W., Rabe-Hesketh S. War exposure and maternal reactions in the psychological adjustment of children from Bosnia-Herzegovina // *J Child Psychol Psychiatry*. — 2001. — Vol.42. — P. 395–404.
48. Stoppelbein L., Greening L., Wells H. Parental coping and posttraumatic stress symptoms among pediatric cancer populations: tests of competing models // *Psychooncology*. — 2013. — Vol. 22. — P. 2815–22.
49. *Stress in America Findings. The American Psychological Association's Stress in America 2010 report. Released November 9, 2010. Mind/Body Health: For a Healthy Mind and Body, Talk to a Psychologist*. — 64 p.
50. Sturms L., van der Sluis C.K., Stewart R.E., Groot-hoff J.W., ten Duis H.J., Eisma W.H. A prospective study on paediatric traffic injuries: Health-related quality of life and post-traumatic stress // *Clinical Rehabilitation*. — 2005. — Vol.19. — P. 312–322.
51. Szentagotai A. Irrational beliefs, thought suppression and distress — A mediation analysis // *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*. — 2006. — Vol. 6. — P. 119–127.
52. Udwin O., Boyle S., Yule W., Bolton D., O'Ryan D. Risk factors for long-term psychological effects of a disaster experienced in adolescence: Predictors of posttraumatic stress disorder // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. — 2000. — Vol. 1. — P. 969–979.
53. Weinberger D.A. The construct validity of repressive coping style. In: Singer J.L., editor. *Repression and dissociation: implications for personality theory, psychopathology, and health*. Chicago: The University of Chicago Press. — 1990. — P. 337–386.

Сведения об авторах

Есина Ольга Борисовна — аспирант кафедры психиатрии ФПК и ПП УГМУ. E-mail: yesinao@mail.ru

Кремлёва Ольга Владимировна — зав. кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ФПК и ПП УГМУ, д.м.н., профессор. E-mail: kremleva_olga@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович — д.м.н., руководитель отделения детской психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, главный детский специалист-психиатр Минздрава в СЗФО. E-mail: ppsy@list.ru

Защитное поведение больных с обсессивно-фобическими расстройствами

Крылов В.И., Бутылин Д.Ю.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Поведение избегания и контролирующее поведение — основные формы прямой защиты больных с обсессивным невротическим развитием личности. Символическая защита при обсессивном развитии представлена abortивными квази-ритуалами. Для больных шизотипическим расстройством в равной мере характерна как прямая, так и символическая защита. Защитные ритуалы при шизотипическом расстройстве отличаются нелепым, вычурным содержанием, жестко детерминированной сложной структурой. Проявлением прогредиентности болезни является утрата ритуалом обязательных признаков с трансформацией в нарушения более тяжелых регистров — психические автоматизмы и кататонические стереотипии.

Ключевые слова: навязчивости, прямая защита, символическая защита, ритуалы, квази-ритуалы.

The Defensive Behavior in the Patients with Obsessive-Phobic Disorders

Krylov V.I., Butylin D.J.

The First St.Petersburg Pavlov State Medical University.

Summary. Avoidance behavior and control behavior are the basic forms of a direct defense of the patients with obsessive neurotic personality disorders. A nominal defense accompanying a developing obsession is presented by abortive quasi-rituals. Both the direct and symbolic defenses are equally specific for the patients with a schizotypal disorder. Defensive rituals accompanying the schizotypal disorder are characterized by the absurd pretentious nature and the hard determined complex structure. The disease aggravation is manifested by the ritual losing its obligatory signs alongside with the transformation into severer disorders that are psychic automatisms and catatonic stereotypes.

Keywords: obsessions, direct defensive, nominal defensive, rituals, quasi-rituals.

Введение

Психические заболевания с преобладанием в клинической картине обсессивно-фобической симптоматики являются достаточно распространенными и в то же время резистентными к терапии формами психической патологии. Значительная часть больных, с навязчивыми расстройствами в течение длительного времени остается вне поля зрения психиатров и не получает адекватного лечения. Изучение клинко-психопатологических особенностей, разработка критериев дифференциальной диагностики заболеваний с обсессивно-фобической симптоматикой остаются важной проблемой современной клинической психиатрии.

Особое положение в ряду обсессивно-фобических расстройств занимают политематические навязчивости, одновременно соответствующие диагностическим критериям нескольких рубрик МКБ-10. В задачи исследования входило изучение клинко-психопатологических особенностей, диагностического значения защитного поведения при множественных политематичных навязчивых нарушениях в зависимости от нозологической принадлежности состояния.

Под защитным поведением принято понимать осознаваемые действия больных, направленные на уменьшение эмоционального напряжения, связанного с актуализацией навязчивостей. Традиционно выделяют прямую и символическую защиту.

Существуют две основные формы прямой защиты: поведение избегания и контролирующее поведение. При поведении избегания больной старается предотвратить столкновение со стимулом, вызывающим актуализацию навязчивостей, вектор тревоги направлен в будущее — «тревога вперед». При контролирующем поведении защита сводится к выполнению больным постоянных проверок и перепроверок совершенных действий — «тревога назад».

Символическая защита в отличие от прямой защиты не избавляет больного от непосредственного контакта с ситуациями и стимулами, вызывающими актуализацию навязчивой симптоматики. Логическая связь между содержанием навязчивости и защитными действиями отсутствует. Ритуальное поведение всегда имеет неповторимый индивидуальный характер, понятный только самому больному.

Разночтения в понимании содержания и объема термина «ритуал» сохраняются до настоящего времени. В литературе существует, по меньшей мере, два основных подхода к толкованию термина «ритуал». Широкий подход к толкованию термина предусматривает отнесение к ритуалам любых однотипных, повторяющихся действий при навязчивых нарушениях, направленных на уменьшение эмоционального напряжения [10, 11, 14]. Узкий подход к толкованию термина предполагает рассмотрение в качестве ритуала только

защитных действий символического характера [4, 13]. По определению А.В. Снежневского ритуал представляет собой «защитные действия и движения <...> имеющие значение заклинания и защиты <...> для предупреждения мнимого несчастья и преодоления навязчивых сомнений» [13]. Представляет интерес определение ритуала как иррациональных, то есть не соответствующих логическим понятиям и суждениям, не доступных пониманию разумом защитных действий [3].

Психопатологическая квалификация защитных действий символического характера в качестве навязчивого ритуала в данном исследовании основывалась на совокупности клинико-психопатологических признаков. К числу общих облигатных признаков навязчивости были отнесены: 1) непроизвольность возникновения, 2) непреодолимый (неотвязный) характер, 3) чуждость сознанию и личности, 4) наличие критического отношения [6]. Частными облигатными признаками ритуала, как особой формы навязчивости считались: 1) вторичный характер (производность по отношению к первичной навязчивости), 2) защитная функция, 3) строго индивидуальный характер [7].

Материалы и методы исследования

Настоящая публикация основывается на результатах обследования 75 больных (36 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 18 до 64 лет. Средний возраст обследованных составил $28,7 \pm 8,5$ года.

Основные методы исследования: клинико-психопатологический и клинико-катамнестический метод (срок наблюдения до 3 лет). Для количественной оценки выраженности нарушений использовалась обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Yale-Brown obsessive-compulsive scale — Y-BOCS) и стандартизированная шкала общей оценки функционирования (Global Assessment of Function — GAF).

В зависимости от содержания навязчивых нарушений больные были разделены на две группы. Первую группу составили 33 больных с контрастными навязчивостями. В эту группу вошли больные с навязчивыми опасениями возможного совершения и навязчивыми сомнениями в отношении якобы уже совершенных действий агрессивного и криминального характера. Содержание контрастных навязчивостей определялось страхом потери контроля над своими действиями.

Во вторую группу вошли 42 больных с навязчивостями экстракорпоральной угрозы. Эту группу составили больные с навязчивыми переживаниями, связанными с возможностью проникновения в организм болезнетворных патогенных агентов — вирусов, бактерий, гельминтов, телесных выделений (навязчивости заражения и загрязнения).

Особенности защитных действий больных первой и второй групп определялись направленностью вектора тревоги. Защитное поведение больных с навязчивостями экстракорпоральной угрозы было направлено на предотвращение и устранение проникновения в организм микробов

и токсических агентов. В случае проспективной направленности тревоги (фобии загрязнения и заражения) поведение избегания предполагало предотвращение возможного контакта с «загрязненными объектами» — избегание тактильных контактов, ношение защитной одежды, дезинфекцию. При ретроспективной направленности тревоги защитные действия, направленные на проверку и перепроверку стерильности, были представлены смыванием с одежды и тела потенциально опасных и ядовитых веществ и микроорганизмов.

Во второй группе при проспективной направленности тревоги (контрастные фобии) защитное поведение было направлено на избегание объектов и ситуаций, увеличивающих вероятность реализации агрессивных действий. Больные с контрастными навязчивостями агрессивного содержания исключали из обихода колющие и режущие предметы — ножи, вилки, ножицы. При навязчивых страхах с аутоагрессивным содержанием больные старались не оставаться одни, при фобиях с гетероагрессивной направленностью — напротив, стремились не выходить из дома, избегали людных мест. При ретроспективной направленности тревоги (контрастные обсессии) защитное поведение имело форму повторных проверок. Повторные проверочные действия должны были убедить больного в беспочвенности и необоснованности навязчивых сомнений в отношении, возможно, уже совершенных действий агрессивного и криминального характера.

При нозологической квалификации состояния диагноз обсессивного невротического развития личности был установлен в 34 наблюдениях, в 41 случае диагностирована вялотекущая шизофрения с преобладанием в клинической картине навязчивых нарушений. Невротическое развитие личности диагностировалось при длительности заболевания более двух лет с саморазвитием и амальгамированием симптоматики, т.е. слиянием невротических нарушений и патохарактерологических проявлений. Основными отличиями невротического развития личности от расстройств личности (психопатий) принято считать парциальность личностных изменений, которые осознаются больным, как чуждые и болезненные [8].

В литературе до настоящего времени отсутствует единое мнение в вопросе о нозологической квалификации ритуалов. Сторонники первой точки зрения считают, что наличие ритуалов в клинической картине навязчивых состояний свидетельствует в пользу диагноза шизофрении [11, 12]. Ритуал рассматривается как феномен символической защиты, в основе которого лежит извращение защитно-оборонительных реакций.

Сторонники противоположной точки зрения, отмечая, что для психогений более характерна прямая защита, «адекватная сигнальному значению травмирующего раздражителя», допускают возможность формирования ритуалов при длительном сохранении навязчивых нарушений [1, 8, 9]. При невротическом развитии личности навяз-

чивый синдром имеет более сложную структуру, чем при невротических реакциях и состояниях. В структуре «большого невротического синдрома» наряду с фобиями, обсессиями, компульсиями, сниженным настроением, астенией могут входить защитные ритуалы [8].

Компромиссную позицию занимает Б.Д. Карвасарский, отмечая, что для больных с неврозами более характерна прямая защита в виде поведения избегания и контролирующего поведения. В то же время подчеркивая, что в случаях тяжелых форм неврозов навязчивые движения и действия «входят в сложную структуру синдрома и выступают в качестве ритуалов» [5]. Более того, в предлагаемой автором типологии навязчивых страхов выделяется группа «обсессивно-компульсивных фобий, при которых, как правило, наблюдаются ритуалы различной степени интенсивности и сложности. В эту группу автор относит навязчивости заражения и загрязнения и контрастные навязчивости. При других видах невротических фобий ритуалы встречаются значительно реже.

При расстройствах личности защитные действия могут иметь характер как прямой, так и символической защиты. Н.М. Асатиани описывает «приближающиеся к ритуалам оборонительные реакции символического характера» у лиц ананкастного склада [1].

Результаты исследования

С учетом нозологической квалификации состояния установлено, что символическая защита отмечалась чаще в группе больных с шизофренией в сравнении с группой больных с невротическим развитием личности (табл. 1).

Защитное поведение больных шизофренией практически не зависело от содержания навязчивых переживаний. Ритуалы, как правило, имели вычурный, нелепый характер. Защитную функцию выполняли причудливые движения туловищем и конечностями, прикосновения и манипуляции с предметами определенного цвета и формы, завязывание и развязывание шнурков на ботинках, наполнение и слив воды в ванной. В случае ментальных ритуалов охранительное значение имело проговаривание защитных заклинаний, мысленное произнесение выученных текстов с сохранением всех знаков препинания.

Структурно сложные ритуалы достоверно чаще наблюдались у больных шизофренией. У большей части больных вялотекущей шизофренией защитное поведение включало одновременное выполнение защитных движений или действий (моторный ритуал) и произнесение защитных слов или фраз (ментальный ритуал). Больные не только выполняли определенную последовательность движений, но и при этом мысленно проговаривали защитные фразы. Защитные действия больных с обсессивным развитием имели абортивный, незавершенный характер. В литературе абортивные ритуалы обозначаются терминами квази-ритуа-

лы [2], «приближающиеся к ритуалам оборонительные реакции символического характера» [1], «простые символические действия» [3].

В отличие от ритуалов больных шизофренией защитные действия больных с невротическими развитиями не имели строго индивидуального, неповторимого характера. Абортивные ритуалы основывались на традиционных, существующих в массовом сознании представлениях о магическом значении определенных чисел и их сочетаний, знаков, действий (перевернутый крест — знак сатаны, три семерки — число дьявола, тринадцать — несчастливое число). Наиболее часто символические защитные действия имели форму загадывания на удачу: «если выпадет счастливое число, то все будет хорошо». Эмоциональное напряжение, вызванное актуализацией навязчивости, уменьшалось благодаря выполнению движений или произнесению слов, соответствующих или кратных «счастливному числу».

Второй особенностью абортивных ритуалов являлось отсутствие четкой детерминированности и стереотипности защитного поведения. Ритуальные действия не имели постоянной жесткой конструкции. Характер и объем выполняемых действий и проговариваемых фраз варьировал в зависимости от ситуации. Побуждение к исполнению ритуала не имело императивного характера. При необходимости больные могли воздержаться от выполнения защитных действий.

Для больных шизофренией условием действенности защитных мер являлся не только характер выполняемых действий и произносимых фраз, но и их последовательность и количество. Защитные действия выполнялись строго определенной количественно раз и в строго определенной последовательности. Любое отклонение в реализации защитных действий требовало их повторного исполнения. Соблюдение всего набора (характер, количество, последовательность) требований являлось неперенным условием действенности ритуала у 29 (70,73%) больных шизофренией. При невротических развитиях личности защитное поведение характеризовалось большей вариативностью. Необходимость исполнения защитных действий с учетом их характера, количества и последовательности отмечена только в отдельных наблюдениях. Более того, у значительной части больных шизофренией исполнение ритуала было привязано к определенному, особому месту в пространстве. Ритуалы всегда исполнялись только в определенном месте — ванной комнате, коридоре, на балконе (см. табл. 1).

Защитное поведение пациентов с обсессивно-фобической симптоматикой, как правило, сопровождается субъективным эмоциональным дискомфортом. Необходимость выполнения защитных действий вызывает эмоциональную реакцию досады из-за невозможности справиться с навязчивыми переживаниями.

Мучительный характер навязчивых действий для самих больных дополняется эмоциональной тягостностью, когда их действия становятся

Таблица 1

Признаки защитного поведения	Невротическое развитие личности	Вялотекущая шизофрения	Достоверность различий (p)
Форма защитного поведения			
Прямая защита	21 (61,76 %)	4 (9,76 %)	p≤0,05
Символическая защита	13 (38,24 %)	37 (90,24 %)	p≤0,05
Характер ритуала			
Моторные ритуалы	16 (47,06 %)	4 (9,76 %)	p≤0,05
Идеаторные ритуалы	12 (35,29 %)	7 (17,07 %)	p≤0,05
Структурная сложность ритуала			
Простые ритуалы	28 (82,35 %)	11 (16,83 %)	(p≤0,05)
Сложные ритуалы	6 (17,65 %)	30 (73,17 %)	(p≤0,05)
Характер ритуального поведения			
Определенность количества выполненных действий и произнесенных фраз	6 (18 %)	30 (73 %)	(p≤0,05)
Определенность последовательности выполненных действий и произнесенных фраз	7 (21 %)	34 (83 %)	(p≤0,05)
Определенность места для выполнения ритуала	6 (21 %)	35 (83 %)	(p≤0,05)
Эмоциональная реакция на необходимость выполнения ритуала			
Сохранена	30 (88,24 %)	13 (31,71 %)	(p≤0,05)
Отсутствует	4 (11,76 %)	28 (68,29 %)	(p≤0,05)
Вовлечение в ритуальные действия окружающих			
Да	0	8 (19,51 %)	-
Нет	34 (100,00 %)	33 (80,49 %)	-

объектом внимания окружающих. В таком случае пациенты стараются избегать выполнения защитных действий на виду у окружающих, камуфлируют их, придавая видимую целесообразность. В ходе психопатологического анализа выяснилось, что у большинства больных с невротическими расстройствами отмечалось появление субъективного эмоционального дискомфорта вследствие необходимости выполнения защитных актов. Ритуальные действия, как правило, совершались в тайне от окружающих. При шизофрении субъективный дискомфорт при выполнении защитных действий отмечался только в трети наблюдений (см. табл. 1) Более того, у больных обнаруживались тенденции к насильственному вовлечению в выполнение защитных действий своих родных и близких.

При шизофрении ритуалы утрачивали свои облигатные признаки и подвергались трансформации в психопатологические феномены более глубокого регистра — в психические автоматизмы или кататонические стереотипии. В первом случае выполняемые ритуальные движения и действия, произносимые слова и фразы приписывались внешнему воздействию. Во втором случае происходил отрыв ритуалов от лежавших в их основе фобий и obsessions, выполняемые движения и действия приобретали болезненно немотивированный характер.

При количественной оценке выраженности навязчивых нарушений (обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна, Y-BOCS) и общего функционирования (стандартизированная шкала общей оценки функционирования, GAF) установлено, что обсессивно-фобическая симптоматика при шизофрении имеет достоверно более высокие показатели тяжести состояния и достоверно более низкие показатели общего функционирования, нежели при невротических расстройствах (36,3 против 24,4 балла по Y-BOCS и 30,4 против 53,7 по GAF соответственно), (p≤0,05).

Выводы

Таким образом, проведенное изучение психопатологических особенностей защитного поведения у больных с обсессивно-фобическими расстройствами показало, что в клинической картине болезни находят отражение как синдромальная, так и нозологическая принадлежность состояния.

Для больных шизофренией в равной мере характерны как прямые, так и символические защитные действия. Защитное поведение характеризовалось наличием структурно сложных ритуалов, с нелепым, вычурным содержанием и отсутствием субъективного эмоционального дискомфорта при их выполнении. При шизофрении ритуалы утрачивали свои облигатные признаки и подвергались

трансформации в психопатологические феномены более глубокого регистра, в психические автоматизмы или кататонические стереотипии.

При невротическом обсессивном развитии личности основной формой защитного поведения была прямая защита. Символическая защита

при обсессивном развитии личности представлена абортными квази-ритуалами, не имеющими жестко детерминированной структуры. Выполнение ритуальных действий вызывает эмоциональный дискомфорт вследствие невозможности противостоят побуждению к исполнению ритуала.

Литература

1. Асатиани Н.М. Некоторые особенности клиники и патогенеза невроза навязчивостей и психастении. *Клиническая динамика неврозов и психопатий*. — Л. — 1967. — С. 36–58.
2. Ануфриев А.К., Либерман Ю.И., Остроглазов В.Г. Глоссарий психопатологических синдромов и состояний. — М. — 1990. — С. 21.
3. Григорьева Е.А., Хохлов Л.К., Дьяконов Л.А. Психопатологические симптомы и синдромы. — М. — 2007. — 232 с.
4. Жмуров В.А. Психические нарушения. — М. — 2008. — 1016 с.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М. — 1990. — 576 с.
6. Крылов В.И. Навязчивые состояния (психопатологические аспекты диагностики и систематики). *Психиатр. и психофармакотер. им. П.Б. Ганнушкина*. — 2007. — № 6. — С. 11–16.
7. Крылов В.И. Психопатология ритуального поведения (диагностические и прогностические аспекты тревожно-фобических и обсессивно-компульсивных расстройств). — *Психиатр. и психофармакотер. им. П.Б. Ганнушкина*. — 2009. — № 4. — С. 8–13.
8. Лакосина Н.Д. Клинические варианты невротических развитий. — М. — 1970. — 222 с.
9. Липгарт Н.К. Навязчивые состояния при неврозах. — Киев. — 1978. — 80 с.
10. Микиртумов Б.Е., Ильичев А.Б. *Общая психопатология*. — СПб. — 2007. — 326 с.
11. Морозов Г.В., Шумский Н.Г. *Введение в клиническую психиатрию*. — Н. Новгород. — 1998. — 426 с.
12. Наджаров Р. А., Смулевич А. Б. *Клинические проявления шизофрении. Формы течения. Руководство по психиатрии в двух томах*. — М. — 1983. — т. 1. — с. 304–355.
13. Снежневский А.В. *Общая психопатология. Курс лекций*. 2-е изд. М. — 2004. — 208с.
14. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. *Психиатрия. Основы клинической психопатологии*. — М. — 2007. — 336 с.

Сведения об авторах

Крылов Владимир Иванович — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: krylov2056@yandex.ru.

Бутылин Даниил Юрьевич — очный аспирант кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: butylindaniil@gmail.com.

Взаимосвязь клинических характеристик и показателей субъективной удовлетворенности лечением в стационаре больных шизофренией

Раковская Н.В., Лутова Н.Б.

Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург

Резюме. Изучены взаимосвязи выраженности и качества психопатологических симптомов, с одной стороны, и степени удовлетворенности лечением в стационаре как в целом, так и отдельных ее составляющих с другой. Обследован 101 больной с диагнозами «шизофрения», «шизотипические» и «бредовые» расстройства. Обнаружено положительное влияние степени редукции психопатологической симптоматики на степень удовлетворенности больных результатом лечения. Отрицательное влияние на удовлетворенность результатами лечения оказывают выраженность негативных и общепсихотических симптомов. При этом выраженность отдельных симптомов разнонаправленно влияет на аспекты удовлетворенности больных полученной ими психиатрической помощью.

Ключевые слова: субъективная удовлетворенность лечением, шизофрения, психоз.

Interrelationship between clinical characteristics and subjective satisfaction of treatment in the hospital among schizophrenic patients

Rakovskaya N.V., Lutova N.B.

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

Summary. Interrelationship between severity and quality of psychopathological symptoms and scores of subjective satisfaction of treatment and its components among 101 patients with schizophrenic disorders were studied. The results of evaluation demonstrated positive influence of reduction severity of symptoms on the degree of satisfaction. Fewer negative and general symptoms had a strong negative influence on patients' satisfaction. The severity of separate symptoms had a different influence on the different aspects of patients' satisfaction.

Key-words: Subjective satisfaction to treatment, schizophrenia, psychosis.

Введение. Интерес к проблеме субъективной удовлетворенности медицинской помощью психически больных пациентов значительно возрос в последние годы в связи с двумя обстоятельствами. Во-первых, доказанным влиянием этого параметра на дальнейший контакт пациента со сферой психиатрического здравоохранения, что отражается на результатах лечения и течении болезни. Во-вторых, рассмотрением субъективной удовлетворенности лечением как меры оценки качества медицинской помощи [1–3, 6, 7, 14, 15, 17–19, 22]. Изучение этого критерия представляет большую трудность, особенно у психиатрического контингента больных, поскольку кроме влияния множества разнообразных факторов, которые свойственны всем потребителям медицинских услуг, характер клинических проявлений заболевания вносит свои особенности в удовлетворенность пациентов [10].

Многими исследователями предпринимались попытки обнаружить взаимосвязи между субъективной удовлетворенностью лечением и разнообразными параметрами психически больных: клиническими и социодемографическими характеристиками [5, 8, 11.], ожиданиями пациентов [16], прежним опытом лечения [12], нозологической принадлежностью заболевания. В частности, данные об удовлетворенности

пациентов психиатрическим обслуживанием показали, что больные с хроническими формами заболеваний были менее удовлетворены по сравнению с теми, кто переносил острые состояния [13]. При исследовании взаимосвязи нозологической принадлежности пациента с удовлетворенностью лечением, по некоторым данным, у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством выявлялся более низкий уровень удовлетворенности, чем у больных аффективными расстройствами [20], по другим же данным — более высокий [21, 16].

В исследовании А. Amatulli с соавторами (2005) получена корреляция между клинической картиной и удовлетворенностью больных лечением у больных аффективными расстройствами, шизофренией, неврозами и личностными расстройствами: чем хуже показатели клинического статуса, тем ниже оказывалась субъективная удовлетворенность лечением [4]. Обнаружена выраженная неудовлетворенность взаимоотношениями врач-больной у пациентов, страдающих шизофренией и другими психотическими расстройствами [16]. По данным L.Hansson [9], удовлетворенность пациентов связана с уровнем глобального улучшения клинического состояния. При этом не было выявлено различий относительно диагноза или продолжительности лечения. Не обнаружено до-

стоверной взаимосвязи субъективной удовлетворенности психиатрическим здравоохранением с такими клиническими параметрами, как острота симптоматики, продолжительность заболевания, осознание болезни, установка на лечение и уровень инвалидности.

В связи с отсутствием однозначных корреляций между уровнем удовлетворенности лечением и симптоматическим улучшением очевидно, что достижение однозначности оценки влияния клинического статуса больного на уровень субъективной удовлетворенности лечением возможно лишь в ходе дальнейших исследований с использованием клинических шкал.

Цель исследования

Установление взаимосвязи между уровнем субъективной удовлетворенности лечением больных шизофренией в психиатрическом стационаре и показателями клинического состояния пациентов.

Материалы и методы

Обследован 101 пациент в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст — 29,9 года), из числа которых женщин было 61 чел. (60,4%), а мужчин — 40 чел. (39,6%). Психическое состояние этих пациентов, проходивших курс стационарного лечения в отделении интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами НИПНИ имени В.М. Бехтерева, соответствовало следующим диагностическим критериям МКБ-10: F20 — шизофрения, F21 — шизотипическое расстройство, F25 — Шизоаффективные расстройства. Все пациенты были госпитализированы добровольно и находились в стационаре от 21 до 137 дней (средняя продолжительность лечения — 66,2 дня).

Для оценки клинического состояния пациентов использована шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS). Все включенные в исследование пациенты интервьюировались по этой шкале дважды — на момент поступления и при выписке.

Для оценки удовлетворенности больных полученной медицинской помощью использован опросник субъективной удовлетворенности лечением психически больных в стационаре (СУЛ) [1]. Эта методика представляет собой опросник саморчета больных, содержащий 40 вопросов, которые формируют четыре субшкалы, отражающие основные составляющие структуры субъективной удовлетворенности лечением: удовлетворенность результатом лечения; удовлетворенность взаимоотношениями врач-больной; удовлетворенность бытовыми условиями и окружающей обстановкой; стигматизация. Опросник заполняется самим пациентом в день выписки из стационара.

Полученные результаты обработаны при помощи пакета статистических компьютерных программ SPSS (Statistical Package for Social Science).

Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлено, что обследованные пациенты, проходившие лечение в отделении, имели существенно различающиеся показатели субъективной удовлетворенности лечением (суммарная оценка опросника СУЛ от 53 до 114 при максимальном значении 120 баллов и минимальном — 0). Для проведения статистического анализа использована одна из принятых в статистике средних величин — медиана, делящая ряд на две равные части. Для общего балла опросника СУЛ такой величиной в нашем исследовании явилась Σ СУЛ=92. Таким образом, исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: имеющие высокие показатели Σ СУЛ (≥ 92) — 51 человек и имеющие более низкую Σ СУЛ (≤ 91) — 50 человек. Аналогично проведен анализ по четырем субшкалам опросника СУЛ.

Для сравнения показателей клинического улучшения в каждой из групп использован процент редукации уровня PANSS на момент выписки от исходных показателей суммарной оценки PANSS, уровней позитивной, негативной и общепсихотической симптоматики при поступлении. Полученные данные приведены в табл. 1.

Из таблицы видно, что наблюдается большая редукация общего балла шкалы PANSS в группе больных с более высоким значением Σ СУЛ ≥ 92 , хотя статистически достоверных различий между группами больных не получено. Наибольшие значения субшкалы «удовлетворенность результатами лечения» по данным опросника СУЛ наблюдаются в группе больных, у которых в процессе лечения произошло большее улучшение показателей позитивных, негативных и общепсихопатологических синдромов шкалы PANSS. При этом у пациентов, более удовлетворенных результатами лечения, средние значения процента редукации общего балла шкалы PANSS и общепсихопатологических синдромов оказались выше, достигая статистически значимых различий ($p < 0,05$) по сравнению с теми больными, у которых редукация этих показателей оказалась меньшей. При этом показатели редукации показателей шкалы PANSS не имеют прямой зависимости от степени удовлетворенности взаимоотношениями с врачом, условиями окружающей обстановки и стигматизации.

Сравнения средних показателей шкалы PANSS при выписке из стационара между группами больных, имеющих различную степень удовлетворенности по опроснику СУЛ, приведены в табл. 2.

Обнаружено, что в группе больных, более удовлетворенных лечением в стационаре (Σ СУЛ ≥ 92), средние значения общего балла шкалы PANSS, а также значения субшкал негативных и общепсихотических синдромов оказались достоверно ниже по сравнению с пациентами, имеющими более низкие показатели удовлетворенности (Σ СУЛ ≤ 91). В группах больных, имеющих различные степени удовлетворенности результатами лечения, показатели шкалы PANSS раз-

Таблица 1. Средние значения процента редукции показателей шкалы PANSS в группах больных с различными показателями опросника СУЛ

Опросник СУЛ	Значения СУЛ	Редукция суммарного балла PANSS M(x)%	Редукция позитивной симптоматики M(x)%	Редукция негативной симптоматики M(x)%	Редукция общепсихотических симптомов M(x)%
СУЛ, общий балл	≤91	34,7	42,1	26,2	34,8
	≥92	38,1	43,1	28,8	40,2
Удовлетворенность результатами лечения	≤34	33,3	40,2	24,7	34,1
	≥35	46,0*	44,8	30,1	40,9*
Удовлетворенность взаимоотношениями с врачом	≤27	37,4	41,6	27,9	39,2
	≥28	35,2	43,4	27,1	35,6
Удовлетворенность бытовыми условиями и окружающей обстановкой	≤22	35,7	45,2	27,2	35,1
	≥23	37,3	49,8	27,7	40,4
Стигматизация	≤5	36,8	44,3	28,1	37,8
	≥6	36,2	41,7	26,7	37,3

* p<0,05.

Таблица 2. Средние значения показателей шкалы PANSS при выписке из стационара в группах больных с различными показателями опросника СУЛ

Опросник СУЛ	Значения СУЛ	Общий балл PANSS M(x)	Позитивные симптомы M(x)	Негативные симптомы M(x)	Общепсихотические симптомы M(x)
СУЛ общий балл	≤91	64,6	11,8	19,2	33,6
	≥92	57,3*	11,2	16,6*	29,5**
Субшкала «удовлетворенность результатами лечения»	≤34	65,5	11,8	19,6	34,1
	≥35	56,1*	11,1	16,2*	28,2**
Субшкала «удовлетворенность бытовыми условиями и окружающей обстановкой»	≤22	63,9	11,9	18,65	33,4
	≥23	56,8*	10,9	16,9	29,1**

* p<0,05; **p<0,01.

Таблица 3. Показатели средних значений отдельных симптомов шкалы PANSS в группах больных с различными показателями опросника СУЛ

Показатели. Шкала PANSS M(x)	СУЛ общий балл		Удовлетворенность результатами лечения		Удовлетворенность взаимоотношениями с врачом		Удовлетворенность бытовыми условиями и окружающей обстановкой		Стигматизация	
	≤91	≥92	≤34	≥35	≤27	≥28	≤22	≥23	≤5	≥6
Бред (П1)	2,3	1,8*	2,2	1,9	2,2	1,9	2,2	1,9	2,0	2,1
Нарушение спонтанности и плавности речи (Н6)	2,6	2,1	2,6	2,0*	2,4	2,2	2,4	2,2*	2,4	2,2
Соматическая озабоченность (О1)	1,8	2,0	1,9	1,9	1,6	1,2**	1,9	1,9	1,9	2,1**
Депрессия (О6)	2,5	1,4	1,8	1,4*	1,5	1,6	1,8	1,3	1,7	1,7
Моторная заторможенность (О7)	2,3	1,7*	2,3	1,8	2,0	2,0	2,3	1,7*	1,8	1,9
Отказ от сотрудничества (О8) M(x)	2,1	1,6*	2,2	1,6**	2,0	1,7	2,0	1,7	1,8	1,9
Нарушение внимания (О11)	2,5	2,0*	2,4	2,1	2,1	2,3*	2,3	2,2	2,3	2,2*
Снижение критики (О12)	3,1	2,5*	3,0	2,6	3,1	2,6*	3,0	2,6	2,9	2,8
Нарушение воли (О13)	3,1	2,5*	3,1	2,6*	3,0	2,5*	3,0	2,7	2,9	2,7**
Активная социальная устранимость (О16)	2,0	1,6*	2,2	1,6*	2,1	1,7	2,2	1,5*	2,1	1,7

* p<0,05; ** p<0,01.

личались аналогично, достигая статистически значимых различий. У больных, менее удовлетворенных бытовыми условиями и окружающей обстановкой стационара, общий показатель шкалы PANSS и субшкалы общепсихопатологических синдромов был достоверно выше по сравнению с пациентами, демонстрирующими большую удовлетворенность по данной субшкале. У больных, имеющих различную степень удовлетворенности по субшкалам «удовлетворенность отношениями врач-больной» и «стигматизация» достоверных различий, показателей шкалы PANSS не выявлено.

Более детальное изучение взаимосвязи показателей опросника СУЛ с выраженностью отдельных симптомов по шкале PANSS позволило выявить статистически достоверные различия показателей средних значений отдельных симптомов Шкалы PANSS у больных с различными показателями опросника СУЛ. Данные приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, больные, имеющие достоверно более высокий показатель симптома «бред» (П1), имели более низкий общий балл СУЛ за счет того, что выраженность бредовых идей оказывает влияние на социальные отношения и удовлетворенность медицинской помощью.

Выраженность негативного симптома «нарушения спонтанности и плавности общения» снижает удовлетворенность больных результатами лечения и бытовыми условиями и окружающей обстановкой стационара за счет того, что такие пациенты испытывают трудности при общении из-за своей оборонительной позиции и когнитивного дефицита, а также могут страдать от выраженной апатии и снижения побуждений.

Наиболее негативное влияние на различные аспекты удовлетворенности медицинской помощью оказывает выраженность общепсихопатологических симптомов.

В частности, выраженность симптома «соматическая озабоченность» (O1) снижает удовлетворенность пациента взаимоотношениями с врачом за счет того, что пациент не разделяет мнение врача об отсутствии соматического заболевания, уверенность в котором способствует снижению ощущения психиатрической стигматизированности, поскольку позволяет считать себя в большей степени «соматически больным».

Выраженность симптома «депрессия» (O6) оказывает отрицательное влияние на удовлетворенность результатами лечения за счет переживания больным печали, уныния и пессимизма.

Высокие значения показателя симптома «моторная заторможенность» (O7) снижают как общий показатель опросника СУЛ, так и удовлетворенность больных бытовыми условиями и окружающей обстановкой стационара вследствие того, что таким пациентам трудно налаживать контакты и включаться в общение.

Пациенты, у которых велика интенсивность симптома «отказ от сотрудничества» (O8), имеют более низкие показатели опросника СУЛ в целом, а также более низкую удовлетворенность

результатами лечения, поскольку больные в целом негативистичны и враждебно настроены относительно процесса лечения.

Выраженность симптома «нарушение внимания» (O11) связана с более низкой удовлетворенностью медицинским обслуживанием в целом (общий балл опросника СУЛ), поскольку присутствие данной проблемы снижает у пациента общее ощущение удовлетворения и приводит к большей стигматизации, что отчасти компенсируется большей удовлетворенностью взаимоотношениями с врачом, поскольку последний способен учесть имеющиеся у больного трудности.

Интенсивность симптома «снижение критичности и осознания болезни» (O12) снижает как общий балл опросника СУЛ, так и удовлетворенность взаимоотношениями с врачом из-за отрицания необходимости госпитализации и лечения.

Больные с более выраженным симптомом «нарушение воли» (O13) имеют более низкие показатели как общего балла опросника СУЛ, так и субшкал «удовлетворенность результатами лечения», «взаимоотношениями врач-больной» и «стигматизация», поскольку в результате снижения инициативы, способности к разного рода активности у них снижено общее чувство удовлетворения при выраженности стигмы.

Выраженность симптома «активная социальная устранимость» (O16) снижает общий балл опросника СУЛ, а также удовлетворенность больного результатами лечения и бытовыми условиями и окружающей обстановкой благодаря тому, что таким пациентам трудно проявлять социальную активность из-за выраженности страха, враждебности и подозрительности.

Выводы

Полученные результаты подтвердили данные ряда исследователей о положительном влиянии выраженности редукации психопатологической симптоматики на степень удовлетворенности больных. При этом впервые уточнено, что редукация общего балла шкалы PANSS и выраженности общепсихопатологических симптомов в целом оказывает положительное влияние на удовлетворенность больного результатами лечения, одновременно не влияя на отдельные аспекты, формирующие удовлетворенность медицинским обслуживанием в стационаре.

Обнаружено, что острота симптоматики и прежде всего выраженность негативных и общепсихопатологических симптомов имеют отрицательное влияние на удовлетворенность больного в целом, его удовлетворенность результатами лечения, а также удовлетворенность бытовыми условиями окружающей обстановкой стационара.

Выраженность отдельных симптомов по шкале PANSS оказывает различное влияние на различные аспекты удовлетворенности больных шизофренией лечением в стационаре. При этом выраженность отдельных симптомов влияет на аспекты удовлетворенности разнонаправленно.

Таким образом, субъективная удовлетворенность больных лечением в стационаре отчасти находится под влиянием как выраженности симптоматики в целом, так и структурной особенностью клинического статуса. Полученные данные расширяют представление об особен-

ностях формирования субъективной удовлетворенности лечением в стационаре больных шизофренией и ориентируют на построение соответствующих психотерапевтических стратегий при организации лечебного процесса в стационаре.

Литература

1. Вид В.Д. Психотерапия шизофрении. Краткое руководство. — СПб: Питер. — 2008. — С. 125–134
2. Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вид В.Д. Метод оценки субъективной удовлетворенности психически больных лечением в психиатрическом стационаре: методические рекомендации / СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — СПб. — 2007. — 14 с.
3. Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вид В.Д. Оценка субъективной удовлетворенности больного лечением в психиатрическом стационаре / Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2007. — N 1. — с. 7–9.
4. Amatulli A., Azzone P., Srebnik D. Monitoring the quality of an Italian public psychiatric service: A four dimensions study of the outcome // Eur. J. Psychiat. — 2005 — Vol. 19. — N1. — P. 5–18.
5. Berger M. Toward maximizing the utility of consumer satisfaction as an outcome // Lambert M., Christensen E.R., DeJulio S.S., editors. The assessment of psychotherapy outcome // New York: John Wiley and Sons. — 1883. — P. 56–80
6. de Millas W., Lambert M., Naber D. The impact of subjective well-being under neuroleptic treatment on compliance and remission // Dialogues Clin. Neurosci. — 2006. — N 8. — P. 131–136.
7. Druss BG, Rosenheck RA, Stolar M. et al. Patient satisfaction and administrative measures as indicators of the quality of mental health care. // Psychiatr Serv. — 1999. — N 50. — P. 1053–1058.
8. Garland A.F., Aarons G.A., Saltzman M.D., Kruse M.I. Correlates of Adolescents' Satisfaction with Mental Health Services // Mental Health Serv. — 2000. — N 2. — P. 127–39
9. Hansson L. Patient satisfaction with in-hospital psychiatric care. A study of a 1-year population of patients hospitalized in a sectorized care organization. // Eur Arch Psychiatry Neurol Sci. — 1989. — N 239 — P. 93–100.
10. Hoff, R., Rosenheck, R., Meterko, M., & Wilson, N. Mental illness as a predictor of satisfaction with inpatient care at Veterans Affairs Hospitals. // Psychiatric Services, 1999. — N 50. — P. 680–685.
11. Kelstrup A., et al. Satisfaction with care reported by psychiatric inpatients. // Acta Psychiatr Scand. — 1993. — N 87. — P. 374–379.
12. Lebow J.L. Research assessing consumer satisfaction with mental health treatment: a review of findings. // Eval Program Plan. — 1983. — N 6. — P. 211–236
13. Lehman A.F., Zastowny T.R. Patient satisfaction with mental health services: a meta-analysis to establish norms. Eval Program Plann. — 1983. — P. 265–274
14. Malm U., Lewander T. Consumer satisfaction in schizophrenia. A 2 year randomized controlled study of two community-based treatment programs. // Nord J Psychiatry. — 2001. — N 55. — P. 91–96.
15. Olfson M, Hansell S, Boyer CA. Medication non-compliance. // New directions for mental health services. — 1997. — N73. — P. 25–38.
16. Perreault M., et al. Patients' requests and satisfaction with services in an outpatient psychiatric setting // Psychiatr Serv. — 1996. — N 47. — P. 287–292.
17. Rentrop M., Bohm A., Kissling W. Patient satisfaction with psychiatric care. Historical perspective, methods and results from the international literature // Fortschr Neurol Psychiatr. — 1999. — Vol.67. — P. 456–475.
18. Rosenthal G., Shannon S. The use of patient perceptions in the evaluation of health-care delivery systems// Med. Can. — 1997. — Vol.35. — P. 58–68.
19. Ruggeri M., Lasalvia A., Dall'Agnola R. et al. Development, internal consistency and reliability of the Verona service satisfaction scale — European Version. EPSILON Study 7 // Brit J Psychiatry. Suppl. — 2000. — Vol. 177. — P. 41–48.
20. Svensson B., Hansson L. Patient satisfaction with inpatient psychiatric care. The influence of personality traits, diagnosis and perceived coercion // Acta Psychiatr Scand. — 1994. — Vol. 90. — P. 379–384.
21. Thapinta D., Anders R.L., Wiwatkunupakan S. et al. Assessment of patient satisfaction of mentally ill patients hospitalized in Thailand // Nurs Health Sci. — 2004. — Vol. 6. — P. 271–277.
22. Zastowny T.R., Roghmann K.J., Caferata G.L. Patient satisfaction and the use of health services. Explorations in causality // Med Care. — 1989. — Vol. 27. — P. 705–723.

Сведения об авторах:

Раковская Наталия Викторовна — врач-психиатр отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: and-rakovskij@ya.ru

Лутова Наталия Борисовна — д.м.н., главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: lutova@mail.ru

Сравнительный анализ когнитивных дисфункций у пациентов с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством

Степанова А.В.², Исаева Е.Р.¹, Коцюбинский А.П.², Лебедева Г.Г.^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

³ Санкт-Петербургская психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кашенко

Резюме. В статье рассматривается соотношение проявлений нейрокогнитивного дефицита и характера психологической адаптации с выраженностью проявлений психопатологической симптоматики (на примере больных с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством при длительности заболевания до 5 лет). Сделан вывод об усилении выраженности когнитивных расстройств по мере нарастания психологической симптоматики и об аффилированности нейрокогнитивного дефицита к негативной психопатологической симптоматике. При этом характер нарушений механизмов психологической адаптации оказался незначительно измененным и сходным у большинства обследованных больных, демонстрируя, однако, большее нарушение у пациентов с выраженными проявлениями бредовой симптоматики.

Ключевые слова: шизофрения, нейрокогнитивный дефицит, психологическая адаптация, психопатологическая симптоматика, копинг.

Comparative analysis of cognitive dysfunction in patients with paranoid schizophrenia and shizotypal disorder

Stepanova A.V.², Isajeva E.R.¹, Kotsyubinsky A.P.², Lebedeva G.G.^{1,3}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

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

³Clinical psychologist St. Petersburg Psychiatric Hospital № 1. P.P. Kashchenko

Summary. In this article, manifestations of neurocognitive deficit and patterns of psychological adaptation are examined in relation to severity of psychopathology on example of patients with paranoid schizophrenia and shizotypal disorder with diseases duration of 5 years. It is concluded that severity of cognitive impairment increases with progression of psychopathology and that neurocognitive deficit is affiliated with negative symptoms. The character of violations of psychological adaptation mechanisms appeared slightly altered and similar in most patients examined, showing, however, a greater disturbance in patients with severe delusional symptoms.

Key words: schizophrenia, neurocognitive deficit, psychological adaptation, psychopathology, coping.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению когнитивных дисфункций в контексте понимания природы болезни, лекарственной терапии и психосоциальной реабилитации больных, страдающих расстройствами шизофренического спектра (Вербенко В. А., 2007; Шмуклер А. Б., 2010). Нейрокогнитивный дефицит определяется при этом как недостаточность познавательных функций, развившаяся вследствие структурно-функциональных нарушений головного мозга, и включает в себя нарушения внимания, памяти, исполнительских функций, скорости переработки информации, а также концептуального и контекстуального компонентов мышления (Gold J. M., Harvey P.D., Callhofer B., 1995; Goldberg T.E., Gold J.M. 1995; Morise R., Delahunty A., 1996; Servan-Schreiber D. et al., 1996; Stratta P. et al., 1998; Veligan D.I., Bow — Thomas C. S., 2002).

В настоящее время установлено, что у большинства больных шизофренией когнитивный дефицит является важным самостоятельным или

даже ведущим расстройством, который коррелирует со структурой психопатологических расстройств (Н.Г. Незнанов, М.В. Иванов, 2008), является как при обострениях, так и в ремиссиях заболевания (A.J. Saykin et al., 1991), существенным образом сопряжен с негативными психопатологическими синдромами и в значительной степени определяет терапевтический прогноз и функциональные (социальные) исходы (Saykin A.J. et al., 1991; Gold J. и M., Harvey P.D., 1993; Harvey P.D., Keefe R.S.E., 1997; Breier A.F., 1999; Sharma T., Harvey P. D., 2000). Вместе с тем, вне рамок научного изучения остаются когнитивные дисфункции при неманифестных проявлениях заболеваний шизофренического спектра (шизотипических расстройств).

Таким образом, изучение связи когнитивных расстройств с характером психопатологической симптоматики при неманифестных психических эндогенных расстройствах представляется актуальным не только с точки зрения теоретических представлений об этом виде психической патоло-

гии и ее связи с манифестными формами заболеланий, но и с точки зрения информационного насыщения проводимой терапии конкретными «мишенями воздействия», рассматриваемыми в рамках функционального диагноза, который ориентирован на комплексную реабилитационную программу больного, осуществляемую профессиональной бригадой (врач, психолог и социальный работник).

Целью данного исследования являлось изучение специфики нарушений когнитивной сферы у больных шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией в зависимости от клинической выраженности психопатологической симптоматики.

Материал и методы исследования. В исследовании принял участие 181 испытуемый, из них 76 с диагнозом параноидная шизофрения (МКБ-10) и 52 — с диагнозом шизотипическое расстройство (F21 по МКБ-10), длительностью заболевания до 5 лет. Кроме того, для нейропсихологических сопоставлений была обследована группа сравнения, представленная здоровыми испытуемыми (53 человека). Пациенты с диагнозом «параноидная шизофрения» и «шизотипическое расстройство» находились на лечении в отделении биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Все группы респондентов были сопоставимы по возрастным, половым и социально-демографическим характеристикам.

Для достижения поставленной цели была сформирована батарея пато- и нейропсихологических методик, направленных на исследование когнитивной сферы: корректурная проба (буквенный вариант), таблицы Шульте и Шульте-Горбова (Рубинштейн С.Я., 1998; Горбов Ф.Д., 1971), заучивание 10 слов (Лурия А.Р., 1969), пиктограммы (Херсонский Б.Г., 2000), субтесты методики Векслера: шифровка, повторение цифр, кубики Коса (Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 2006); исключение четвертого лишнего (невербальный вариант), сравнение понятий (Рубинштейн С.Я., 1998), а также Тест зрительно-моторных соединений ТМТ (Trailmakingtest, Reitan R. M., Wolfson D., 1993), тест беглости слов, буквенная и категориальная части (Verbalfluencytest, VFT, Lezak M. D., 1995), Сложная фигура Рея-Остеррица (Rey-Osterrieth Complex Figure Test, 1990; Л.И. Вассерман, Т.М. Чередникова, 2011).

Для оценки психологической адаптации использовались опросники: тип отношения к болезни «ТОБОЛ» (Л.И. Вассерман с соавт., 2005), индекс жизненного стиля «ИЖС» (Л.И. Вассерман, Е.Б. Клубова и др., 1998), шкала копинг-стратегий Lazarus «ОСП» (Л.И. Вассерман, Е.Р. Исаева и др., 2009). Патопсихологическая диагностика проводилась клиническим психологом отделения. Заполнение большим всей батареей тестов требовало как минимум 2 встреч с испытуемым.

Лечащим врачом-психиатром заполнялась шкала краткой психиатрической оценки (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale, Мосолов С.Н., 2001).

Испытуемые оценивались по 18 параметрам шкалы: соматическая озабоченность, тревога, эмоциональная отгороженность, концептуальная дезорганизация (нарушения мышления), чувство вины, напряженность, манерность, идеи величия, депрессивное настроение, враждебность, подозрительность, галлюцинации, моторная заторможенность, отказ от сотрудничества, необычные мысли, притупление аффекта, возбуждение, дезориентация. Каждый параметр оценивался от 0 до 7 баллов. В итоге получалась общая суммарная оценка, отражающая уровень психопатологических нарушений. Общий балл по шкале краткой психиатрической оценки составляет максимум — 126 баллов, минимум — 0 баллов. Условно легкая степень выраженности психопатологической симптоматики соответствует 0–42 баллам, средняя степень — 43–84, выраженная — 85–126 баллам.

В данной работе использованы современные методы описательной и аналитической статистики, статистическая программа SPSS, для анализа различий средних значений применялся критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни.

Результат. На первом этапе было проведено сопоставление общего психопатологического уровня двух групп испытуемых: больных параноидной шизофренией и шизотипическими расстройствами. Для этого было проведено сравнение оценок по шкале краткой психиатрической оценки (BPRS). Полученные результаты сравнения статистически различающихся клинических субшкал приведены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительные результаты статистически различающихся клинических субшкал шкалы BPRS у пациентов с параноидной шизофренией (F-20.0) и шизотипическим расстройством (F-21)

Параметры	Уровень достоверности P	U	Z
Эмоциональная отгороженность	0,004	-2,85	778
Концептуальная дезорганизация (нарушения мышления)	0,003	-2,95	772,5
Подозрительность	0,000	-4,68	664
Галлюцинации	0,034	-2,11	843
Необычные мысли	0,022	-2,29	814

Из табл. 1 видно, что из всех 18 субшкал только по 5 показателям были выявлены статистически достоверные различия: эмоциональная отгороженность ($p=0,004$), концептуальная дезорганизация ($p=0,003$), подозрительность ($p=0,000$), галлюцинации ($p=0,034$), необычные мысли ($p=0,022$). Установлено, что у больных параноидной шизофренией больше выражен недостаток контактности с врачом, отсутствие интереса в беседе; нарушения мышления в виде спутанности и разорванности; в большей степени представлены подозрительность, галлюцинаторные переживания, чаще встречаются необычные, странные, причудливые мысли. Таким образом, полученные результаты

вполне соответствуют клинической оценке параноидной шизофрении как более тяжелого (манифестного) по своим проявлениям заболевания, и более мягкой (непсихотической) клинической выраженности психопатологической симптоматики при шизотипическом расстройстве.

При этом средние показатели по общей психопатологической «загруженности» в группе больных с параноидной шизофренией составили $M=45,89 \pm 1,87$ (max — 69), в то время как в группе пациентов с шизотипическим расстройством $M=38,78 \pm 1,52$ (max — 58). Соответственно, в исследуемой выборке больных параноидной шизофренией выраженность психопатологической симптоматики соответствовала средней степени тяжести, а у испытуемых с диагнозом шизотипическое расстройство — легкой степени тяжести. Следовательно, на момент проведения исследования все испытуемые не проявляли острой психотической симптоматики и были доступны для проведения патопсихологической диагностики.

На 2-м этапе было изучено, в какой степени выраженность психопатологической симптоматики коррелирует с характером когнитивных нарушений. Для достижения данной цели группа больных с диагнозом параноидная шизофрения была разделена на 2 подгруппы по общей оценке шкалы BPRS (по медиане). В первую подгруппу вошли испытуемые, набравшие по шкале $BPRS < 46$ баллов, во вторую вошли испытуемые, получившие по шкале $BPRS > 46$ баллов. Был проведен сравнительный анализ когнитивных функций по результатам выполнения батареи психодиагностических тестов в этих подгруппах.

При сравнении результатов выполнения психологических когнитивных методик в обеих подгруппах больных параноидной шизофренией и в контрольной группе (представленной психически здоровыми) существенных различий между полученными показателями не выявлено. Это значит, что в целом выборка больных характеризовалась относительной сохранностью у них когнитивных функций. Однако более тонкий анализ этих расстройств позволил обнаружить следующее.

При сопоставлении результатов когнитивного тестирования в двух подгруппах больных с диагнозом параноидная шизофрения (№ 1 — $BPRS < 46$ и № 2 — $BPRS > 46$) выявлены достоверные различия, которые приведены в табл. 2.

Как видно, больные группы №1 ($BPRS < 46$) демонстрировали более выраженные нарушения концентрации и устойчивости внимания, чем пациенты, составившие группу № 2, о чем свидетельствует достоверно большее количество допущенных ошибок при выполнении ими корректурной пробы ($p=0,011$). И хотя переключаемость внимания (по результатам выполнения таблиц Шульте–Горбова) в 1-й группе была значительно выше, чем во 2-й группе ($p=0,045$), испытуемые 1-й группы хуже справлялись с копированием ($p=0,004$), непосредственным ($p=0,015$) и отсроченным ($p=0,009$) воспроизведением сложной фигуры Рея–Остерица, им требовалось больше

времени на непосредственное воспроизведение ($p=0,011$); у них наблюдалось большее снижение мнестической деятельности, они хуже справлялись с заучиванием 10 слов, чем испытуемые группы № 2 ($BPRS > 45$).

Иначе говоря, испытуемые группы № 1 ($BPRS < 46$) характеризовались снижением мнестической функции, эффективности долговременной памяти, внимания, исполнительских функций, что в целом негативно отражалось на результатах выполнения ими психологических тестов. В отличие от этого в группе № 2 (высокие показатели выраженности психопатологических симптомов, данные $BPRS > 46$) приоритетным оказывались когнитивные параметры, связанные с более глубоким уровнем поражения психической деятельности: снижением скорости переработки информации (переключаемости внимания, т. е. его торпидности, приводящей к низкой скорости выполнения заданий) и снижением концептуальных характеристик мыслительной деятельности (ограничение объема экспериментальных стимулов, «перерабатываемых» пациентом за одну встречу с психологом), хотя при этом выполнение отдельных психологических тестов у этих пациентов формально оказывалось подчас более качественным, чем у пациентов группы № 1.

Таким образом, больные параноидной шизофренией, составившие группу № 1, которых врачи-психиатры оценивали как «менее тяжелые» по клиническим проявлениям ($BPRS < 46$), демонстрировали выраженные когнитивные нарушения, проявляющиеся в расстройствах внимания, памяти и исполнительских функций, которые у пациентов группы № 2, с высокими оценками по шкале $BPRS > 46$, «перекрывались» более глубоким уровнем поражения психической деятельности: снижением скорости переработки информации и характера концептуального компонента мышления.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что при традиционно организованной первичной клинической беседе, являющейся базовой основой для психометрического отражения врачом-психиатром в шкале BPRS, при менее глубоком проявлении параноидности «тонкие» нарушения когнитивной сферы (внимание, память, исполнительские функции) оказываются не зафиксированными, а возможно, и не выявляемыми, для чего требуется тщательное психологическое исследование, которое может диагностировать имеющиеся нарушения. В отличие от этого, более глубокое поражение психической деятельности у больных с выраженными параноидными проявлениями, приближается к проявлениям так называемой «негативной» симптоматики, и часто в качестве таковой врачом фиксируется в процессе клинической беседы. В этом случае данные психологического обследования позволяют уточнить характер имеющейся патологии.

При анализе психологической адаптации существенных различий в 2 группах больных параноидной шизофренией не наблюдалось. Единственным отличием выступило более частое

Таблица № 2. Показатели выполнения «когнитивных» психологических методик больными параноидной шизофренией ($p < 0,05$)

Методики и шкалы	Группа № 1		Группа № 2		Контрольная группа		Уровень достоверности, p	Критерий
	Средние, М	Ст. ошиб., среднего	Средние, М	Ст. ошиб., среднего	Средние М	Ст. ошиб. Среднего		
Корректурная проба, кол-во ошибок в левом поле зрения	9,2*	2,4	2,7	0,7			0,011	Манна-Уитни
Сложная фигура Рея-Остерица, балл при копировании	32,9	1,2	35,9	0,08	34,698		0,004	Манна-Уитни
Сложная фигура Рея-Остерица, время при непосредственном воспроизведении	181	96,5	168,8	24,2	122,2	55,1	0,011	Манна-Уитни
10 слов, 2-е воспроизведение	6,7	0,4	8,0	0,4			0,025	Манна-Уитни
10 слов, 3-е воспроизведение	7,6	0,4	9,0	0,3			0,005	Манна-Уитни
10 слов, 4-е воспроизведение	7,8	0,4	9,14	0,3			0,019	Манна-Уитни
10 слов, 5-е воспроизведение	8,3	0,4	9,6	0,2			0,007	Манна-Уитни
10 слов, 6-е воспроизведение	8,2	0,5	9,6	0,3			0,013	Манна-Уитни
Сложная фигура Рея-Остерица, балл при непосредственном воспроизведении	20,0	2,5	28,3	1,9	25,9	0,8	0,015	Стьюдента
Сложная фигура Рея-Остерица, балл при отсроченном воспроизведении	17,68	2,3	26,91	2,27	24,96	0,97	0,009	Стьюдента
Таблицы Шульте-Горбова, переключаемость внимания	-5,73	2,83*	-13,87	2,58			0,045	Стьюдента
Копинг-стратегия, конфронтация	41,1	6,5	57,6	4,8			0,049	Стьюдента

Таблица 3. Показатели выполнения психологических методик больными шизотипическим расстройством ($p < 0,05$)

Методики и шкалы	Группа № 1		Группа № 2		Контрольная группа		Уровень достоверности, p	Критерий
	Средние, М	Ст. ош. среднего	Средние, М	Ст. ош. среднего	Средние, М	Ст. ош. среднего		
ТМТ время выполнения серии Б	75,8	6,5	129,4	15	76,8	4,1	0,002	Стьюдента
Сложная фигура Рея-Остерица, время при копировании	119,2	12,8	185,6	23,4	130,3	12,1	0,022	Стьюдента
Таблицы Равена, серия А, время выполнения	98,1	6,8	148,0	25,2			0,025	Стьюдента
Таблицы Шульте Горбова, время выполнения	39,4	3,3	54,4	5,6			0,023	Стьюдента
Шифровка, шкальная оценка	10,1	0,57	7,5	0,3			0,001	Стьюдента
Кубики Коса, шкальная оценка	14,7	0,6	11,1	1,3			0,030	Стьюдента
10 слов, 3-е воспроизведение	9,4	0,2	8,4	0,3			0,027	Манна – Уитни

использование копинг-стратегии «Конфронтация» в группе № 2 ($BPRS > 46$). Следовательно, больные с более выраженным психопатологическим статусом оказываются менее адаптивными, что выражается в их агрессивности, конфликтности и прямолинейности при преодолении трудностей.

Таким же образом были изучены когнитивные нарушения у больных с шизотипическим расстройством. Группа больных с диагнозом шизотипическое расстройство также была разделена на 2 группы по общей оценке шкалы $BPRS$ (по медиане). В первую подгруппу вошли испытуемые, набравшие по шкале $BPRS < 39$ баллов, во вторую подгруппу вошли испытуемые, набравшие больше > 39 . Полученные результаты приведены в табл. 3.

Испытуемые с низкими показателями выраженности психопатологической симптоматики (группа № 1, $BPRS < 39$) быстрее, чем пациенты группы № 2, выполняли тест TMT , серии Б ($p=0,002$), копирование сложной фигуры Рея–Остерица ($p=0,022$), решение серии А таблиц Равена ($p=0,025$), таблицы Шульте–Горбова ($p=0,023$). Они также успешнее больных второй группы справлялись с субтестами шифровка ($p=0,001$), кубики Коса ($p=0,030$), больше слов воспроизводили при заучивании ($p=0,027$).

Больные с шизотипическими расстройствами, составившие группу № 2 (с более выраженным психопатологическим статусом, $BPRS > 39$), демонстрировали более выраженные когнитивные нарушения (шифровка, сложная фигура Рея–Остерица, таблицы Шульте–Горбова; TMT).

Следует отметить, что в целом показатели внимания, памяти, исполнительских функций в подгруппе больных шизотипическим расстройством с менее выраженными проявлениями психопатологической симптоматики были близки к нормативным значениям. В то же время в группе больных с более выраженными психопатологическими проявлениями отмечались заметные нарушения когнитивных функций (внимание, исполнительские функции), заметно разнящиеся от нормативных показателей (результатов обследования здоровых лиц, составивших группу сравнения). Таким образом, в группе больных шизотипическим расстройством была установлена следующая закономерность: чем тяжелее психическое состояние больных, тем больше выражены когнитивные нарушения.

Вместе с тем при анализе психологической адаптации существенных различий в 2 группах больных, страдающих шизотипическим расстройством, не наблюдалось.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что когнитивные функции у больных с расстройствами шизофренического спектра достаточно тесно связаны с изменением психического состояния, оказываясь чувствительными даже у пациентов с относительно негрубой выраженностью психопатологической симптоматики. При этом по мере психопатологического «отягощения» вектор когнитивных расстройств смещается от нарушений внимания, памяти и исполнительских функций — к снижению скорости переработки информации и характера концептуального компонента мышления, то есть по сути приближаясь по своему характеру к проявлениям «негативной» симптоматики.

В отличие от этого психологические механизмы приспособления оказываются более унифицируемым параметром, мало отличающимся у пациентов с шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией, хотя, тем не менее, отмечается тенденция к ухудшению адаптации при усилении выраженности психопатологической симптоматики. Вероятно, это обстоятельство связано с относительной непродолжительностью проявления у обследованных пациентов как непсихотической, так и психотической симптоматики. Известно, что для изменения личностного компонента психологической адаптации требуется значительное время, так как механизмы защитно-совладающего поведения, а также система отношений и, в частности, отношение к болезни являются достаточно константными величинами и изменяются лишь постепенно под влиянием болезни (Гусева О. В., Коцюбинский А.П., 2013).

Наконец, проведенное исследование позволяет не только обосновать необходимость психологического обследования больных с расстройствами шизофренического спектра, особенно в инцидуме заболевания, но и определить конкретные задачи, стоящие перед экспериментально-психологическим обследованием пациентов.

Литература

1. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р., Трифонова Е. А., Щелкова М. Ю. *Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: Пособие для врачей и психологов.* — СПб: Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — 2009. — С. 37
2. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карнова Э.Б., Вукс А.А. *Психологическая диагностика отношения к болезни: Пособие для врачей.* — СПб: Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — 200. — С. 37.
3. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б., Петрова Н.Н., Беспалько И.Г., Березин М.А., Савельева М.И., Таукенова Л.М., Штрахова А.В., Аристова Т.А., Осадчий И.М. *Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: Пособие для врачей.* — СПб: Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — 1998. — С. 34.
4. Вассерман Л. И., Чередникова Т. В. *Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита: Рестандартизация и апробация методики. Комплексная фигура Рея — Остер-*

- рита: Методические рекомендации/- С-Пб. — 2011. — С. 4–10.
5. Вербенко В. А. Нейрокогнитивные расстройства при шизофрении. — Симферополь: ООО ДИАИПИ, 2007. — С. — 308.
 6. Гусева О. В., Коцюбинский А. П. Интегративная модель психотерапии эндогенных психических расстройств: Руководство для врачей Санкт-Петербурга. СпецЛит. — 2013. — С. — 48.
 7. Иванов М. В., Незнанов Н. Г. «Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия» — С-Пб.: Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2008г. С — 33.
 8. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств // М., «Новый цвет». — 2001. — С — 238.
 9. Шмуклер А. Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 86–85.
 10. Allen R. S., Berry D. T. R. Schmitt F. A. The Rey — Osterreith complex figure: Psychometric characteristics in geriatric sample // 18 th Annual Meeting of International Neuropsychological Society. Orlando, 1990. — P. 143–153.
 11. Breier A. F., Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis/ A. F. Breier // Br. J. Psychiat. — 1999. — Vol. 174 (suppl. 37). — P. 16–18.
 12. Gold J. M. Cognitive deficit in schizophrenia/ J. M. Gold, P. D. Harvey // Psychiatr. Clin. North. Am.- 1993. — Vol. 16. — P. 259–312.
 13. Goldberg T. E. Neurocognitive deficit in schizophrenia / T.E. Goldberg J. M. Gold// Schizophrenia/ S. R. Hirsch, D. R. Weinberger (eds). — Oxford: Blackwell Science, 1995. — P. 146–162.
 14. Harvey P. D. Cognitive impairment in schizophrenia and implication of atypical neuroleptic treatment/ P. D. Harvey, R. S. E. Keefe // CNS Spectrums. — 1997. — Vol.2. — P. 41–45.
 15. Morise R. Frontal executive impairment in schizophrenia/ R. Morise, A. Delahunty // Schizophr. Bull. — 1996. Vol. 22 — P. 125–137.
 16. Saykin A.J. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning/ A.J. Saykin, R.S. Gur et. al. // Arch. Gen. Psych. — 1991. — Vol. 48. — P. 618–624.
 17. Servan-Schreiber D. Schizophrenic deficits in the processing of context / D. Servan-Schreiber, J. D. Cohen, S. Steingard // Arch. Gen. Psychiatry. — 1996 — Vol. 53 — P. 1105–1112.
 18. Sharma T. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies/ T. Sharma, Ph. D. Harvey. — Oxford: University Press, 2000. — 363 p.
 19. Stratta P. Schizophrenic deficits in the processing of context / P. Stratta, E. Daneluzzo, M. Bustini et. al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 1998 — Vol. 55. — P. 186 — 187.
 20. Velligan D. I. Executive function in schizophrenia / D. I. Velligan, C. C. Bow — Thomas // Sem. Neuropsychiatry. — 2002. — № 4. — P. — 24–33.

Сведения об авторах

Степанова Анна Владимировна — медицинский психолог отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных. ФГБУ НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: stepany_81@mail.ru

Исаева Елена Рудольфовна — профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом общей и медицинской психологии, доктор психологических наук, доцент. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова. E-mail: isajeva@yandex.ru

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

Лебедева Гильфия Гадилевна — медицинский психолог СПб ПБ № 1 им. П.П. Кащенко, ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом общей и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» министерства здравоохранения РФ. E-mail: lebedeva2512@gmail.com

Современные подходы в клинике и комплексной терапии сексуальных дисфункций при соматоформных психических расстройствах у мужчин

Ягубов М.И., Кан И.Ю., Кибрик Н.Д.
Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Резюме. В данной статье рассматриваются современные подходы в клинике сексуальных дисфункций у мужчин при соматоформных и некоторых других психических расстройствах, варианты их течения, принципы и тактика комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом структуры психической и сексуальной патологии.

Ключевые слова: клиника, терапия, психопатология, сексуальные дисфункции, соматоформные расстройства.

Modern approaches in the clinic and complex therapy of sexual dysfunctions in somatoform mental disorders in males

Yagubov M.I., Kan I.Yu., Kibrik N.D.
Moscow Research Institute of Psychiatry

Summary. This article discusses the modern approaches in the clinic of sexual dysfunctions in somatoform and other mental disorders in males, principles and tactics of complex treatment and rehabilitation based on the pattern of mental and sexual pathology.

Keywords: clinic, therapy, psychopathology, sexual dysfunctions, somatoform mental disorders.

Введение. Психические расстройства, которые современные классификации (МКБ-10, DSM-IV) [14, 16] квалифицируют как соматоформные и рассматривают в самостоятельной диагностической категории, привлекали внимание отечественных и зарубежных специалистов на протяжении многих лет. Одним из первых в 1825 году русский психиатр Андрей Солнцев [3, 19] предпринял попытку показать значение «идиопатических коэнестетических явлений» в расстройстве сенсориума вообще и сферы суждений, в частности. В его докторской диссертации, написанной на латинском языке, впервые была сформулирована и опубликована концепция патологических нарушений «коэнестезии» как первичного и основного расстройства психоза (везании).

Американскими исследователями соматоформные расстройства рассматривались в рамках истерии или синдрома Брике [15, 17, 20], а отечественными авторами чаще описывались в виде сенесто-ипохондрического синдрома при депрессии или малопрогрессирующей шизофрении и реже — в рамках неврозов, в том числе вегетоневрозов, «органных неврозов», «системных неврозов» и ипохондрических неврозов [10].

В современной психиатрии под соматоформными расстройствами (F45) [16] понимается повторяющееся возникновение физических симптомов, заставляющих предположить соматическое заболевание, которое не подтверждается объективными данными медицинского обследования. Распространенность соматоформных расстройств остается точно неизвестной, однако по некоторым данным [9] ими могут страдать 20–25%

всех больных общей практики. В популяции распространенность соматизированных психических расстройств [5, 14] составляет 0,1–0,5%, из них у мужчин [14, 18] — 0,2%.

Нередко в качестве соматоформных симптомов, которые рассматриваются в структуре таких диагностических категорий, как соматизированное расстройство, ипохондрическое расстройство и неврастения, выступают патологические ощущения в области половых органов и сексуальные дисфункции, что было отмечено в работах ряда авторов [3, 4, 6, 7, 13]. При этих состояниях чаще всего наблюдается различной степени выраженности депрессивная, тревожная или дистимическая симптоматика. Пациенты, страдающие сексуальными нарушениями, составляют 15% от общего числа мужчин, обнаруживающих признаки соматоформных расстройств [9].

Вопросы клиники, диагностики и терапии сексуальных дисфункций при соматоформных психических расстройствах у мужчин являются актуальными для психиатров, сексологов и врачей других специальностей (урологов, эндокринологов, терапевтов и др.), к которым больные обращаются в первую очередь. В связи со своеобразием предъявляемых этими пациентами жалоб на тягостные ощущения, локализующиеся в различных частях тела, и сексуальные дисфункции, они в течение длительного времени не попадают в поле зрения психиатра и не получают адекватной помощи. Даже в случае выявления соматических (чаще урологических) отклонений их наличие не объясняет тяжести, обширности, вариабельности и упорства жа-

лоб на сексуальные расстройства. Диагностические сложности и отсутствие своевременного адекватного лечения способствуют затяжному течению соматоформных расстройств с преобладанием сексуальных нарушений, что в свою очередь может приводить к супружеской дисгармонии, распаду семьи и антивитальному поведению. Подробному изучению клинических особенностей сексуальных дисфункций при неврастении, соматизированных и ипохондрических расстройств посвящены лишь немногие работы [3, 4, 6, 7, 12], в которых недостаточно изучены вопросы эпидемиологии и прогноза соматоформных расстройств. Немалую сложность представляет также необходимость разграничения соматоформных и истинных соматических нарушений (псевдоневротический «фасад» стертых соматических заболеваний эндокринной и иной природы), которые могут иметь место и у психически больных. Наряду с клиническими и дифференциально-диагностическими сложностями в последнее время проблема соматоформных расстройств привлекла к себе внимание психиатров в связи с экономическими аспектами, поскольку около 20 % всех средств, отпущенных на здравоохранение, расходуется именно на данную категорию больных [9]. В связи с этим требуется дальнейшее изучение соматоформных расстройств с сексуально-тематическим оформлением и анализ спектра состояний, в рамках которых они могут наблюдаться, а также — оптимизация проводимых при их терапии лечебно-реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы

Целью исследования, проводимого в отделе сексопатологии Московского научно-исследовательского института психиатрии на протяжении ряда лет, является изучение формирования и клинических особенностей сексуальных дисфункций при соматоформных расстройствах у мужчин в рамках различных психических нарушений.

Проанализированы материалы обследования 102 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 52 лет (36,5±8,9 года), обратившихся в отдел сексопатологии Московского НИИ психиатрии. Диагностическая оценка имеющихся у больных психических и сексуальных расстройств проводилась согласно МКБ-10 [16] по ведущему нарушению с учетом классификационных признаков, соответствующих разделам: F45.0 — «Соматизированное расстройство», F45.2 — «Ипохондрическое расстройство», F48.0 — «Неврастения», F52.0 — «Отсутствие или потеря сексуального влечения», F52.2 — «Недостаточность генитальной реакции». В общей обследуемой группе была выделена подгруппа из 12 пациентов, у которых было диагностировано F06.6 — «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство», что не позволяло, согласно критериям МКБ-10, отнести их к соматоформным. Однако они не были исключены из исследования в связи с тем, что

психопатологическая неоднородность изучаемых расстройств учитывалась при описании клинических аспектов, диагностике и подборе терапии. Такой подход, по нашему мнению, такой подход к формированию групп, направленный на изучение сексуальных нарушений с преобладанием в их клинике телесных ощущений.

Помимо клинко-психопатологического, клинко-сексологического методов и шкал, применяемых для обследования сексологических больных (векторное определение половой конституции, сексуальная формула мужская — СФМ, тест удовлетворенности браком), использованы данные электроэнцефалографии и реэнцефалографии.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ включал оценку клинической динамики психических и сексуальных расстройств у пациентов, характера партнерской ситуации, конституциональных и личностных особенностей. Телесные ощущения, наблюдающиеся у этих больных и являющиеся одним из основных проявлений клинической картины, были сходны с симптомами соматической патологии и могли выступать в рамках моносимптома — алгии (психалгии), либо сочетаться с такими истероконверсионными расстройствами, как спазмы в горле, удушье, озноб, тремор конечностей — истероалгии.

Исследование половой конституции показало, что среди обследуемых пациентов преобладали лица (58,1%) со слабым и ослабленным вариантом средней половой конституции ($p < 0,01$). Таким образом, анализ полученных данных показывает, что наличие акцентуированных черт личности и изначально слабого сомато-биологического преморбида, возможно, предопределяя слабость адаптационных механизмов, способствует формированию как сексуальных, так и психических расстройств [3, 8, 12, 13].

51,6% пациентов на момент обращения состояли в браке, а остальные 48,4% не были женаты, из них 16,1% были разведены. Супружеские отношения в 56,3% ($p < 0,05$) случаев характеризовались как «неудовлетворительные», в 18,8% — как «частично удовлетворительные/неудовлетворительные» и лишь 24,9% — как «удовлетворительные». Несмотря на неудовлетворительные отношения в семье, больные предпочитали сохранять брак, опасаясь остаться одинокими [3, 4, 7, 13].

Самую многочисленную группу из 40 человек (39,2%) составили больные с **соматизированным расстройством**. Помимо сексуальных расстройств в клинической картине заболевания у этих больных отмечались, имеющиеся на протяжении ряда лет вне рамок соматического заболевания множественные и часто видоизменяющиеся ощущения в области половых органов и вне их, интерпретируемые пациентами как основные причины их сексуальной несостоятельности [3, 13]. Эти ощущения возникали повторно или усиливались на фоне сексуальной

активности. Жалобы на боли являлись одним из наиболее часто встречающихся симптомов. Их появление и выраженность зависели от психического состояния. Они были непродолжительны, изменчивы, меняли локализацию и сочетались с вегетативными и псевдоневрологическими проявлениями, периодически возобновлялись, чаще всего в психотравмирующей ситуации семейно-сексуального характера, и сохранялись от нескольких минут до 6–8 недель. Было установлено, что эти пациенты неоднократно обращались за медицинской помощью к врачам других специальностей с жалобами на желудочно-кишечные расстройства (тошнота, боли в животе), болевые симптомы (боли в спине, во время мочеиспускания, в грудной клетке) и др., подробное обследование и лечение которых значимых результатов не давало. По поводу неприятных ощущений в области половых органов и сексуальных дисфункций пациенты неоднократно уже обращались за сексологической помощью к урологам. Неэффективность проводимой терапии вынуждала больных искать помощи у представителей нетрадиционной медицины (экстрасенсов, знахарей) и без опасений «экспериментировать», принимая разнообразные препараты, в том числе рекомендованные знакомыми и рекламируемые в средствах массовой информации.

Сексуальные нарушения возникали на фоне наблюдающихся в клинической картине заболевания тревожных, депрессивных и астенических расстройств, проявляющихся снижением настроения, подавленностью, обеспокоенностью и фиксированностью на ощущениях в области половых органов, снижением активности, невозможностью расслабиться и периодическим расстройством сна [3, 13]. Продолжительность соматизированного расстройства к моменту обращения в отдел сексопатологии в среднем у этих пациентов составил $47,4 \pm 13,5$ месяца, что было значительно больше ($p < 0,001$), чем продолжительность сексуальных дисфункций ($31,9 \pm 12,2$ месяца). Возраст пациентов на момент обращения в среднем составил $35,2 \pm 12,2$ года, а к началу манифестации заболевания не превышало 30 лет, что свидетельствует о затяжном характере расстройства.

Сексуальные дисфункции у больных с соматизированным расстройством проявлялись в основном ($p < 0,001$) снижением сексуального влечения (68,4 %). Остальные 31,6 % пациентов страдали расстройством эрекции. Значимое место в клинической картине соматизированных расстройств у пациентов занимали коиталгии — болезненные ощущения во время полового акта.

Сексуальное влечение у пациентов снижалось на фоне депрессивной симптоматики и неприятных ощущений в половых органах. Патологическая фиксация и тревожное ожидание возможного возникновения этих ощущений приводило к снижению настроения и сопровождалось вегетативной симптоматикой. На этом фоне эрекция или вообще не возникала или ослабевала в ходе полового акта. Даже после успешного проведения

полового акта, который происходил очень редко, у пациентов усиливались болевые ощущения. После каждого такого полового акта пациенты начинали бесконтрольно принимать на протяжении нескольких дней антибиотики, якобы, для снятия воспаления. В конце концов, больные полностью прекращали сексуальные попытки.

Ведущими переживаниями больных с соматизированными расстройствами являлись озабоченность наличием болевой и сомато-вегетативной симптоматики, а также неудовлетворенность эмоциональными отношениями с партнером или одиночество. Они включали как переживания собственной невостребованности, недостатка внимания к себе, ревности, фрустрации вследствие высокого уровня притязаний, так и отсутствие чувств к партнеру вплоть до безразличия, неприязни, отвращения.

В ходе обследования неврологической и сосудистой патологии выявить не удалось.

Средний суммарный балл по анкете СФМ у больных данной группы составил $15,3 \pm 1,8$. У пациентов с расстройством либидо самые низкие показатели были по первой триаде, а у пациентов с расстройством эрекции — по второй.

В группу больных с сексуальными дисфункциями, обусловленными **ипохондрическим расстройством**, вошли 30 мужчин (24,4 %). Основным признаком, объединяющим этих больных, была постоянная озабоченность наличием возможного тяжелого и прогрессирующего заболевания. Причиной возникновения ипохондрических идей с сексуально-тематическим оформлением стали факторы, имеющие психогенную связь с половой сферой. Так, источником ощущений, привлекающих внимание пациентов, стали перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз), неспецифический острый простатит в результате переохлаждения. У акцентуированных личностей эти ощущения приобретали особую актуальность и сопровождалась патологической фиксацией внимания на половых органах. Постоянные переживания, связанные с провоцирующими факторами и неприятными ощущениями в половых органах, приводили к снижению настроения разной степени выраженности, тревоге и доминирующим идеям о наличии серьезного заболевания или повреждения половых органов. Со временем присоединялись астеническая симптоматика, нарушение сна и общего самочувствия. Пациенты постоянно следили за сексуальными проявлениями и были убеждены в наличии сосудистой и неврологической патологии, полученной в результате воспаления, инфекции и травмы. На этом фоне возникали половые дисфункции.

Большинство пациентов с ипохондрическим расстройством негативно относились к приему медикаментов с целью купирования боли и использовали различные формы ограничительного поведения: особые позы, изменения положения тела, уменьшение различных видов активности.

Они отрицали наличие эффекта от любого способа лечения болевых и сексуальных расстройств («ничего не помогает») и не верили в помощь врачей. Мотивацией обращения за медицинской помощью для большинства больных является желание всестороннего обследования и подтверждения собственных опасений, что и определяло особенности внутренней картины болезни этих пациентов [4, 6, 7, 13].

Длительность ипохондрического расстройства у данных больных в среднем составила $48,5 \pm 10,4$ месяца, а сексуальных дисфункций $31,0 \pm 11,8$ месяца, что свидетельствует о затяжном характере этих расстройств. Средний возраст больных на момент обращения в среднем составил $38,7 \pm 10,0$ года.

Сексуальные дисфункции при ипохондрии формировались на фоне тревожно-депрессивного аффекта.

Сексуальные дисфункции у 66,7% пациентов с ипохондрическим расстройством проявлялись снижением полового влечения, а у 33,3% — расстройством эрекции. Нерегулярные спонтанные эрекции, которые на фоне возникшей астенической симптоматики становились слабее и реже, оценивались больными как признак, подтверждающий органическую патологию в половых органах. Средний суммарный балл по анкете СФМ у больных данной группы, составил $15,6 \pm 1,4$, что указывало на существенное снижение сексуальной активности.

Сексуальные дисфункции у 20 пациентов (19,6%) наблюдались в рамках **неврастении**. Средний их возраст составил $41,4 \pm 9,5$ года. Длительность неврастении у пациентов данной группы составила $42,8 \pm 10,7$ месяца, что было значительно больше ($p < 0,001$), чем длительность сексуальных дисфункций ($29,3 \pm 11,3$ месяца). Это указывало на то, что сексуальные нарушения возникли на фоне уже имеющегося невротического процесса.

Патогенную роль в формировании неврастении сыграли систематические стрессовые факторы, психическое и физическое переутомление на работе, недосыпание, перенесенные соматические и простудные заболевания, в том числе инфекции. В клинической картине расстройства, помимо сексуальных дисфункций, преобладали астенические нарушения. Больные чаще всего были раздражительными, невнимательными, тревожными, создавали вокруг себя напряженную обстановку. При этом общение в семье сводилось до минимума. Раздражительность, несдержанность затрудняли общение и понимание между супругами. На этом фоне возникали конфликты, ссоры, которые еще больше снижали сексуальную предприимчивость и активность, возникающую в рамках астенической симптоматики.

Вовлечение сексуальной сферы в клиническую картину невротического расстройства, вызванного несексуальными факторами, становилось дополнительной травмой, отягощало состояние пациента и способствовало его затяжному течению [3, 4, 11, 13]. Сексуальные расстройства у боль-

ных этой подгруппы возникали через 2–4 месяца после появления выраженных невротических симптомов. Помимо астенической симптоматики наблюдались и не резко выраженные тревожные и депрессивные проявления. Преобладающей сексуальной патологией ($p < 0,001$) среди больных с неврастением было расстройство сексуального влечения (65%). На фоне невротической симптоматики сексуальные отношения дезактуализировались, урежались попытки интимной близости, вплоть до их прекращения. Осознание факта сексуальной несостоятельности приводило к реактуализации сексуальной сферы. В клинической картине происходило смешение акцента с невротических симптомов на сексуальные расстройства. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты предпринимали редкие половые контакты из-за чувства долга по отношению к жене, чтобы избежать обид и упреков с ее стороны. Это в определенной степени дестабилизировало половую функцию.

Снижение сексуальной активности вызывало неудовлетворенность партнерши и приводило к конфликту в интимно-личностных отношениях. Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, являясь усугубляющим фактором, приводило к еще большему утяжелению состояния и тем самым создавало новые препятствия в нормализации половой жизни, определяя развитие болезни по патологической спирали. На этом фоне пациенты отмечали также нарушение эрекции, эякуляции и бледность оргастических ощущений. По мере своего развития сексуальное расстройство занимало у всех больных ведущее место в структуре заболевания и усугубляло его течение вследствие дополнительной психотравматизации личности больного.

Нарушение эрекции и эякуляции в качестве стержневого расстройства было отмечено в равном количестве случаев и составило по 17,5%. Указанные нарушения способствовали более легкой невротической фиксации пациентов на сексуальной сфере, что еще больше усугубляло их состояние.

Средний суммарный показатель по анкете СФМ у больных данной группы составил $16,4 \pm 2,5$, что свидетельствует о наличии проблем в сексуальной сфере.

15% больных данной группы страдали хроническими соматическими болезнями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язва желудка, ревматизм, остеохондроз, пневмония) и 15% перенесли ряд инфекционных (гепатит, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз и уреаплазмоз) заболеваний, которые способствовали возникновению невротического расстройства, а впоследствии и сексуальной дисфункции.

Пациенты, страдающие сексуальными нарушениями на фоне органического эмоционально лабильного (астенического) расстройства (12 человек, 11,7%), отличались от других больных не клиническими особенностями половых дисфунк-

ций, связанных с часто меняющимися телесными ощущениями, а анамнестическими данными и характерным психическим статусом. Выраженная и постоянная эмоциональная лабильность, равно как и неприятные физические ощущения, часто сочетающиеся с повышенной утомляемостью, беспокоили пациентов с раннего детства и, по-видимому, являлись результатом воздействия патогенных факторов в раннем периоде. Сексуально-тематическое оформление тягостных ощущений появилось, как правило, в пубертатном возрасте, еще до начала половой жизни. Но на фоне интимных отношений эти ощущения еще более закреплялись и связывались с астенической симптоматикой. При неврологическом осмотре признаки резидуально-органической недостаточности отмечены в 100% случаев. ЭЭГ-картина в 100% носила патологический характер в виде полиаритмичной полиморфной активности, нарушении синфазности волн в симметричных отделах мозга, нарушении нормального топического распределения основных ритмов ЭЭГ и их амплитудных взаимоотношений.

Опираясь на клинико-психопатологический анализ имеющихся данных были выделены два психопатологических варианта органического астенического расстройства резидуального генеза: гиперстенический и гипостенический. К гиперстеническому варианту было отнесено 41,6% обследованных, к гипостеническому — 58,3%.

У пациентов с гиперстеническим вариантом на первый план выступали расстройства преимущественно возбудимого радикала с выраженной расторможенностью, недостаточностью активного внимания, неустойчивостью поведения и настроения. Больные проявляли непоседливость, неугомонность, были шумливы и беспечны. Можно характеризовать их как чрезмерно подвижных, безудержных, неспособных долго заниматься одним делом. Двигательная расторможенность, неорганизованность, импульсивность сочетались с повышенной утомляемостью, раздражительной слабостью. Новые жизненные этапы, связанные с изменением привычной обстановки, в том числе началом половой жизни, сменой сексуальной партнерши, сопровождалась прежде всего декомпенсацией церебральной симптоматики, что существенно снижало конструктивность адаптивных механизмов. В результате при дезадаптивных реакциях прежде всего обострялась присущая этим пациентам гиперактивность. Реакция дезадаптации проявлялась расстройством поведения с коморбидным гиперкинетическим синдромом. В качестве ведущего сексуального расстройства у этих пациентов выступало ускоренное семяизвержение. Помимо этого, у лиц со слабой половой конституцией (40%) наблюдалось снижение полового влечения. Средний суммарный балл по анкете СФМ у больных данной группы составил $16,2 \pm 2,4$. Такие низкие показатели за счет второй триады свидетельствуют о нарушении сексуальных реакций.

При гипостеническом варианте преобладали признаки малой активности, повышенной психической и физической истощаемости, аффективной лабильности со склонностью к снижению настроению. Ухудшение общего состояния в сочетании с нарастанием жалоб с сексуально-тематическим оформлением достаточно отчетливо просматривалось при декомпенсации резидуально-органического церебрального синдрома. На фоне астении отмечались нарушения эмоционального реагирования со снижением аффективной реактивности с соматизацией, монотонностью, торпидностью. Сексуальные расстройства у этих пациентов проявлялись снижением полового влечения в 100% случаев. У больных со слабой половой конституцией (60%) еще на этом фоне наблюдалось ослабление эрекции и нарушение оргазма. Средний суммарный показатель по анкете СФМ у больных данной группы составил $15,2 \pm 2,4$. Низкие показатели по первой триаде свидетельствуют о снижении либидо и потребности в интимных отношениях.

Лечебно-реабилитационные мероприятия

В связи с тем что в формировании сексуальных дисфункций ведущую роль играли психические нарушения, в качестве основного метода лечения традиционно избирается психотерапия в сочетании с психофармакотерапией.

При выборе психотропных средств мы опирались на литературные источники [1, 9, 10], многолетний собственный опыт, опыт сотрудников отдела сексопатологии Московского НИИ психиатрии [3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13]. Для предупреждения отрицательного действия на сексуальную функцию препараты назначались в малых терапевтических дозах. Психофармакотерапия проводилась с самого начала лечения. Препаратом выбора были антидепрессанты, которые назначались в зависимости от ведущего аффекта в сочетании с нейрорептиками. Длительность психотропной терапии была разной (1–2 месяца) и зависела от скорости редукции психопатологической симптоматики и улучшения сексуальной функции. Больным с соматизированным и ипохондрическим расстройством назначали один из антидепрессантов (кломипрамин, мапротилина гидрохлорид, тразадон, миансерин) в сочетании с одним из нейрорептиков (амисульприд, кветиапин фумарат, тиоридазин, сульпирид). У больных с неврастенией применялись транквилизаторы (алпразолам, гидроксизина гидрохлорид) или антидепрессанты (пирлиндол, сертралин) в сочетании с ноотропными средствами (гопантевая кислота, пиритинол).

Лечебно-реабилитационные мероприятия при органическом эмоционально-лабильном расстройстве проводились в зависимости от клинического варианта. В целом комплексная патогенетическая психофармакотерапия проводилась как базисная и была направлена на восстановление функциональной активности

структур головного мозга с применением ноотропных препаратов (никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота), средств, улучшающих мозговое кровообращение (циннаризин, винпоцетин), метаболических препаратов (мельдоний, этилметилгидроксипиридина сукцинат). Комбинация указанных препаратов зависела от характера клинических проявлений и от наличия пароксизмальной активности при ЭЭГ-обследовании. При гипостеническом варианте без ЭЭГ-пароксизмов — акцент на стимулирующий компонент терапии. При гиперстеническом варианте предпочтительнее препараты, улучшающие мозговое кровообращение, сочетание ноотропов с седативными средствами, успокоительные сборы.

Психотерапевтическая работа с больными начиналась с момента первого посещения, продолжалась на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий и основывалась на различных методах психотерапевтического воздействия (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). Так как межличностные конфликты между супругами предшествовали во многих случаях развитию сексуальной дисфункции или развивались вслед за возникшими сексуальными проблемами, то точкой приложения психотерапевтических мероприятий были и семейно-сексуальные отношения. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применялись приемы и техники супружеской психотерапии.

В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий всем пациентам назначалось физиотерапевтическое лечение с использованием установки магнитотерапевтической бегущим магнитным полем импульсной трехфазной «УМТИ-3Ф» со специализированной кушеткой для пациента «Колибри». Принципиально новым при применении данной методики у пациентов, страдающих сексуальными нарушениями с преобладанием в их клинической картине телесных ощущений, являлось общесистемное воздействие (на весь организм), обеспечиваемое в данной установке, которое позволяет одновременно влиять на все системы организма, в том числе нервную, эндокринную, сердечно-сосудистую и лимфатическую, а также на обмен веществ и окислительно-восстановительные процессы. Физиотерапевтические процедуры назначались с самого начала лечебных мероприятий, психотерапевтически опосредовались и проводились на всех этапах.

К концу первого этапа на фоне улучшения настроения, сна, повышения активности, редукции тревожной и сомато-вегетативной симптоматики возобновились и участились спонтанные эрекции. На этом фоне появился интерес к сексуальным отношениям. Прослеживалась тенденция к постепенной нивелировке патологических ощущений в области половых органов, но они еще сохранялись. Улучшение настроения и повышение актив-

ности этими пациентами расценивалось как положительный результат терапии.

На втором этапе терапии по мере редукции психопатологической симптоматики у больных с положительной динамикой, как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики, дозировки препаратов постепенно снижались. Больным со слабой терапевтической динамикой психотропные препараты были сохранены в прежней дозировке. В схему лечения добавлялись средства, повышающие адаптивные возможности — адаптогены и поливитамины.

К концу второго этапа терапии, на фоне месячного курса приема стимулирующих и тонизирующих средств и продолжающегося психотропного лечения, пациенты отметили дальнейшее улучшение состояния, проявляющееся в значительной редукции патологических ощущений и повышении сексуального влечения. На этом фоне участились и улучшилось качество как спонтанных, так и адекватных эрекций.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий был направлен на сексуальную реадаптацию пар. С этой целью были применены методы рациональной терапии, включающие секстерапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей данной пары. Для восстановления эректильной функции и возобновления сексуальных контактов 24,5 % больным был назначен один из препаратов группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

Улучшение сексуальной функции было достигнуто у 80 % пациентов, страдающих соматизированным расстройством (при средней длительности лечения $2,4 \pm 0,8$ месяца) и у 63,3 % — ипохондрическим расстройством (при средней длительности лечения $2,6 \pm 0,4$ месяца), у 90 % — неврастением (при средней длительности лечебно-реабилитационных мероприятий $1,8 \pm 0,3$ месяца), у 66,7 % — органическим эмоционально лабильным (астеническим) расстройством (при средней длительности лечебно-реабилитационных мероприятий $2,3 \pm 0,6$ месяца)

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что возникновение сексуальных дисфункций и специфика клинической картины у больных с соматоформными расстройствами, а также в группе с органическими нарушениями определялись их психопатологической структурой. Разработанные лечебно-реабилитационные мероприятия, включающие психо- и физиотерапевтические методы и дифференцированное применение фармакологических средств, достаточно эффективны (у 80 % пациентов, страдающих сексуальными нарушениями при соматизированном расстройстве, у 63,3 % — при ипохондрическом расстройстве и у 90 % — при неврастении, у 66,7 % при органическом эмоционально лабильном (астеническом) расстройстве), так как они направлены не только на нормализацию сексуальной функции, но и на редукцию психопатологической симптоматики и коррекцию партнерских отношений.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. — М. — 1988. — 527 с.
2. Васильченко Г.С., Агаркова Т.Е., Агарков С.Т. и др.; Под ред. Г.С. Васильченко.- Сексопатология: Справочник.- М.: Медицина. — 1990. — с.17.
3. Кан И.Ю. Сексуальные нарушения при соматизированных психических расстройствах у мужчин. — Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Москва. — 1999. — 135 с.
4. Кан И.Ю., Кибрик Н.Д. Сексуальные дисфункции при соматизированных расстройствах у мужчин//Журн. «Социальная и клиническая психиатрия». — М. — 1999. — Т.9, вып. 3. — С. 45-49.
5. Каплан Г.И., Анзлок Б.Дж. Клиническая психиатрия. Пер. с англ., дополненный, под редакцией проф. Дмитриевой Т.Б. — М. — 1998. — С. 180.
6. Кибрик Н.Д. Вопросы клиники ипохондрического синдрома в сексопатологической практике. // Сборник трудов «Проблемы современной сексопатологии». — М. — 1972. — С. 323-341.
7. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с соматоформными расстройствами //Журн. «Социальная и клиническая психиатрия». — М. — 2006. — Т. 16, вып. 3. — С. 54-57.
8. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Ю.А.Решетняк, И.Ю. Кан, И.Р. Айриянци, И.А. Панюкова. Терапия сексуальных расстройств при различных формах психической патологии. // Пособие для врачей. МЗ РФ, МНИИП МЗ РФ. — М. — 2000. — 31 с.
9. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — М. 1995. — 565 с.
10. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. — М. — 1987. — 235 с.
11. Ягубов М.И. Принципы терапии наиболее часто встречающихся форм сексуальных дисфункций у мужчин // Российский психиатрический журнал. — 2002. — № 2. — С. 48-52.
12. Ягубов М.И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с невротическими расстройствами // Журнал «Социальная и клиническая психиатрия» — М. — 2006. — Т. 16, Вып. 3. — С.46-53.
13. Ягубов М.И. Клинико-динамические особенности и комплексная патогенетическая терапия сексуальных дисфункций у мужчин с психическими расстройствами непсихотического уровня. — Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Москва. — 2006. — 500 с.
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders — DSM-IV, Forth edition. — American Psychiatric Association, Washington, D.C. — 1994. — 886 p.
15. Ford C.V. The somatizing disorders. Illness a way of life //Elsevier Biomedical. — New York. — 1983. — P. 265.
16. ICD-10 / МКБ-10 Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии // Пер. с англ.—СПб.: «АДИС». — 1994. — 208 с.
17. Kellner R. Somatization // J.Nerv. Ment. Dis. — 1990. — Vol. 178. — P. 150-160.
18. Shader R.I. Manual of psychiatric therapeutic.-2 nd ed. — Little Brown and Comp. (Inc.) — Washington, D.C. — 1994. — 378 p.
19. Solncew Andreas. Dissertatio inavguralis medico-forensis MORBORUM MENTIS NATURA, DIAGNOSI ET CURA. Pro gradu doctoris medicinae. MOSQUAE, 1825.
20. Wise T.N. The somatizing patients // Ann. Clin. Psychiat. — 1992. — № 4. — P. 9-17.

Сведения об авторах

Ягубов Михаил Ибрагимович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела сексопатологии Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. E-mail: yaguobov@mail.ru

Кан Игорь Юльевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сексопатологии Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. E-mail: v.iuwanow@yandex.ru

Кибрик Николай Давидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом сексопатологии Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. E-mail: dok-kibrik@mail.ru

Не дай алкоголю
управлять тобой



*Лундбек:
концепция сокращения потребления
алкоголя вместо полного отказа от него*



Целевой пациент – это человек:

- с синдромом алкогольной зависимости, потребляющий алкоголь в количествах вредных для здоровья
- социально адаптированный, заинтересованный в сокращении потребления алкоголя

Обзор данных по препарату Селинкро® (налмефен), расширяющему возможности терапии алкогольной зависимости (резюме рандомизированных контролируемых исследований)

Селинкро® (налмефен; *Selincro® nalmefene*) — первый зарегистрированный препарат, предназначенный для снижения потребления алкоголя у взрослых пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих высокий уровень риска развития неблагоприятных последствий (УРП) в результате приема алкоголя (т.е. 60 г алкоголя или 6 стандартных порций в сутки для мужчин и 40 г или 4 стандартные порции в сутки для женщин), не имеющих физических симптомов абстиненции и не нуждающихся в незамедлительной детоксикации. Селинкро® обязательно должен назначаться вместе с непрерывной психосоциальной поддержкой, направленной на приверженность пациента лечению и снижение потребления алкоголя. Терапия Селинкро® может быть начата спустя 2 недели после проведения первичной оценки в случае, если сохраняется высокий УРП. Селинкро® принимается «по необходимости», независимо от приема пищи; максимальная доза — одна таблетка в сутки (18 мг).

РЕЗЮМЕ

- Алкогольная зависимость — расстройство центральной нервной системы, наносящее значительный медицинский и социальный ущерб, особенно пациентам с высоким уровнем риска последствий (УРП) [51, 3, 11].
- Сокращение потребления алкоголя признается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Европейской медицинской ассоциацией (ЕМА) и руководством общественного здравоохранения в качестве приемлемой терапевтической цели для пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [5, 6, 7, 8, 52].
- Сокращение потребления алкоголя пациентами с высоким УРП уменьшает риск развития опасных для жизни заболеваний, таких как цирроз печени, панкреатит и сердечно-сосудистые заболевания [21, 53–57].
- Селинкро® — первый и единственный зарегистрированный препарат, предназначенный для сокращения потребления алкоголя.
- Селинкро® значительно снижает число дней тяжелого пьянства и суммарное потребление алкоголя в целевой группе населения, что признается Европейской медицинской ассоциацией клинически релевантным [9].
- Суммарное потребление алкоголя и число дней тяжелого пьянства являются важными факторами риска развития тяжелых последствий для здоровья, таких как травмы и хронические заболевания, связанные с алкоголем [56].
- После 6 месяцев приема Селинкро® потребление алкоголя уменьшается более чем на 60%. Это снижение при приеме Селинкро® сохранялось в течение 12 месяцев [44, 45].
- III фаза клинических испытаний показала, что Селинкро® хорошо переносился и безопасен для пациентов с алкогольной зависимостью [9].
- Селинкро®, принимаемый «по необходимости», дает пациенту возможность контролировать ситуацию и управлять болезнью и лечением.
- Селинкро® улучшает качество жизни, связанное со здоровьем (данные тестов HRQoL, SF-36 и EQ-5D) [46].
- Селинкро® является высокоэффективным средством лечения пациентов с алкогольной зависимостью, дополняющим психосоциальную поддержку [50].
- В результате приема Селинкро® пациентами с алкогольной зависимостью, расходы здравоохранения на лечение и профилактику пагубных последствий употребления алкоголя снижаются — уже после первого года и только за счет пациентов с высоким УРП [50].
- Селинкро® представляет собой эффективный вариант лечения для пациентов, чьи потребности не удовлетворяются существующими фармакологическими подходами.

Основание

Бремя алкоголизма

Алкогольная зависимость — хроническое заболевание головного мозга, обусловленное изменениями в дофаминовой мезолимбической и опиоидной системах, отвечающих за процессы подкрепления и вознаграждения. Эти нейроадаптивные изменения в мозге влекут за собой потребление все возрастающих количеств алкоголя, что может приводить к развитию алкогольной зависимости [10, 64–69].

Алкоголь является фактором риска развития более 60 видов болезней и повреждений, включающих [12, 13] сердечно-сосудистые заболевания, цирроз печени, панкреатит, рак и психоневрологические расстройства [14]. В странах Евросоюза число лиц с алкогольной зависимостью оценивается в 14 миллионов человек [3]. В России только официально зарегистрировано около 2,4 миллионов человек с алкогольными расстройствами, что соответствует 1,6% от общей численности насе-

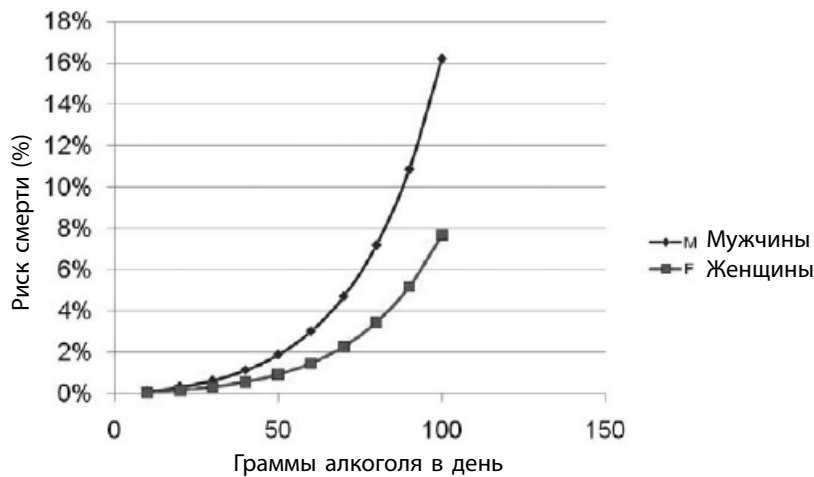


Рис. 1. Зависимость риска преждевременной смерти от количества употребляемого алкоголя (от 10 г в день до 100 г в день) в Европе [21].

ления страны [71]. И около 500 000 смертей ежегодно связано с последствиями злоупотребления алкоголем [72].

Было доказано, что риск смерти возрастает при увеличении потребления алкоголя более 10 грамм в день в пересчете на чистый этанол, как в отношении суммарного риска на протяжении всей жизни, так и для абсолютного годового риска [21].

В странах Евросоюза алкогольная зависимость была причиной более чем 70% смертности в возрасте до 65 лет [32]. В России из-за отравлений алкоголем ежегодно погибают до 40 тысяч человек, причем подавляющее число смертельных отравлений (более 90%) является результатом передозировки этилового спирта в составе магазинной водки и только 2–3% — отравления ядовитыми веществами и суррогатами алкоголя [74]. Стандартизированный показатель смертности среди лиц с алкогольной зависимостью приблизительно в два раза превышает смертность в общей популяции [15].

Потребление алкоголя и алкогольная зависимость являются причиной множества отрицательных социальных последствий для членов семьи потребителей, их друзей и коллег по работе [15]. Алкоголь является ведущей причиной поврежденных и травм — как преднамеренных (сознательные насильственные действия против себя или окружающих, включая самоубийства и суицидальное поведение), так и непреднамеренных (травмы, полученные в ДТП, утопления, ожоги, отравления и падения с высоты) [17–19]. В странах Евросоюза в дорожно-транспортных происшествиях по вине водителей с повышенной концентрацией алкоголя в крови ежегодно погибает около 17 000 человек, что составляет треть всех смертельных случаев [13] при ДТП. В России по данным Р.И. Ягудиной (2010) из-за употребления алкоголя происходит: 67% случаев утоплений, 67% пожаров, 42% самоубийств [73]. В России за 2013 год из-за нарушения правил дорожного движения водителями в состоянии опьянения произошло 13 581 дорожно-

транспортных происшествий (7,6% от их общего числа), в которых погибло 2 314 и было ранено 19 385 человек [75].

ВОЗ определила категории риска возникновения проблем со здоровьем в зависимости от уровня ежедневного потребления алкоголя.

Таблица 1. Критерии риска потребления алкоголя в отношении острых проблем и хронического вреда в зависимости от количества (в пересчете на чистый этанол)

Критерии риска возникновения острых проблем в день выпивки		
	Мужчины	Женщины
Низкий риск	1 г — 40 г	1 г — 20 г
Средний риск	41 г — 60 г	21 г — 40 г
Высокий риск	61 г — 100 г	41 г — 60 г
Крайне высокий риск	>100 г	>60 г
Критерии риска хронического вреда		
	Мужчины	Женщины
Низкий риск	1 г — 40 г	1 г — 20 г
Средний риск	41 г — 60 г	21 г — 40 г
Высокий риск	>61 г	>41 г

Источник: ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения.

В 2013 году государства — члены ВОЗ договорились достичь к 2025 году 10%-го относительного сокращения вредного употребления алкоголя в рамках Плана действий ВОЗ в области неинфекционных заболеваний [49].

Злоупотреблением алкоголя обусловлен и значительный экономический ущерб. Для стран Евросоюза бремя связанных с алкоголем затрат составило в 2010 году 155,8 миллиардов евро.³ Прямые затраты, связанные с алкогольной зави-

симостью, включая госпитализации, небольшие расходы и медикаменты, были оценены как в среднем 6906 миллионов евро в год для стран с высоким уровнем доходов [16]. Связанные с употреблением алкоголя непрямые затраты (потери производительности из-за преждевременной смертности, заболеваемости и других видов нетрудоспособности), были оценены как в среднем 33 933 миллиона евро в год в странах с высоким уровнем доходов [16]. Экономическое бремя алкоголизма в России (2007) было оценено в 649 млрд. рублей, что составляло около 2% объема ВВП [73].

Для России алкоголь также представляет значительное экономическое бремя с общими расходами в размере 647,7 миллиардов рублей в год, что эквивалентно 2% ВВП страны. Анализ структуры экономического бремени потребления алкоголя показывает, что соотношение прямых и не прямых затрат составляет 1:3. При этом лишь 4% всех прямых затрат непосредственно связаны с оказанием наркологической помощи, куда относятся содержание в вытрезвителях, госпитализация в наркологические отделения. Остальные 96% прямых затрат связаны с устранением клинических последствий алкоголизма [76].

Лечение алкогольной зависимости

Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, имеют наибольший процент «недополучения помощи» среди психических заболеваний.³⁰ В Европе средний показатель выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем и больных алкогольной зависимостью, составляет 15% [28], а лечатся менее 10% [3, 29]. Препятствиями для обращения за лечением становятся стигматизация, отрицание болезни и отсутствие информации. Для врачей препятствиями для начала лечения являются отсутствие стимулов к обследованию и лечению, недостаточность знаний о болезни и вариантах лечения, сложности с соблюдением полного отказа от алкоголя и дискомфорт от работы со стигматизированным заболеванием [4, 23, 36, 58, 59].

Модель лечения у большинства пациентов с алкогольной зависимостью должна быть направлена на облегчение симптомов отмены, достижение состояния воздержания и предотвращение рецидива.^{8,22} Этого можно добиться как с помощью одних только психосоциальных вмешательств, так и при комбинации их с применением фармакологических препаратов. Психосоциальные подходы включают ряд методов от простого краткого вмешательства до более интенсивной когнитивной поведенческой терапии.

До введения в клиническую практику Селинкро® все имевшиеся фармакологические препараты для лечения алкогольной зависимости назначались в качестве дополнительных средств к психосоциальным вмешательствам, имевшим целью поддержания трезвости или профилактику рецидивов. Эти препараты демонстрировали эффективность при поддержании трезвости и вклю-

чали в себя средства для аверсивной терапии (например, дисульфирам) и средства для подавления тяги (налтрексон, акампросат).

Отказ от употребления алкоголя является наилучшей целью лечения, если этой цели удастся достичь и поддерживать. Однако многие пациенты не готовы к полному отказу [23]. Приблизительно половина пациентов с алкогольными проблемами предпочитают в качестве цели лечения частичный отказ [24, 25]. Важными факторами успешного лечения [31] являются мотивация к изменению, вовлечение пациента в лечебный процесс и приверженность лечению [32].

Существует потребность в вариантах лечения, которые могли бы усиливать вовлеченность пациента в лечебный процесс и увеличивать его мотивацию на получение лучшего лечебного эффекта. Такая необходимость была признана Европейской медицинской ассоциацией (ЕМА).

Клинические рекомендации по сокращению потребления алкоголя

Концепция сокращения потребления алкоголя получила признание в качестве обоснованной цели лечения для пациентов с алкогольной зависимостью, что нашло отражение в различных рекомендациях по терапии. Например, Европейская медицинская ассоциация в своем руководстве по разработке лекарственных препаратов для лечения алкогольной зависимости теперь рекомендует стратегию снижения как реально достижимую промежуточную лечебную задачу [8]. Наряду со многими другими рекомендациями, направленными на сокращение потребления алкоголя, Британский национальный институт здравоохранения (NICE) также рекомендует врачам ориентировать пациентов либо на снижение употребления алкоголя и связанного с этим рискованного поведения или на полный отказ от его употребления [7]. Кроме того, Национальный институт по изучению злоупотребления алкоголем и алкоголизму (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA) подготовил Руководство для клиницистов и пациентов по снижению потребления алкоголя (отмечая при этом, что оптимальным результатом остается полный отказ от алкоголя) [5, 6].

Селинкро® — Место в терапии алкогольной зависимости

Селинкро® — первое и единственное зарегистрированное лекарственное средство, направленное на сокращение потребления алкоголя. Препарат рекомендован взрослым пациентам без симптомов физической абстиненции, не нуждающимся в немедленной детоксикации и имеющим высокий УРП в момент первичного обследования и через 2 недели после него [1].

На рис. 2 представлена схема лечения для пациентов с алкогольной зависимостью согласно клиническим рекомендациям (пример CG115 NICE) и предполагаемое место Селинкро® в современной схеме терапии.

ПАЦИЕНТ НЕ НУЖДАЕТСЯ В КУПИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ОТМЕМЫ ИЛИ В ДЕТОКСИКАЦИИ
(в основном легкая зависимость)

ПАЦИЕНТ НУЖДАЕТСЯ В КУПИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ОТМЕМЫ ИЛИ В ДЕТОКСИКАЦИИ
(в основном средняя и тяжелая зависимость)



Рис. 2. Предлагаемая схема подходов к терапии пациентов с алкогольной зависимостью

Целевая популяция для применения Селинкро®

В рандомизированных исследованиях ESENSE 1, ESENSE 2 и SENSE (клинические исследования III фазы) участвовали 1 997 пациентов с алкогольной зависимостью. Одна группа получала Селинкро® и психосоциальную поддержку, вторая — плацебо и психосоциальную поддержку. Эффективность препарата исследовалась в течение шести месяцев (ESENSE 1 и ESENSE 2), тогда как SENSE было прежде всего разработано для изучения безопасности и переносимости Селинкро®, принимаемого в течение одного года. Критерий эффективности был добавлен для оценки успешности лечения в исследовании SENSE после доработки протокола. Исследования ESENSE 1 и ESENSE 2 имели две конечные цели: сокращение к шестому месяцу числа дней тяжелого пьянства и суммарного потребления алкоголя.

Европейская медицинская ассоциация (EMA) расценивает число дней тяжелого пьянства и общее потребление алкоголя как показатели эффективности антиалкогольного лечения. На основании рекомендации EMA в 2008 г. группа «психосоциальная поддержка + плацебо» была выбрана в качестве контрольной, поскольку других лекарственных средств, предназначенных для уменьшения потребления алкоголя, не существует [43–45, 60].

Непрерывная психосоциальная поддержка, рекомендуемая наряду с использованием Селинкро,

является простым вмешательством и обычно используется в рутинной клинической практике для лечения других хронических заболеваний, таких как диабет, когда важно вовлечение в процесс лечения самих пациентов. Главной целью является поддержка пациента в стремлении снизить употребление и улучшить приверженность лечению, что может быть достигнуто во время обычной консультации врача общей практики или другого медицинского работника первичного звена здравоохранения. Такой сотрудник должен сосредоточиться на необходимости соблюдения назначений, контролировать потребление алкоголя и оценивать эффективность лечения, а также обеспечивать обратную связь с пациентом.

Селинкро®: клиническая эффективность

В популяции пациентов с высоким и очень высоким УРП в начале исследования и после рандомизации, Селинкро® статистически значимо снизил за 6 месяцев число дней тяжелого пьянства и суммарное потребление алкоголя по сравнению с плацебо. Разница между двумя группами в ESENSE 1 составила по показателю дней тяжелого пьянства на 3,7 дня в месяц [$p=0,001$]; суммарное потребление алкоголя — на 18,3 г в день [$p=0,001$] в пользу Селинкро®. В исследовании ESENSE 2 число дней тяжелого пьянства снизилось на 2,7 в месяц [$p=0,025$]; суммарное потребление алкоголя — на 10,3 г в день [$p=0,040$] также в пользу Селинкро

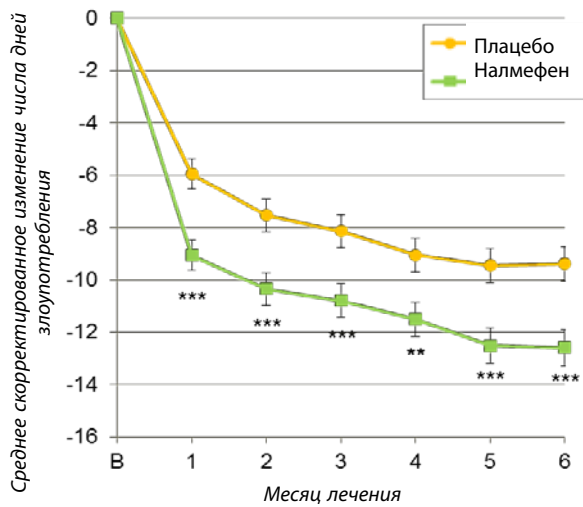


Рисунок 3: Изменение числа дней тяжелого пьянства

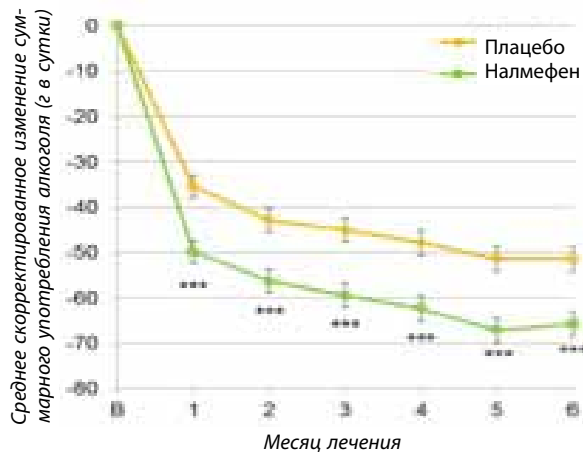


Рис. 4. Изменение показателя суммарного потребления алкоголя

ПМСИ (НС) Оценка ПМПА и Ст. ош.; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с плацебо; ПМСИ = повторная модель со смешанными эффектами; НС=наблюдаемые случаи; ПМПА = полное множество пациентов для анализа; Ст. ош. = стандартная ошибка.

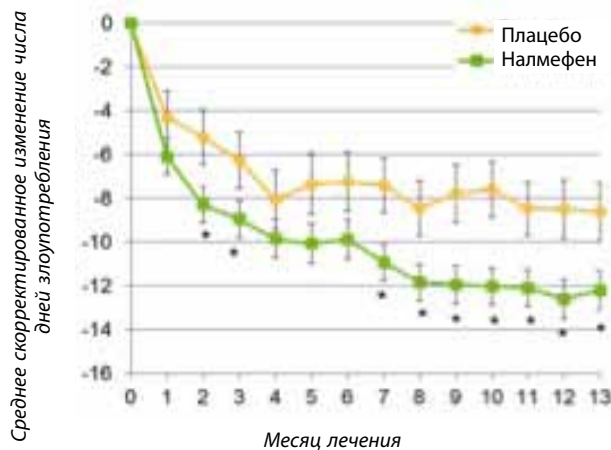


Рис. 5. Изменение числа дней тяжелого пьянства

[44]. В обоих исследованиях преимущество Селинкро® наблюдалось уже через 1 месяц и сохранялось в течение всего периода исследования.

В исследовании SENSE Селинкро® значительно сокращал число дней тяжелого пьянства и суммарное потребление алкоголя существенно больше, чем плацебо. В конце 12-месячного исследования преимущество Селинкро® перед плацебо составляло по показателю дней тяжелого пьянства 3,6 дня в месяц ($p=0,016$), а по показателю суммарного потребления алкоголя — 17,3 г в день ($p=0,013$) в пользу Селинкро® [45].

Показатели дней тяжелого пьянства и суммарного потребления алкоголя: среднее изменение в течение 6 месяцев исследования (ESENSE 1 и 2) — пациенты с высоким УРП в начале исследования и после рандомизации [44, 37].

SENSE — изменение показателей дней тяжелого пьянства и суммарного потребления алкоголя в целевой популяции пациентов по отношению к первоначальному уровню (до лечения) (MMRM, FAS) [45].

Клиническая релевантность этих результатов признана Европейской медицинской ассоциацией и подтверждается анализом терапевтического эффекта, динамики вторичных критериев эффективности и данными прогностических моделей.

Суммарный анализ двух 6-месячных исследований эффективности показал, что 57 % пациентов в группе Селинкро® и 42 % пациентов в группе плацебо имели терапевтический эффект, за что принималось улучшение на два уровня по сравнению с исходным состоянием в течение шести месяцев ($p < 0,001$) (для пациентов с исходно крайне высоким риском терапевтическим эффектом считалось снижение риска до среднего или ниже; для пациентов с исходно высоким или средним риском терапевтическим эффектом считалось снижение риска до низкого или его отсутствие) [46].

При анализе вторичных критериев эффективности было обнаружено, что налмефен улучшал зависящее от состояния здоровья качество жизни пациентов (по данным опросников HRQoL, SF-36 и EQ-5D).

Сокращение потребления алкоголя с Селинкро® привело к снижению активности ферментов печени: гамма-глутамил транспептидазы [GGT] и аланин трансаминазы [ALAT] по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), что является показателем снижения риска повреждения печени.

Прогнозируемое сокращение вреда, определенное при анализе с помощью модели микросимуляции

Прогностическая модель микросимуляции была разработана, чтобы оценить воздействие Селинкро® на последствия потребления алкоголя, используя данные о клинических испытаниях и опубликованных эпидемиологических исследованиях, изучающих связь между потреблением ал-

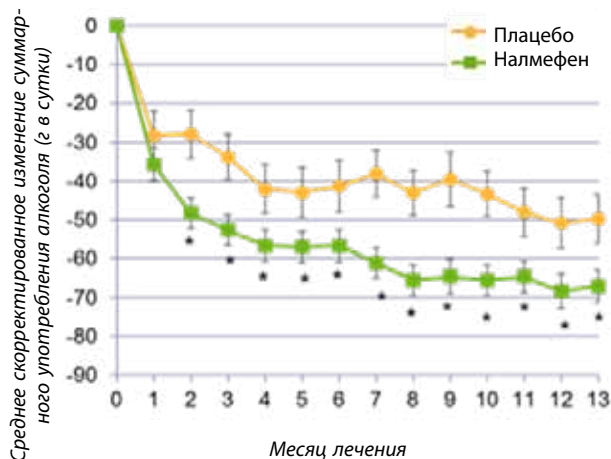


Рисунок 6: Изменения суммарного потребления алкоголя

ПМСИ (НС) Оценка ПМПА и Ст. ош.; * $p < 0.05$; ПМСИ = повторная модель со смешанными эффектами; НС = наблюдаемые случаи; ПМПА = полное множество пациентов для анализа; Ст. ош. = стандартная ошибка.

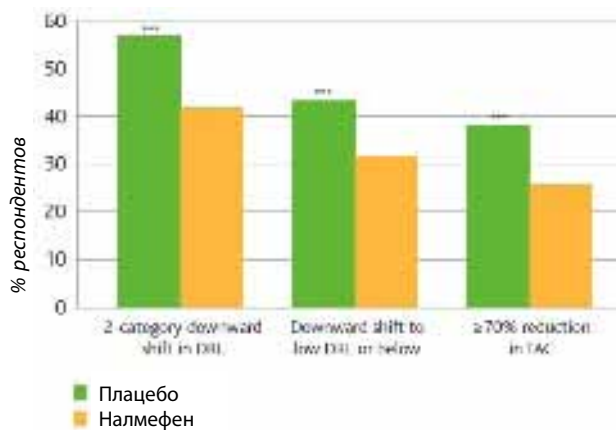


Рис. 7. Объединенные данные (ESENSE 1 и 2) — доля пациентов с терапевтическим эффектом в целевой популяции через 6 месяцев (логистическая регрессия; MMRM, FAS) [46].

коголя и риском развития заболеваний. Данные проведенного анализа показали, что риск развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, повреждений, связанных и не связанных с дорожно-транспортными происшествиями, цирроза печени, панкреатита, пневмоний и геморрагического инсульта у больных с алкогольной зависимостью существенно выше при большем количестве дней тяжелого пьянства и суммарного потребления алкоголя по сравнению с пациентами, у которых эти показатели меньше.

Так, разница в 2–3 дня в месяц по числу дней тяжелого пьянства между группой Селинкро® и группой плацебо приводит к дополнительному предотвращению в первой группе 960 опасных для здоровья событий в год (в расчете на 100 000 пациентов).

Разница в 10–15 г этанола в день по показателю суммарного потребления алкоголя между

Показатели эффективности по сравнению с плацебо в целевой группе пациентов через 6 месяцев после начала приема препарата (MMRM, FAS) [44, 37]

	ESENSE 1		ESENSE 2	
	Отличие от плацебо	Значение p	Отличие от плацебо	Значение p
Основные критерии, среднее (ст. ошибка)				
Дней злоупотребления в месяц	-3,7 (1,1)	0,001	-2,7 (1,2)	0,025
Общее потребление (г в день)	-18,3 (4,4)	<0,001	-10,3 (5,0)	0,040
Другие вторичные критерии, среднее (ст. ошибка)				
АЛТ ^d	0,83	0,001	0,85	0,010
ГГТ ^d	0,73	<0,001	0,90	0,244
Опросник SF-36 – психологический компонент	2,1 (1,2)	0,074	4,3 (1,4)	0,002
Опросник SF-36 – физический компонент	0,5 (0,8)	0,522	2,1 (0,8)	0,007
Опросник EQ-5D – общий показатель	0,02 (0,02)	0,225	0,05 (0,02)	0,058
Опросник EQ-VAS – состояние здоровья	3,8 (1,8)	0,043	3,5 (2,0)	0,084

Дней злоупотребления в течение года	100–120	120–140	Разница
Ишемическая болезнь сердца	1 707	1 819	112
Ишемический инсульт	538	572	34
Транспортные травмы	398	465	67
Другие травмы	3 082	3 602	517
Цирроз	428	505	77
Панкреатит	188	235	47
Пневмония	1 957	2 046	89
Геморрагический инсульт	171	188	17

двумя группами пациентов приводит к дополнительному предотвращению в группе Селинкро® 692 опасных событий в год (в расчете на 100 000 пациентов).

Суммарное потребление алкоголя (г за год)	15 000–18 000	18 000–21 000	Разница
Ишемическая болезнь сердца	1 562	1 640	78
Ишемический инсульт	498	524	26
Транспортные травмы	304	358	54
Другие травмы	2 492	2 881	389
Цирроз	322	370	48
Панкреатит	132	150	18
Пневмония	1 812	1 879	67
Геморрагический инсульт	149	161	12

Согласно данным Европейского отчета по общественной оценке (EPAR), различие по числу дней тяжелого пьянства в 2–3 дня в месяц и по показателю суммарного потребления алкоголя в 10–15 г этанола в день является клинически значимым [60]. По данным исследований ESENSE 1, ESENSE 2 и SENSE, эффект Селинкро® попадает в данный диапазон.

Безопасность

Безопасность и переносимость Селинкро® были продемонстрированы в ходе мультицентровых, плацебо-контролируемых, двойных слепых, рандомизированных клинических исследований (III фазы) с участием почти 2000 пациентов с алкогольной зависимостью [43, 45, 62, 47, 44].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, возникающими более часто при лечении Селинкро® (по сравнению с плацебо), были тошнота, головокружение, бессонница, головная боль, рвота, слабость и сонливость.

Большинство нежелательных явлений были проходящими, малой или средней тяжести, и наблюдались главным образом в начале лечения, что было ожидаемо, в соответствии с фармакологическими свойствами Селинкро®.

В целевой группе пациентов с высоким УРП суммарные показатели нежелательных явлений и число отказов от лечения из-за побочных эффектов были схожими с показателями в общей популяции [45, 43, 44, 47, 62].

Приверженность пациентов — Дозирование «по необходимости»

Дозирование по необходимости снижает фармакологическую нагрузку на организм и вовле-

кает самого пациента в лечебный процесс. Это приводит к более полному осознанию пациентом разных типов потребления алкоголя, позволяет лучше идентифицировать опасные ситуации, что положительно влияет на результат лечения. Наконец, принцип дозирования Селинкро® по необходимости хорошо понимался пациентами и успешно использовался в клинических исследованиях, что нашло отражение в высоких показателях приверженности [48].

В целевой группе 63% пациентов в группе Селинкро® были привержены к лечению по крайней мере в течение 80% дней всего периода исследования [70]. Проявлением приверженности считалось: прием препарата в день, когда имело место употребление алкоголя (в любом количестве), или день, когда употребления алкоголя не было (с приемом препарата или без него).

Налтрексон

Селинкро® по своей химической структуре отличается от Налтрексона, и хотя оба препарата действуют на систему опиатных рецепторов, они имеют различные фармакологические свойства (EMA). Селинкро® имеет большую селективность к каппа-опиоидным рецепторам, чем Налтрексон. In vitro Селинкро® проявляет свойства частичного агониста каппа-опиоидных рецепторов, тогда как налтрексон действует как антагонист. На сегодня нет клинических исследований, в которых непосредственно сравнивается эффективность Налтрексона и Селинкро®. Налтрексон исследовался, главным образом для профилактики рецидивов у пациентов, для которых целью лечения был полный отказ от алкоголя [34].

Компания «Лундбек» (Lundbeck) провела системное изучение литературных источников для оценки эффективности Налтрексона, когда он используется в том же лечебном контексте, что и Селинкро®, т. е. для снижения потребления алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью. Как и в обзоре NICE (2011), в работе «Лундбек» было найдено лишь незначительное число данных, оценивающих Налтрексон с точки зрения сокращения потребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью, поэтому, по данному вопросу обоснованное заключение не может быть сделано. Таким образом, из-за различий в дизайне исследования, критериях включения и исключения, целей исследования и конечных результатов, а также отсутствия достаточных данных по исследованию Налтрексона, не было возможности осуществить не прямой сравнительный анализ Налтрексона и Селинкро®, который соответствовал бы требованиям NICE.

Эффективность затрат

Для оценки пользы для здоровья и расходов, связанных с лечением, в группах «Селинкро® + психосоциальная поддержка» и «только психосоциальная поддержка» в течение 5 лет применя-

лось марковское моделирование. Основную популяцию составили пациенты с высоким или очень высоким УРП в соответствии с показаниями для назначения Селинкро®.

В Англии Селинкро® в сочетании с психосоциальной поддержкой имел положительный эффект в размере 5204 фунтов стерлингов на год жизни с поправкой на ее качество (QALY), что превосходило заранее принятый порог в 2000 фунтов стерлингов на год жизни с поправкой на ее качество (QALY).

Влияние на бюджет

Сравнение числа отрицательных последствий употребления алкоголя для здоровья, которые удалось предотвратить путем назначения Селинкро® с сопутствующей психосоциальной поддержкой в сравнении с продолжением употребления алкоголя в больших количествах с помощью марковского статистического моделирования, показало, что первый подход позволяет сэкономить в расчете на одного пациента 193 фунта стерлингов в год или 845 фунтов стерлингов за 5 лет. Назначение Селинкро® в сочетании с психосоциальной поддержкой позволило предотвратить в течение одного года 1296 связанных с алкоголем заболеваний или травм и 129 смертей на 100 000 пациентов по сравнению с одной только психосоциальной

ной поддержкой и 7179 заболеваний или травм и 309 смертей на 100 000 пациентов по сравнению с одной только психосоциальной поддержкой за 5 лет [50].

Режим дозирования

Селинкро® — это покрытые оболочкой таблетки, содержащие 18.06 мг налмефена в виде гидрохлорида дигидрата [9]. Селинкро® 18 мг принимается перорально по необходимости [9]. Пациентам рекомендуется принимать максимум одну таблетку в дни с риском потребления алкоголя [9]. Предпочтительно принимать таблетку за 1–2 часа до приема алкоголя [9]. Если пациент начал прием алкоголя без приема Селинкро®, следует принять одну таблетку как можно быстрее [1].

Селинкро® можно принимать с едой или без еды.¹

У пациентов целевой группы Селинкро® принимался «по необходимости» приблизительно в течение половины дней исследования [48].

Экономический анализ, в котором выход участников из исследования не моделируется отдельным образом, объединенные данные трех основных исследований (ESENCE 1 и 2 и SENCE) свидетельствуют, что Селинкро® принимался «по необходимости» с учетом выхода из исследования в течение 35% дней в году (127 дней из 365) [37].

Литература

1. Summary of Product Characteristics. December 2012. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
2. Rehm J., Shield K.D., Gmel G., et al. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23 (2): 89–97.
3. Rehm J., Shield K.D., Rehm M.X., et al. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe: potential gains from effective interventions for alcohol dependence. *Centre for Addiction and Mental Health, Canada*, 2012.
4. Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001; 62 (2): 211–220.
5. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). *Helping patients who drink too much. A clinician's guide. Updated 2005 Edition. National Institutes of Health (NIH) Publication No. 07-3769*. 2007.
6. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). *Rethinking drinking: alcohol and your health. National Institutes of Health (NIH) Publication No. 10-3770*. 2010.
7. National Institute of Health and Clinical Excellence. *Alcohol-use disorders: preventing harmful drinking. NICE public health guidance 24. Issued: June 2010. © NICE 2010. guidance.nice.org.uk/ph24*
8. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008*. 2010
9. Selincro® (nalmefene HCl). *Summary of Product Characteristics (SmPC)*. December 2012. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
10. Spanagel R, Hertz A, Shippenberg TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 2046–2050.
11. Kalivas, P. W., O'Brien, C. (2008). «Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity.» *Neuropsychopharmacology* 33(1): 166–180.
12. World Health Organization (WHO). *Global status report on alcohol and health*. 2011
13. Anderson P, Baumberg B. *Alcohol in Europe. A public health perspective. European Commission; 2006*.
14. Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. *Alcohol use. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL (eds.). Comparative quantification of health risks. WHO, 2004*.
15. WHO (2011) «Global status report on alcohol and health.» http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf
16. Mohapatra, S., J. Patra, S. Popova, A. Duhig and J. Rehm (2010). «Social cost of heavy drinking and alcohol dependence in high-income countries.» *Int.J.Public Health* 55(3): 149–157.
17. World Health Organization (WHO). *WHO expert committee on problems related to alcohol consumption*. 2007.

18. Lesage AD, Boyer R, Grunberg F, et al. Suicide and mental disorders: a case-control study of young men. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (7): 1063–1068.
19. Andrews JA, Lewinsohn PM. Suicidal attempts among older adolescents: prevalence and co-occurrence with psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (4): 655–662.
20. Dawson DA, Archer LD. Relative frequency of heavy drinking and the risk of alcohol dependence. *Addiction* 1993; 88 (11): 1509–1518.
21. Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction* 2011; 106 (Suppl 1): 11–19.
22. NICE (2011) «Alcohol-use disorders: The NICE guideline on diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence.» <http://publications.nice.org.uk/alcohol-use-disorders-diagnosis-assessment-and-management-of-harmful-drinking-and-alcohol-cg115>
23. Gastfriend, D. R., J. C. Garbutt, H. M. Pettinati and R. F. Forman (2007). «Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence.» *J.Subst.Abuse Treat.* 33(1): 71-80.
24. Hodgins, D. C., G. Leigh, R. Milne and R. Gerrish (1997). «Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics.» *Addict.Behav.* 22(2): 247-255
25. Heather, N., S. J. Adamson, D. Raistrick and G. P. Slegg (2010). «Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups.» *Alcohol Alcohol* 45(2): 128-135.
26. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000; 284 (13): 1689–1695.
27. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract* 2006; 12 (2): 80–89.
28. Mukherjee RS, Sosa MP. Special report: alcohol addiction market offers tremendous scope for expansion. *Decision Resources*, 2010.
29. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; (Suppl. 420): 47–54.
30. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004; 82 (11): 858–866.
31. DiClemente CC, Scott CW. Stages of change: interactions with treatment compliance and involvement. *NIDA Res Monogr* 1997; 165: 131–156.
32. Marlatt GA, Witkiewitz K. Harm reduction approaches to alcohol use: health promotion, prevention, and treatment. *Addict Behav* 2002; 27 (6): 867–886.
33. Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, et al. Prolonged central mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (12): 2245–2253.
34. Rosner, S., A. Hackl-Herrwerth, S. Leucht, S. Vecchi, M. Srisurapanont and M. Soyka (2010). «Opioid antagonists for alcohol dependence.» *Cochrane. Database.Syst.Rev.*(12): CD001867
35. Gunzerath L, Hewitt BG, Li TK, Warren KR. Alcohol research: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1216: 1–23.
36. Sobell LC, Ellingstad TP, Sobell MB. Natural recovery from alcohol and drug problems: methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction* 2000; 95 (5): 749–764.
37. H. Lundbeck A/S. Data on file, 2013.
38. WHO 1993
39. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR™)*. 2000.
40. Lundbeck. *Summary of clinical efficacy*. 2012.)
41. Williams EC, Horton NJ, Samet JH, Saitz R. Do brief measures of readiness to change predict alcohol consumption and consequences in primary care patients with unhealthy alcohol use? *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (3): 428–435.
42. Dias et al., 2011
43. Gual et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence *Eur Neuropsychopharmacology* 2013;23(11):1432–1442;
44. Van den Brink et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* 2013;48(5):570–578
45. Van den Brink et al. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* 2014; e-pub
46. Nutt et al. poster presented at ECNP 2013
47. van den Brink et al poster presented at the EPA 2013
48. Sinclair et al *Eur Addict Res* 2014;20:209–217
49. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1
50. Laramée et al. The cost-effectiveness and public health benefit of nalmefene added to psychosocial support for the reduction of alcohol consumption in alcohol dependence: a Markov model- *BMJ open* submitted
51. WHO MH Global Strategy
52. WHO (2001) «The world health report 2001 — mental health: new understanding, new hope.» <http://www.who.int/whr/2001/en/>
53. Rehm J, Rehn N, Room R, et al. The global distribution of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking. *Eur Addict Res* 2003; 9 (4): 147–156
54. Raistrick D, Heather N, Godfrey C. *National Treatment Agency for Substance Misuse. Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems.* NHS, 2006
55. Irving, H. M., A. V. Samokhvalov and J. Rehm (2009). «Alcohol as a risk factor for pancreatitis. *A*

- systematic review and meta-analysis.» *JOP*. 10(4): 387-392.
56. Rehm, J., D. Baliunas, G. L. Borges, K. Graham, H. Irving, T. Kehoe, C. D. Parry, J. Patra, S. Popova, V. Poznyak, M. Roerecke, R. Room, A. V. Samokhvalov and B. Taylor (2010). «The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview.» *Addiction* 105(5): 817-843.
 57. Parry, C. D., J. Patra and J. Rehm (2011). «Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications.» *Addiction* 106(10): 1718-1724.
 58. Owen & Marlatt. *Am J Addiction* 2001;10:289-295.
 59. http://amphoraproject.net/w2box/data/Deliverables/AMPHORA_WP6_D2.5.pdf. February 2013
 60. EPAR. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002583/human_med_001620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 61. Grant JE, Odlaug BL, Potenza MN, et al. Nalmefene in the treatment of pathological gambling: multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 330-331. Erratum in: *Br J Psychiatry* 2011; 198: 75.
 62. Mann K, Bladström A, Torup L, et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (8): 706-713.
 63. Karhuvuora S, Simojoki K, Virta A, et al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (7): 1179-1187.
 64. Gilman JM, Ramchandani VA, Davis MB, et al. Why we like to drink: a functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol. *J Neurosci* 2008; 28: 4583-4591.
 65. Tanda G, Di Chiara G. A dopamine-mu1 opioid link in the rat ventral tegmentum shared by palatable food (Fonzies) and non-psychostimulant drugs of abuse. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1179-1187.
 66. Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 1067-1080.
 67. Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. *Alcohol Res Health* 2008; 31: 310-339.
 68. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. *Alcohol Res Health* 2008; 31: 185-195.
 69. Koob GF. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 13: 3-30.
 70. Sinclair et al. poster presented at ECNP 2013.
 71. Кошкина Е.А., Киржанова В.В, Гусева О.И., Григорова Н.И., Муганцева Л.А. Оказание наркологической помощи населению Российской Федерации в 20112 г. *Вопросы наркологии* №4, 2013.
 72. Доклад Общественной Палаты Российской Федерации. Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: Социально-экономические последствия и меры противодействия. Доклад утвержден Советом Общественной палаты Российской Федерации, 13 мая 2009 года.
 73. Р.И. Ягудина с соавт. Фармакоэкономика алкоголизма, — М., 2010; Р.И. Ягудина, Алкоголизм: экономическое бремя для страны, «Катрен-стиль», декабрь 2013.
 74. Крюков, Харченко В.И., Найденова Н.Г, Буромский И.В., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрищов В.М Острая интоксикация этиловым спиртом, а не его суррогатами — основная причина смертельных отравлений алкоголем в России. // *Наркология*. — 2005. — №10 — с. 50-59.
 75. Данные официального сайта Госавтоинспекции МВД России <https://www.gibdd.ru/>
 76. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е., Усенко К.Ю. «Фармаэкономика алкоголизма» Медицинское информационное агентство, 2010.

Обзор данных подготовлен по материалам, предоставленным компанией ООО «Лундбек РУС» (Lundbeck, Дания).

Психодиагностика страха прогрессирования заболевания: результаты апробации русскоязычной версии опросника

Сирота Н.А., Московченко Д.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Резюме. В статье представлены результаты апробации русскоязычной краткой версии опросника страха прогрессирования заболевания на женщинах с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Проблема тревожных расстройств является актуальной для онкологических заболеваний, однако, несмотря на разнообразие психодиагностических инструментов, в отечественной клинической психологии отсутствуют эффективные скрининговые инструменты для диагностики беспокойств пациентов о возможности прогрессирования или повторения заболевания со всеми биопсихосоциальными последствиями. Общий объем выборки составил 177 женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, средний возраст составил $54,66 \pm 6,86$. Показано, что русскоязычная версия опросника страха прогрессирования заболевания соответствует англоязычной в отношении надежности-согласованности, внутренней структуры пунктов и внешней валидности.

Ключевые слова: страх прогрессирования заболевания, тревожные расстройства, опросник страха прогрессирования заболевания.

Psychodiagnostic fear of disease progression the results of trying and testing the Russian version of the Fear of Progression Questionnaire-Short Form

Sirota N.A., Moskovchenko D.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov.

Abstract: The problem of anxiety disorders is actual for cancer, however, despite the variety of psychodiagnostic instruments in Russian clinical psychology there are no effective screening tools for diagnosing patients worry about the possibility of progression or recurrence of the disease with all the biopsychosocial consequences. This paper is devoted to development and validation of Russian version Short Form Fear of Progression Questionnaire on women with cancer of the reproductive system. The sample comprises 177 women with cancer of the reproductive system, mean age was $54,66 \pm 6,86$ years. Russian version of the Fear of Progression Questionnaire is found to be fully consistent with English version in terms reliability, internal consistency and external validity.

Key words: fear of progression, anxiety disorder, Fear of Progression Questionnaire

Введение

Тревога является наиболее распространенной психологической реакцией в ситуации диагностирования онкологического заболевания. В ситуации онкологического заболевания тревогу необходимо учитывать, понимая её разнонаправленный характер. Согласно проведенным исследованиям, усиление тревоги в ответ на появление болезни может активизировать проблемно-ориентированное совладающее с болезнью поведение и способствовать приверженности рекомендованному лечению. Данная тревога может считаться адаптивной, так как она выполняет функции повышения эффективности адаптации к болезни [1,2]. Дезадаптивная тревога может снижать функционирование и влиять на приверженность лечению, дезорганизует больного, снижает его возможности, как в отношении адекватной оценки ситуации заболевания, так и в отношении формирования эффективных форм поведения в ситуации реагирования на него [7]. По данным некоторых исследований распространенность тревожных расстройств у онкологических пациентов чаще

всего варьируется в пределах 10% — 49% [8,9], что указывает на противоречивость данных, при значительной актуальности исследования данной проблемы.

Несмотря на констатацию высокого уровня тревоги у онкологических больных многими исследователями в области клинической психологии, практически отсутствуют исследования направленные на диагностику беспокойств пациентов в отношении возможности прогрессирования или повторения заболевания.

Концепцию страха прогрессирования заболевания следует отличать от психиатрической концепции тревожных расстройств. В отличие от понимания тревожных расстройств, главной чертой которых является иррациональность опасений, в контексте онкологического заболевания пациенты действительно сталкиваются с витальной угрозой, и их реагирование на болезнь сложно отнести к иррациональным переживаниям. Однако пациенты могут испытывать длительные и преувеличенные опасения, что также оказывает влияние на их психологическое благополучие и качество жизни [6]. В то же время, иррациональное игнорирование возможности прогрессирования онко-

логического заболевания, может привести к прекращению необходимого лечения и отсутствию приверженности ему.

Под страхом прогрессирования заболевания понимается беспокойство пациентов о возможности прогрессирования или повторения заболевания со всеми биопсихосоциальными его последствиями [4]. Страх прогрессирования заболевания является ситуационно-специфическим и полностью осознаваемым переживанием, основывающимся на личном опыте болезни, угрожающей жизни. Страх прогрессирования заболевания является в целом адекватным ответом на реальную угрозу в процессе диагностики и лечения болезни, в зависимости от степени выраженности может варьировать от функционального (мобилизующего) до дисфункционального переживания [3].

Исследователями была показана связь дисфункционального уровня страха прогрессирования заболевания с эффективностью совладающего с болезнью поведения, качеством жизни и социальным функционированием, что делает актуальным его оценку в клинической практике, а также указывает на важность его роли в формировании представлений о болезни и переживаний больных [5].

Цель: апробация русскоязычной версии краткой версии опросника страха прогрессирования заболевания, а также выявление связи страха прогрессирования заболевания со стратегиями совладания со стрессом, тревогой и депрессией у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 177 женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы (n=177). Средний возраст составил $54,66 \pm 6,86$. Все обследованные пациентки проходили стационарное лечение в Центральной клинической больнице № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в г. Москва. Было обследовано 59 женщин больных раком молочной железы (n=59) из них на начальных стадиях заболевания обследована 21 пациентка (35%), на поздних стадиях 38 (64%), 59 женщин с раком тела матки (n=59) из них на начальных стадиях заболевания обследовано 42 пациентки (71%), на поздних стадиях 17 больных (28%), 59 женщин больных раком яичников из них на начальных стадиях обследовано 24 пациентки (40%), на поздних стадиях обследовано 35 пациенток (59%). Социально-демографические характеристики обследованных пациенток:

- Семейное положение. 73% (n=130) всех обследованных женщин состояло в браке, 12% (n=23) вдовы, 13% (n=24) разведены.

- Уровень образования. Среди обследованных пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы средне-специальное образование имели 53% (n=94), средний уровень об-

разования имело 11% (n=20), высшее образование имели 35% пациенток (n=63).

- Тип получаемого лечения. Больные, с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, обследованные в послеоперационный период, составили 89% (n=89) от всей выборки, на этапе химиотерапии было обследовано 88% (n=88) больных.

- Прогрессирование/рецидив рака. Прогрессирование или рецидив отмечался у 27% пациенток (n=49), ремиссия отмечалась у 72% (n=128).

Все испытуемые отвечали на вопросы краткой версии опросника страха прогрессирования заболевания.

Процедура апробации

1. Перевод в соответствии с протоколом перевода ВОЗ и подготовка текста методики на русском языке. Опросник состоит из 12 пунктов, оцениваемых по шкале Лайкерта, направленных на исследование уровня страха прогрессирования заболевания. Структура краткой версии опросника включает вопросы, относящиеся к субшкалам: эмоциональные реакции, страхи, связанные с профессиональными достижениями, страх утраты автономии, семейные страхи. Текст опросника обсуждался с испытуемыми. Методика была понятна и не вызывала трудностей.

2. Сбор данных для оценки психометрических показателей опросника.

3. Оценка распределения пунктов, надежности и внутренней валидности методики. Данный этап предполагал расчет показателей описательной статистики. Выявлялись внутренняя согласованность и структурная валидность (на основе конфирматорного факторного анализа и корреляционного анализа). Психометрические показатели русскоязычной версии сопоставлялись с оригинальными показателями, установленными создателями опросника. Так, внутренняя согласованность по данным исследователей, варьирует в диапазоне 0,77 — 0,94.

4. Выявление связи социально-демографических и клинико-anamnestических характеристик с краткой версией Опросника страха прогрессирования заболевания.

5. Оценка внешней валидности методики:

Тревога и депрессия. Поскольку понятие страха прогрессирования заболевания было предложено как мера оценки степени выраженности психологического дистресса у больных хроническими заболеваниями, мы предположили, что уровень страха прогрессирования заболевания будет коррелировать с выраженностью тревоги и депрессии.

Совладающее поведение. Исследования страха прогрессирования заболевания у пациенток с раком молочной железы выявило неоднозначную связь между активным проблемно-ориентированным стилем и депрессивным стилем совладающего поведения. Женщины с депрессивным стилем совладающего поведения могут обладать более

высоким уровнем страха прогрессирования заболевания из-за наличия у них пассивной модели поведения, отсутствия адаптивных стратегий преодоления и чувства беспомощности. Пациентки с активным проблемно-ориентированным стилем в свою очередь более ориентированы на будущее и, в частности напуганы возможностью потери самостоятельности, и теми нарушениями в организме, которые будут сопровождаться прогрессированием заболевания. Как следствие данные больные также демонстрируют высокий уровень страха прогрессирования заболевания [10]. Соответственно, мы предположили наличие связи между уровнем страха прогрессирования заболевания и стратегиями совладающего поведения

Методики

1. Для оценки тревоги и депрессии использовался опросник «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» А.С. Зигмонда, Р.П. Снэйта («Hospital Anxiety & Depression Scale», HADS, A.S.Zigmond, R.P. Snaith, 1983) в адаптации М.Ю. Дробужева. Шкала предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара.

2. Особенности совладания со стрессом. Стратегии совладания оценивались при помощи опросника совладания со стрессом «COPE» Ч. Карвер, М. Шайер, Дж. К. Вайнтрауб («Assessing coping strategies», Carver, C. S., Scheier, M. F., Weintraub, J. K.) в адаптации Т.О. Гордеева, Е.Н. Осин, Е.А. Рассказова, О.А. Сычев, В.Ю. Шевяхова. В состав методики входят следующие шкалы: позитивное переформулирование, мысленный и поведенческий уход от проблемы, концентрация на эмоциях, использование инструментальной и эмоциональной социальной поддержки, активное совладание, отрицание, обращение к религии, юмор, сдерживание, использование «успокоительных», принятие, подавление конкурирующей деятельности, планирование.

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA Enterprise for Windows, Version 10.0, Copyright © Stat Soft Inc, 2011.

Результаты

Отвечая на пункты опросника, испытуемые используют всю шкалу ответов (от 1 до 5 баллов). Среднее значение по краткой версии опросника страха прогрессирования заболевания у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы составило $31,1 \pm 12,0$. Распределение общей суммы баллов было ассиметричным (асимметрия = 0,28, эксцесс = -0,72). По субшкалам опросника также было получено ассиметричное распределение.

Полученные результаты распределения представлены в таблице 1.

Мы предположили, что причинами полученных результатов является незащищенность краткой версии опросника страха прогрессирования заболевания от социально желательных ответов, полученные результаты указывают на то, что большинство пациенток склонно отвечать на вопросы в диапазоне от 2 = редко до иногда = 3. Кроме того ассиметричность распределения может указывать на неоднородность выборки по наличию или отсутствию страха прогрессирования заболевания и соответственно неравнозначность выбора ответов для больных.

Самые высокие баллы были получены по 1 и 6 пункту, наименьший балл получил 12 пункт, отражающий беспокойства больных в области профессиональных достижений.

Для вычисления матрицы факторных нагрузок был использован центроидный метод. При анализе была получена однофакторная структура опросника, в которой наибольшую факторную нагрузку имели пункты 2,3,5, 9,10 относимые к субшкале «Эмоциональные реакции», 4 пункт, относимый к субшкале «Страхи, связанные с профессиональными достижениями», 6 пункт, относимый к субшкале «Семейные страхи».

Значения для каждого вопроса в методике представлены в таблице 2.

Для подтверждения применимости однофакторной модели опросника к полученным данным был применен конфирматорный факторный ана-

Шкалы	Асимметрия	Эксцесс	Критерий Шапиро-Уилкса	Эмпирический анализ
Общий уровень страха прогрессирования заболевания	0,28	-0,72	$p < 0,001$	Левая ассиметрия
Эмоциональные реакции	0,26	-0,99	$p < 0,001$	Левая ассиметрия
Семейные страхи	-0,05	-1,23	$p < 0,001$	Левая ассиметрия
Страхи, связанные с профессиональными достижениями	0,49	-0,71	$p < 0,001$	Левая ассиметрия
Страх утраты автономии	0,49	-0,71	$p < 0,001$	Левая ассиметрия

Субшкалы	Вопросы опросника	Me±SD	Факторная нагрузка
Эмоциональные реакции	1) Я тревожусь, если думаю, о том, что мое заболевание может прогрессировать	2,96±1,51	0,66
Эмоциональные реакции	2) Я нервничаю, когда мне назначают посещение врачей или медицинские осмотры	2,73±1,35	0,82
Эмоциональные реакции	3) Я боюсь боли	2,86±1,40	0,74
Страхи, связанные с профессиональными достижениями	4) Я испытываю обеспокоенность по поводу достижения моих профессиональных целей из-за моей болезни	2,24±1,38	0,71
Эмоциональные реакции	5) Когда я испытываю беспокойство, у меня учащается сердцебиение, появляется боль в животе	2,76±1,46	0,70
Семейные страхи	6) Меня беспокоит, что мои дети могут заболеть такой же болезнью как у меня	2,87±1,48	0,78
Страх утраты автономии	7) Меня беспокоит возможность утратить самостоятельность	2,78 ± 1,45	0,60
Страх утраты автономии	8) Я боюсь, что из-за болезни не смогу продолжать заниматься привычными для меня делами	2,35±1,32	0,63
Эмоциональные реакции	9) Я боюсь серьезных лечебных процедур в ходе моей болезни	2,47±1,48	0,73
Эмоциональные реакции	10) Я боюсь, что лечение может повредить мое тело	2,45±1,43	0,74
Семейные страхи	11) Меня беспокоит, что будет с моей семьей, если со мной что-нибудь случится	2,88±1,47	0,66
Страхи, связанные с профессиональными достижениями	12) Мысль о том, что я больше не смогу работать из-за болезни меня беспокоит	1,74±1,02	0,47

лиз. Основные показатели применимости однофакторной модели опросника:

— Критерий согласия модели составил 0,91, что является достаточным показателем согласованности модели.

— Квадратичная усредненная ошибка аппроксимации составила 0,05, что также свидетельствует о точности модели в отношении данных (допустимыми считаются значения 0,06–0,08).

— Критерий χ^2 составил 112,65 при числе степеней свободы 35, а их частное составило 0,64.

Альфа Кронбаха методики в целом соответствует высоким значениям ($\alpha = 0,91$). Анализ субшкалы «эмоциональные реакции» (пункты 1,2,3,5,9,10) показал высокий результат по критерию Альфа Кронбаха (среднее значение 16,24±6,80 балла, $\alpha = 0,87$). Субшкала «Семейные страхи» (пункты 6, 11) достигает среднего уровня альфа Кронбаха (среднее значение 5,75±2,56 балла, $\alpha = 0,67$). По Субшкале «Утрата автономии» (пункты 7,8) критерий Альфа Кронбаха достигает средних значений (среднее значение 5,13±2,38 балла, $\alpha = 0,63$). Результат по субшкале «Страхи, связанные с профессиональными достижениями» (пункты 4,12) достигает наименьшего уровня Альфа Кронбаха (среднее значение 3,99±2,04 балла, $\alpha = 0,58$). Полученные результаты в целом подтверждают высокую внутреннюю согласованность краткой версии опросника страха прогрессирования забо-

левания и соответствуют результатам зарубежных исследований (0,77 — 0,94).

Исследование интеркорреляционных связей показало связь между пунктами опросника, результаты колебались в диапазоне от $R = +0,166$ (пункты 7 и 12), $p = 0,001$ до $R = +0,676$ (пункты 2 и 3), $p < 0,001$ (по критерию линейной корреляции r-Пирсона).

Социально-демографические характеристики и страх прогрессирования заболевания у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы

Возраст испытуемых не был связан с уровнем страха прогрессирования заболевания ($R = +0,063$, $p < 0,39$). При этом анализ субшкалы «Страхи, связанные с профессиональными достижениями» показал статистически достоверную отрицательную корреляционную связь с показателем «Возраст» ($R = -0,16$, $p < 0,03$). Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между страхом прогрессирования заболевания и семейным положением. Образование обследованных больных также оказалось не связанным с уровнем страха прогрессирования заболевания.

При исследовании клинико-anamnestических характеристик были выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи

между общим уровнем страха прогрессирования заболевания и типом получаемого лечения ($R = +0,224$, $p < 0,001$), между наличием прогрессирования заболевания в анамнезе и общим уровнем страха прогрессирования заболевания ($R = +0,180$, $p < 0,01$). Субшкала «Страхи, связанные с профессиональными достижениями» оказалась положительно связана с типом получаемого лечения ($R = +0,161$, $p = 0,03$), субшкала «Семейные страхи» имела положительную статистически достоверную корреляционную связь с типом получаемого лечения ($R = +0,257$, $p < 0,001$), со стадией заболевания ($R = +0,152$, $p < 0,04$), субшкала «Эмоциональные реакции» имела положительную статистически достоверную корреляционную связь с типом получаемого лечения ($R = +0,180$, $p < 0,01$).

Внешняя валидность методики

Страх прогрессирования заболевания и тревожно-депрессивные переживания у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы.

Уровень страх прогрессирования заболевания оказался не связан с тревогой, однако анализ субшкал показал статистически достоверную корреляционную связь, что указывает на определенную близость данных конструктов. Статистически достоверная корреляционная связь выявлена между субшкалой «Эмоциональные реакции» и тревогой ($R = +0,253$, $p < 0,001$), субшкалой «Семейные страхи» и тревогой ($R = +0,263$, $p < 0,001$), субшкалой «Страх утраты автономии» и тревогой ($R = +0,198$, $p < 0,001$), субшкалой «Страхи, связанные с профессиональными достижениями» и тревогой ($R = +0,204$, $p < 0,001$).

Общий уровень страха прогрессирования заболевания оказался положительно связан с депрессией ($R = +0,312$, $p < 0,001$). В целом данная связь может объясняться двумя факторами. Во-первых, высокий уровень страха прогрессирования заболевания, согласно результатам исследований Р. Herschbach, в большей степени связан с чувством беспомощности и утратой контроля, нежели с тревожной симптоматикой. Во-вторых, пациенты поглощенные мыслями о возможности прогрессирования заболевания, скорее всего, используют пассивные модели совладающего поведения, что также способствует развитию депрессивной симптоматики.

Страх прогрессирования заболевания и совладающее поведение у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы

Исследование общего уровня страха прогрессирования заболевания и совладающего поведения показало взаимосвязь данных феноменов. Общий уровень страха прогрессирования заболевания имеет статистически достоверную положительную корреляционную связь со стратегией «Концентрация на эмоциях и их активное

выражение» ($R = +0,175$, $p < 0,01$), «Поведенческий уход от проблем» ($R = +0,335$, $p < 0,001$). Статистически достоверная отрицательная корреляционная связь была выявлена между общим уровнем страха прогрессирования заболевания и стратегиями «Использование эмоциональной социальной поддержки» ($R = -0,157$, $p < 0,03$), «Принятие» ($R = -0,287$, $p < 0,001$), «Активное совладание» ($R = -0,389$, $p < 0,001$), «Позитивное переформулирование и личностный рост» ($R = -0,417$, $p < 0,001$). Субшкала «Эмоциональные реакции» статистически достоверно положительно связана со стратегией «Использование успокоительных» ($R = +0,148$, $p < 0,04$), статистически достоверно отрицательно связана со стратегией «Планирование» ($R = -0,152$, $p < 0,04$). Субшкала «Страх утраты автономии» статистически достоверно отрицательно связана со стратегией «Подавление конкурирующей деятельности» ($R = -0,314$, $p < 0,001$).

Выявленные корреляционные связи указывают на то, что страх прогрессирования заболевания оказывает существенное влияние на процесс совладающего поведения. Выраженность страха прогрессирования заболевания фокусирует больных на неприятных эмоциях, возможных неприятностях и последствиях болезни, способствует выбору пассивных моделей совладания направленных на избегание проблем, выражающихся в поведенческом отключении, отказе от достижения цели, использование алкоголя, лекарственных средств как способов улучшения самочувствия.

Обсуждение результатов исследования

В данном исследовании представлена апробация русскоязычной версии краткой версии опросника страха прогрессирования заболевания. Данный опросник был разработан командой исследователей отдела психосоциальной онкологии во главе с профессором *Herschbach P.*, центра лечения онкологических заболеваний Роман-Герцог. В зарубежных исследованиях показано, что страх прогрессирования заболевания является одним из основных источников стресса, среди больных с хроническими заболеваниями. Краткая версия опросника страха прогрессирования заболевания по результатам нашего исследования имела высокую внутреннюю согласованность. Также выявленные показатели интеркорреляционных связей между пунктами данной методики свидетельствует о её внутренней конструктивной валидности. Выявленные корреляционные связи между аналогичными параметрами оценки методик, направленных на изучение стратегий совладающего поведения тревожно-депрессивных переживаний, свидетельствует о внешней валидности данной методики. Тем не менее, следует отметить, что большинство субшкал опросника имеет средний и низкий уровень внутренней согласованности (кроме субшкалы «Эмоциональные реакции»), что в свою очередь требует дальнейшего продолжения исследований. Проведение факторного анализа указывает на однофакторную природу краткой версии опрос-

ника страха прогрессирования заболевания. Выявленные корреляционные связи между страхом прогрессирования заболевания и клинико-anamnestическими характеристиками указывают на чувствительность методики к данным параметрам, что позволяет выделять и дифференцировать «мишени» психотерапевтических интервенций, способствуя индивидуализации процесса психологического сопровождения больных с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы.

Таким образом, русскоязычная версия опросника страха прогрессирования заболевания со-

ответствует англоязычной версии в отношении внутренней согласованности, внутренней структуры пунктов, внешней валидности. В целом методика может применяться для диагностики страха прогрессирования заболевания и выявления «мишеней» для психотерапевтических интервенций. Важнейшим направлением дальнейшей работы является исследование особенностей страха прогрессирования заболевания на более широкой выборке больных с онкологическими заболеваниями и другими хроническими заболеваниями.

Литература

1. Кузнецова А. А. Эмоционально-аффективные расстройства в структуре отношения к болезни у женщин с онкологической патологией в зависимости от формы лечения. Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. — 2008. — №1. — С. 14-16.
2. Ялтонский В.М. Теоретический подход к исследованию внутренней картины болезни, совладающего поведения и приверженности лечению. Психология стресса и совладающего поведения в современном российском обществе. Сборник материалов II научно-практической конференции, Кострома. — 2010. — С. 126.
3. Berg P., Book K., Dinkel A. Progredienzangst-beichronischen Erkrankungen [Fear of progression in chronic diseases]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* — V.61. — P.32-37
4. Dankert A., Duran G., Engst-Hastreiter U. Progredienzangst bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen [Fear of progression in patients with cancer, diabetes mellitus and chronic arthritis]. *Rehabilitation.* — V.42. — P. 155-163.
5. Mathews A, Ridgeway V, Warren R, Britton P. Predicting worry following a diagnosis of breast cancer. *Psycho-Oncology.* — 2002. — V.11, №5. — P. 415-418.
6. Mehnert A., Berg P., Henrich G., Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology.* — 2009. — V.18, №12. — P. 1273-80.
7. Rasic D.T., Belik S-L., Bolton J.M., Chochinov H.M., Sareen J. Cancer, mental disorders, suicidal ideation and attempts in a large community sample. *Psychooncology.* — 2008. — V.17— P. 660-7.
8. Roy-Byrne P.P., Davidson K.W., Kessler R.C., et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry.* — 2008. — V.3 0— P. 208-25.
9. Stark D., Kiely M., Smith A., Velikova G., House A., Selby P. Anxiety Disorders in Cancer Patients: Their Nature, Associations, and Relations to Quality of Life. *J. Clin. Oncol.* — 2002. — V. 20. — P. 3137-3148.
10. Vickberg S.M. The Concerns About Recurrence Scale (CARS): a systematic measure of women's fears about the possibility of breast cancer recurrence. *Ann. Behav. Med.* — 2003. — V.25, №1. — P.16-24.

Сведения об авторах

Сирота Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, декан факультета клинической психологии, заведующая кафедрой клинической психологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. E-mail: sirotan@mail.ru

Московченко Денис Владимирович — аспирант кафедры клинической психологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. E-mail: xedin-90@mail.ru

Уровень нейротрофического фактора мозга и формирование терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве

Мазо Г.Э., Крижановский А.С., Ганзенко М.А.

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

Резюме. В исследовании проводилась оценка показателей BDNF у 24 пациентов с депрессивным расстройством с диагнозами F32, F33 по МКБ-10 (средний возраст $41,9 \pm 11,6$ лет, длительность заболевания $8,3 \pm 8,9$ лет). С помощью модели Модсли (Maudsley Staging Model) пациенты были разделены на группы по степени выраженности терапевтической резистентности, также была сформирована группа пациентов с отсутствием терапевтической резистентности.

В когорте обследованных больных были выявлены различия уровня BDNF в зависимости от половой принадлежности, продолжительности заболевания, наличия или отсутствия терапевтической резистентности. По результатам проведенной работы были сделаны предположения о целесообразности использования аугментационной терапии церебролизином на ранних этапах лечения в качестве превентивной меры в отношении формирования терапевтической резистентности.

Ключевые слова: терапевтически резистентная депрессия, нейротрофический фактор мозга, аугментационная терапия.

The level of brain-derived neurotrophic factor and the formation of treatment-resistant depression

Mazo G.E., Krizhanovsky A.S., Ganzenko M.A.

Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute named after V.M. Bekhterev

Summary. BDNF levels were evaluated in 24 patients with depressive disorder with diagnoses F32, F33 ICD-10 (average age $41,9 \pm 11,6$ years, disorder duration $8,3 \pm 8,9$ years) in the study. The patients with TRD were divided into groups according the severity of treatment resistance by Maudsley Staging Model. Also the group of patients without treatment resistance was formed.

In a cohort of the patients differences in the levels of BDNF depending on gender, disorder duration, presence or absence of treatment resistance were found. According the results of the study assumption about positive effect of Cerebrolysin augmentation in early stages of treatment as a preventive measure of TRD was made.

Keywords: treatment-resistant depression, brain-derived neurotrophic factor, augmentation therapy.

В течение последних лет, несмотря на апробацию большого количества подходов к оптимизации лечения пациентов с депрессивным расстройством, проблема терапевтической резистентности остается одной из ведущих в клинической практике. Именно это определяет одно из направлений исследований — поиск патофизиологических причин формирования терапевтически резистентных депрессий, которые могли бы служить обоснованием для разработки новых подходов оптимизации лечения [1, 3, 4, 5, 6].

После появления нейротрофиновой гипотезы формирования депрессии [25, 29, 49] повышенное внимание исследователей было сосредоточено на изучении нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). BDNF сегодня — наиболее хорошо изученный представитель семейства нейротрофинов, который положительно играет ведущую роль в процессах развития нейронов и их дальнейшего функционирования [14, 17, 40, 47, 54, 57]. В работах, посвященных исследованиям нейродегенеративных заболеваний, ишемических повреждений и травм

ЦНС, было установлено, что BDNF обладает выраженными нейропротективными свойствами, угнетает клеточный апоптоз [30, 38], препятствует гибели нейронов [26, 34, 35, 41, 52], стимулирует рост холинергических нервных волокон [36]. BDNF усиливает нейропластичность, стимулируя рост дендритов, формирование синапсов и нейрогенез [9]. Более того в преclinical испытаниях модели депрессии на животных было обнаружено, что и сам BDNF обладает тимоаналептическим эффектом и уменьшает выраженность поведенческих нарушений наблюдаемых при депрессии [24, 33]. Усиление высвобождения BDNF под действием антидепрессантов также повышало нейрогенез и выживаемость незрелых нейронов в зубчатой извилине головного мозга грызунов [16, 23].

В исследованиях последних лет изменение уровня BDNF рассматривают в качестве предиктора терапевтического ответа [43, 48]. Основания для этого — проведенные исследования показывающие, что у пациентов с ТРД отмечался сниженный уровень BDNF, который возрастал после успешного проведения электросудорожной

терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, лечения антидепрессантами в комбинации с атипичными антипсихотиками и литием [44, 51, 56, 58]. Вместе с тем, необходимо обратить внимание, что существуют и противоположные результаты, свидетельствующие об отсутствии прямой корреляции между хорошим терапевтическим ответом и повышением уровня BDNF [18, 28, 31]. Анализ исследований, направленных на изучение связи BDNF с терапевтически ответом имеет ряд ограничений. В первую очередь это относится к неоднородности материала исследования. Большинство представленных в литературе работ анализируют данную проблему без учета уровня резистентности и клинических показателей, которые могут оказывать влияние на экспрессию этого нейротрофина.

Целью настоящей работы являлось проведение оценки показателей BDNF у пациентов с депрессивным расстройством с актуальной психопатологической симптоматикой и различной степенью терапевтической резистентности.

Материал и методы исследования

Было обследовано 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин) с диагнозами депрессивный эпизод (F32) и рекуррентное депрессивное расстройство (F33) согласно диагностическим критериям МКБ-10. В исследование не включались пациенты с серьезной сопутствующей соматической патологией и наличием коморбидных психических нарушений (тревожное, обсессивно-компульсивное, паническое расстройства, психопатии, эпилепсия и органические заболевания головного мозга) (табл. 1).

Таблица №1. Характеристики изучаемой группы пациентов

	Мужчины	Женщины	Всего
Количество пациентов	11	13	24
Возраст на момент обследования, лет	40,8 ± 10,2	42,8 ± 13,1	41,9 ± 11,6
Длительность заболевания, лет	7,9 ± 7,6	8,5 ± 10,1	8,3 ± 8,9
Возраст манифестации заболевания, лет	33,0 ± 11,2	34,5 ± 11,1	33,8 ± 10,9

У всех пациентов использовались стандартные терапевтические подходы для лечения выявленной патологии.

Для оценки степени выраженности терапевтической резистентности использовалась модель Модсли [27]. Данная модель по сравнению со своими аналогами имеет достоверно наиболее высокую прогностическую способность при определении течения заболевания.

В MSM суммируется фактический уровень резистентности в единый балльный показатель от

3 до 15. Согласно этой методике по степени тяжести, могут быть выделены легкая (3-6 баллов), умеренная (7-10 баллов) и тяжелая ТРД (11-15 баллов). В отличие от ранее используемых методик с помощью этой модели оценивается совокупность клинических и терапевтических факторов. В MSM используется трехуровневый подход с оценкой: 1) продолжительности текущего эпизода (1-3 балла); 2) степени тяжести психопатологической симптоматики (1-5 баллов); 3) проведенного лечения (1-7 баллов) (табл. 2).

Таблица №2. Maudsley Staging Model (MSM) (Fekadu et al., 2009)

Параметр/Измерение	Характеристика параметра	Балл
1. Длительность эпизода	Острая (<или = 12 месяцев)	1
	Подострая (13-23 месяца)	2
	Хроническая (> 24 месяцев)	3
2. Тяжесть симптома (на момент первой оценки)	Субсиндромальный	1
	Синдромальный	
	Легкой степени	2
	Умеренной степени	3
	Тяжелой степени без психотических симптомов	4
3. Недостаточность лечения антидепрессантами	Тяжелой степени с психотическими симптомами	5
	Уровень 1: 1-2 препарата	1
	Уровень 2: 3-4 препарата	2
	Уровень 3: 5-6 препаратов	3
	Уровень 4: 7-10 препаратов	4
4. Аугментация	Уровень 5: >10 препаратов	5
	Не применялась	0
5. ЭСТ	Применялась	1
	Не применялась	0

Биообразцы крови для определения уровня BDNF брались дважды при включении в исследование и по его завершению через 6 недельный период. Уровень BDNF определяли в плазме крови с помощью тест-системы RandSystemsELISAs (R&D systems, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с использованием программы «Statistica», версия 8.0 фирмы StatSoft, Inc.(USA). Статистическая обработка данных включала подсчет средних значений показателей, их сравнение в группах (рассчитывалась на основе t-критерия Стьюдента). Таким образом, в работе использовались клинико-психопатологический, лабораторный, психометрический, статистический методы.

Результаты исследования

В процессе терапии в изучаемой выборке существенного изменения уровня BDNF зафиксировано не было. До проведения терапии показатели BDNF были на уровне $14,5 \pm 4,9$ нг/мл, через 6 недель терапии $14,7 \pm 4,0$ нг/мл.

Достоверные различия по уровню BDNF были выявлены у мужчин и у женщин при начальной оценке ($p < 0,05$). При повторной оценке достоверных различий в группах не определялось. Средние значения BDNF у пациентов мужского пола в процессе терапии увеличились, а у пациенток женского незначительно снизились (табл. 3).

Таблица №3. Показатели BDNF в зависимости от пола

	Мужчины	Женщины	p
BDNF до лечения, нг/мл	$12,2 \pm 2,6$	$16,5 \pm 5,7$	0,0327
BDNF после лечения, нг/мл	$13,1 \pm 3,0$	$16,0 \pm 4,4$	0,0788

Было проведено сравнение по группам в зависимости от длительности заболевания. Первую группу сформировали пациенты с длительностью заболевания до 5 лет, вторую группу обследуемые с длительностью более 5 лет. Данные сравнения показывают, что уровень BDNF в группе пациентов с меньшей длительностью заболевания оказался выше, чем в группе пациентов с большей продолжительностью заболевания. При первичной оценке выявляются статистически значимые различия между этими группами ($p < 0,01$). В процессе проведения терапии показатели BDNF в группе пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет снижались, а в группе пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет отмечалось их повышение (табл. 4).

Таблица №4. Показатели BDNF в зависимости от длительности заболевания

	Пациенты с длительностью заболевания менее 5 лет	Пациенты с длительностью заболевания более 5 лет	P
BDNF до лечения, нг/мл	$17,3 \pm 6,0$	$12,2 \pm 2,1$	0,0085
BDNF после лечения, нг/мл	$16,2 \pm 4,5$	$13,3 \pm 3,1$	0,0785

Было проведено распределение пациентов по группам сравнения в зависимости от степени выраженности терапевтической резистентности по модели Модсли. Первую группу сформировали 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины) с легкой степенью терапевтической резистентности. Обследуемые со средней степенью терапевтической резистентности составили вторую группу из 8 человек (4 мужчины и 4 женщины). Из 8 пациентов (2 мужчины и 6 женщин), у которых на фоне проведения инициальной тимоаналептической терапии отмечалась полная редукция депрессивной симптоматики, была сформирована третья группа. Группу из пациентов с тяжелой степенью терапевтической резистентности сформировать не удалось. Статистически значимые различия были обнаружены в отношении длительности проводимой фармакотерапии в выделенных группах. Достоверно меньше по времени проводилась фармакотерапия в группе пациентов с отсутствием терапевтической резистентности по сравнению с группами с легкой терапевтической резистентностью ($p < 0,001$) и резистентностью средней степени тяжести ($p < 0,01$) (табл. 5).

В процессе терапии в группах пациентов с легкой и средней степенями тяжести терапевтической резистентности отмечалось повышение уровня BDNF, в то время как в группе с отсутствием терапевтической резистентности отмечалось снижение показателя (табл. 6).

Таблица №5. Характеристики изучаемой группы пациентов с различной реакцией на терапию

	Пациенты с легкой степенью терапевтической резистентности	Пациенты со средней степенью терапевтической резистентности	Пациенты с отсутствием терапевтической резистентности	Ур-нь стат. знач. разл, p
	A	B	C	
Возраст, лет	$40,1 \pm 13,1$	$45,5 \pm 9,8$	$40,0 \pm 12,4$	
Длительность заболевания, лет	$10,0 \pm 11,3$	$10,5 \pm 8,6$	$4,3 \pm 5,7$	
Количество перенесенных депрессивных эпизодов	$4,7 \pm 4,4$	$5,3 \pm 4,6$	$2,4 \pm 2,0$	
Длительность психофармакотерапии текущего депрессивного эпизода, недель	$20,3 \pm 9,6$	$20,1 \pm 11,6$	$6,8 \pm 1,0$	АС*** ВС**

Примечание: * — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица №6. Показатели BDNF в зависимости от выраженности терапевтической резистентности

	Пациенты с легкой степенью терапевтической резистентности	Пациенты со средней степенью терапевтической резистентности	Пациенты с отсутствием терапевтической резистентности
BDNF до лечения, нг/мл	12,7± 2,5	13,2± 2,5	17,7± 7,1
BDNF после лечения, нг/мл	13,8± 2,9	14,3± 4,1	16,0± 4,9

Статистически значимых различий между средними значениями BDNF в выделенных группах выявлено не было. Однако при сравнении объединенной группы пациентов с ТРД и группы пациентов с отсутствием терапевтической резистентности были выявлены достоверные различия при первичной оценке ($p < 0,05$) (табл. 6.1). Средние значения BDNF были выше в группе пациентов с отсутствием терапевтической резистентности как при включении в исследование, так и по его завершению.

Таблица №6.1 Показатели BDNF в зависимости от наличия терапевтической резистентности

	Пациенты с терапевтической резистентностью	Пациенты с отсутствием терапевтической резистентности	p
BDNF до лечения, нг/мл	13,0 ± 2,4	17,7 ± 7,1	0,0238
BDNF после лечения, нг/мл	14,0 ± 3,5	16,0 ± 4,9	0,2689

Обсуждение и выводы

В процессе проведенной работы было выявлено, что уровень BDNF различается у пациентов с депрессией мужского и женского пола. Обнаруженные различия по уровню BDNF в группах могут быть связаны с влиянием половых гормонов. В литературе приводятся данные о положительном эффекте, который оказывает эстрадиол на экспрессию BDNF в гиппокампе [32]. Таким образом, более высокие показатели BDNF у пациенток женского пола в выборке могут быть обусловлены этим фактором.

В рамках проведенной работы более низкие показатели BDNF были зафиксированы в группе пациентов с большей продолжительностью заболевания, что соответствует данным о сопутствующих субстратных изменениях в гиппокампальных отделах головного мозга по мере прогрессирования заболевания. В ЦНС белок нейротрофического фактора мозга и его основной рецептор trkB преимущественно представлены в гиппокам-

пальных отделах головного мозга. В ряде научных работ было выявлено, что BDNF оказывает воздействие на структуру, функции и пластичность гиппокампальных нейронов через активацию trkB-рецепторов [21, 22, 55, 57]. В некоторых исследованиях нарушение регуляции BDNF непосредственно связывают с заболеваниями в которые вовлечена гиппокампальная область [8, 11, 12, 13, 19, 45, 46, 50, 60]. Также было сделано предположение, что уменьшение объема гиппокампа коррелирует со снижением экспрессии BDNF [15, 51].

Интересные данные получены в отношении длительности фармакотерапии и уровня BDNF у пациентов с различной выраженностью терапевтической резистентности. Наименьшая длительность фармакотерапии была зафиксирована у пациентов с отсутствием терапевтической резистентности. У пациентов с легкой и средней степенью тяжести терапевтической резистентности длительность проведенной фармакотерапии оказалась сопоставимой. Уровень же BDNF оказался выше у пациентов с отсутствием терапевтической резистентности по сравнению с пациентами с ТРД.

Полученные данные с одной стороны подтверждают гипотезу о том, что пациенты с более низким уровнем BDNF уязвимы в отношении развития резистентности к лечению. У пациентов с ТРД в проведенной работе длительность заболевания оказалась значительно выше, чем в группе пациентов с отсутствием терапевтической резистентности. Более низкий уровень BDNF может свидетельствовать о прогрессивности болезненного процесса, большей задействованности гиппокампальных нарушений и снижением терапевтической чувствительности.

Однако с другой стороны не исключается, что снижение уровня BDNF может происходить в процессе заболевания и отражать особенность биологических процессов, учитывая возможное наличие специфического генотипа приводящего к сниженной активности BDNF и таким образом к формированию ТРД [39, 42]. В настоящее время осуществляются попытки идентифицировать гены риска в отношении предрасположенности к развитию ТРД. Обнаружено, что определенные функциональные полиморфизмы BDNF могут играть решающую роль в патофизиологии терапевтического ответа при лечении различными антидепрессантами [10, 37, 53, 59]. Возможно, именно этот факт может объяснить и полученное в представленном исследовании противоречие: у пациентов без ТРД уровень BDNF выше в активной фазе заболевания, но в процессе терапии происходит снижение значения этого показателя. В случае наличия терапевтической резистентности напротив — низкий уровень BDNF до начала терапии и рост в процессе лечения. На основании этого, сделано предположение, что более высокий уровень BDNF у пациентов без ТРД отражает потенциальные компенсаторные механизмы и свидетельствует о «резервных» возможностях организма.

Полученные в исследовании данные о снижении уровня BDNF у пациентов с ТРД, и повышении его уровня у пациентов с хорошей терапевтической реактивностью делает возможным говорить о целесообразности использования аугментационной нейропротективной терапии на начальных этапах заболевания с целью восстановления компенсаторных возможностей. Одним из наиболее перспективных препаратов с доказанным нейротрофическим действием является церебролизин. Механизм действия церебролизина подобен естественным нейротрофическим факторам. По своей структуре церебролизин представляет собой устойчивый комплекс низкомолекулярных пептидов и аминокислот. При помощи чувствительных иммунологических методов было установлено, что нейропептиды препарата обладают структурным сходством с рядом нейротрофических факторов. Более того, оказалось, что данное структурное сходство связано с функциональным сходством между нейропептидами церебролизина и естественными нейротрофическими факторами [20, 65]. Основные механизмы действия церебролизина включают антиапоптотическую активность и предотвращение эксайтотоксичности, модуляцию воспалительной реакции, нейтрализацию свободных радикалов, усиление дифференциации нервных клеток. Исследования на генетических моделях болезни Альцгеймера, показали способность препарата нормализовать

баланс зрелых и незрелых эндогенных факторов роста, сопровождающуюся большей сохранностью холинергических нейронов, что возможно, лежит в основерепаративных механизмов действия препарата [63]. Церебролизин, благодаря своему нейротрофическому действию, обеспечивает поддержку важнейших естественных саэнгенетических процессов нервной ткани: нейропротекции и нейропластичности, что может способствовать эффективной терапии депрессии. В настоящее время опубликовано ряд работ, свидетельствующих о влиянии церебролизина на редукцию депрессивных проявлений у пациентов с неврологической патологией [2]. Имеются данные об эффективности и безопасности использования внутривенных инфузий церебролизина по 10-20 мл курсами 10-15 дней у пациентов с депрессивным расстройством [7, 64].

Таким образом, применение церебролизина в сочетании с антидепрессантами на ранних этапах лечения у пациентов с депрессивным расстройством может являться превентивной мерой в отношении развития терапевтической резистентности. В пользу данной концепции говорит выявленная в условиях *in vitro* способность препарата увеличивать связывание [¹²⁵I] BDNF к рецептору *trkB* [63]. Однако, для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение репрезентативных с позиции доказательной медицины клинических исследований.

Литература

1. Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6. — С.6.
2. Ларинова Т., Луканин А., Ужегова И. Коррекция постинсультного психовегетативного синдрома. — Врач. — 2007. — Т.6. — С. 52-54.
3. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. «Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: *proetcontra*». Журнал «Современная терапия психических расстройств». — 2012. — Т.1 — С.2-8.
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — Издание второе, дополненное. — СПб, Ладога. — 2013. — 372с.
5. Мосолов С.Н. Хронобиологическая модель развития аффективных расстройств. В кн. Хронобиологическая теория развития аффективных расстройств/ под общей редакцией С.Н. Мосолова. — М. АВАЕПОРТ. -2014. — Т.3. — С.52.
6. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н., Крижановский А.С. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии. — «Современная терапия психических расстройств». — 2013. — Т.4. — С.1-7.
7. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. с соавт. Церебролизин как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. -Психиатрия. — 2008. — Т.4. — С.70-84.
8. Allen S.J., Watson J.J., Dawbarn D. The neurotrophins and their role in Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 559-573.
9. Angelucci F, Brene S., Mathe A.A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry.* — 2005. — Vol.10. — P 345-352.
10. Anttila S., Huuhka K., Huuhka M., Rontu R., Hurme M., Leinonen E. et al. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. *Journal of Neural Transmission.* — 2007. — Vol.114. — P. 1065-1068.
11. Arancio O., Chao M.V. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2007. — Vol.17. — P. 325-330.
12. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* — 2012. — Vol. 64. — P. 238-258.
13. Balaratnasingam S., Janca A. Brain derived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol.134. — P. 116-124.
14. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors.* — 2004. — Vol.22. — P.123-131.
15. Blugeot A., Rivat C., Bouvier E., Molet J., Mouchard A., Zeau B. et al. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *Journal of Neuroscience.* — 2011. — Vol.31. — P.12889-12899.
16. Boldrini M., Underwood M.D., Hen R. et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in

- the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. — 2009. — Vol.34. — P.2376-2389.
17. Bramham C.R., Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.* — 2005. — Vol.76. — P.99-125.
 18. Brunoni A., Machado-Vieira R., Zarate Jr C.A. et al. BDNF plasma levels after antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation: Results from a factorial, randomized, sham-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. — 2014. — Vol.24. — P.1144-1151.
 19. Castren E., Rantamaki T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the etiology of depression: implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs*. — 2010. — Vol.24. — P.1-7.
 20. Chen H. et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of aging*. — 2007. — Vol.28. — P.1148-1162.
 21. Cohen-Cory S., Kidane A.H., Shirkey N.J., Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev. Neurobiol.* — 2010. — Vol.70. — P. 271-288.
 22. Cowansage K.K., LeDoux J.E., Monfils M.H. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. *Curr. Mol. Pharmacol.* — 2010. — Vol.3. — P.12-29.
 23. David D.J., Samuels B.A., Rainer Q. et al. Neurogenesis-dependent and independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*. — 2009. — Vol.62. — P. 479-493.
 24. Duman R.S. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Medicine*. — 2004. — Vol.5. — P.11-25.
 25. Dunham J.S., Deakin J.F., Miyajima F., Payton A., Toro C.T. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *Journal of Psychiatric Research*. — 2009. — Vol.43. — P. 1175-1184.
 26. Endres M., Fan G., Hirt L., Jaenisch R. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol.23. — P.150-153.
 27. Fekadu A., Wooderson S., Donaldson C., Markopoulou K., Masterson B., Poon L., Cleare A.J. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J. Clin. Psychiatry*. — 2009. — Vol.70. — P.177-184.
 28. Fernandes B., Gama C.S., Massuda R. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci. Lett.* — 2009. — Vol.453. — P.195-198.
 29. Fernandes B.S., Gama C.S., Ceresér K.M., Yatham L.N., Fries G.R., Colpo G. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Psychiatric Research*. — 2011. — Vol.45. — P.995-1004.
 30. Garrido R., Toborek M. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons. *J. Neurochem.* — 2003. — Vol.85. — P.26.
 31. Gedge L., Beaudoin A., Lazowski L. et al. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression. *Front. Psychiatry*. — 2012. — Vol.3. — P.12.
 32. Harte-Hargrove L.C., Maclusky N.J., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor-estrogen interactions in the hippocampal mossy fiber pathway: implications for normal brain function and disease. *Neuroscience*. — 2013. — Vol.239. — P.46-66.
 33. Hashimoto K., Shimizu E., Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*. — 2004. — Vol.45. — P.104-114.
 34. Hock C., Heese K., Hulette C. et al. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch. Neurol.* — 2000. — Vol.57. — P.846-851.
 35. Ikeda O., Murakami M., Ino H., et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2002. — Vol.61. — P.142-153.
 36. Jakeman L.B., Wei P., Guan Z., Stokes B.T. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury. *Exp. Neurol.* — 1998. — Vol.154. — P.170-184.
 37. Kang R., Chang H., Wong M., Choi M., Park J., Lee H et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and mirtazapine responses in Koreans with major depression. *Journal of Psychopharmacology*. — 2010. — Vol.24. — P. 1755-1763.
 38. Koda M., Murakami M., Ino H. et al. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats. — *J. Neurotrauma*. — 2002. — Vol.19. — P.777-785.
 39. Laje G., McMahon F.J. The pharmacogenetics of major depression: past, present and future. *Biological Psychiatry*. — 2007. — Vol.62. — P.1205-1207.
 40. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? — *Neurobiol. Learn. Mem.* — 2008. — Vol.89. — P. 312-323.
 41. Murer M.G., Yan Q., Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol.63. — P.71-124.
 42. O'Reilly R.L., Bogue L., Singh S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigenerational family with affective disorder. *Biological Psychiatry*. — 1994. — Vol.36. — P. 467-471.
 43. Obergriesser T., Ende G., Braus D.F., Henn F.A. Long-term follow-up of magnetic resonance detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2003. — Vol.64. — P. 775-780.

44. Piccinni A., Del Debbio A., Medda P., Bianchi C., Roncaglia I., Veltri A. et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology*. — 2009. — Vol.19. — P. 349-355.
45. Scharfman H.E., MacLusky N.J. Estrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders. *Headache*. — 2008. — Vol. 48. — P.77-89.
46. Scharfman H.E., MacLusky N.J. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia*. — 2006. — Vol.47. — P.1423-1440.
47. Segal M., Fishbein I. Multiple actions of brain-derived neurotrophic factor on central neurons. In: Binder D.K., Scharfman H.E., editors. *Growth factors and epilepsy*. New York: Nova Science Publishers. — 2005. — Vol.71. — P. 82.
48. Shah P.J., Glabus M.F., Goodwin G.M., Ebmeier K.P. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *British Journal of Psychiatry*. — 2002. — Vol.180. — P.434-440.
49. Sillaber I., Panhuysen M., Henniger M.S., Ohl F., Kühne C., Pütz B. et al. Profiling of behavioral changes and hippocampal gene expression in mice chronically treated with the SSRI paroxetine. *Psychopharmacology (Berlin)* — 2008. — Vol.200. — P.557-572.
50. Tapia-Arancibia L., Aliaga E., Silhol M., Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain. Res. Rev.* — 2008. — Vol.59. — P.201-220.
51. Taylor S.M. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*. — 2008. — Vol.24. — P.160-165.
52. Tokumine J., Kakinoana O., Cizkova D. et al. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* — 2003. — Vol.74. — P.552-561.
53. Tsai S.J., Cheng C.Y., Yu Y.W., Chen T.J., Hong C.J. Association study of a brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *American Journal of Medical Genetics*. — 2003. — Vol.123B. — P.19-22.
54. Tyler W.J., Alonso M., Bramham C.R., Pozzo-Miller L.D. From acquisition to consolidation: the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn. Mem.* — 2002. — Vol. 9. — P.224-237.
55. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol. Cell. Neurosci.* — 2009. — Vol.42. — P.81-89.
56. Xu H., Chen Z., He J., Haimanot S., Li X., Dyck L. et al. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. — 2006. — Vol.16. — P.551-559.
57. Yoshii A., Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev. Neurobiol.* — 2010. — Vol.70. — P. 304-322.
58. Yukimasa T., Yoshimura R., Tamagawa A., Uozumi T., Shinkai K., Ueda N. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. — 2006. — Vol.39. — P. 52-59.
59. Zou Y.F., Ye D.Q., Feng X.L., Su H., Pan F.M., Liao F.F. Meta-analysis of BDNF val66met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. — 2010. — Vol.20. — P.535-544.
60. Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev. Neurol.* — 2009. — Vol.5. — P.311-322.
61. Zuccato C., Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Prog. Neurobiol.* — 2007. — Vol.81. — P. 294-330.
62. Kiren Ubhi et al. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. — *Journal of Neuroscience Research*. — 2013. — Vol.91. — P.173-177.
63. Hampson D R, Windisch M, Baskys A, Increased binding of BDNF to TrkB induced by the anti-dementia drug Cerebrolysin. — *Society for Neuroscience*. — 1997. — Vol.23. — P.1896.
64. Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). — *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2014. — Т.6. — С. 20-29.
65. Громова О.А., Торшин И.Ю. и Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. — *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2014. — Т. 3. — С. 43-50.

Сведения об авторах

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

Крижановский Александр Сергеевич — врач-психиатр отделения биологической терапии психически больных СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: alexkrizha@yandex.ru

Ганзенко Мария Аркадьевна — младший научный сотрудник Группы эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: maga_85@mail.ru



Церебролизин®

возрождает нейроны

препарат с доказанным нейротрофическим действием

Нейропротекция

Нейрорегенерация

Нейрогенез

Нейрореконвалесценция

Церебролизин®
Нейротрофическая регуляция



«ЭВЕР Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1
Телефон: (495) 933 87 02, факс: (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 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; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ. А-4866 Унтерах, Австрия, Европа.

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.

Терапия непсихотических психических расстройств в практике невролога

Михайлов В.А., Лукина Л.В., Балунув О.А., Семенова Н.В., Ситник Л.И.
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В статье описаны основные виды психопатологических синдромов и их специфичность для больных, перенесших церебральный инсульт. Рассматриваются направления современной лекарственной терапии психических нарушений непсихотического характера в восстановительном периоде лечения инсульта в специализированном реабилитационном стационаре. Методы медикаментозной коррекции позиционируются в соответствии с особенностями психопатологических синдромов и неврологических характеристик перенесенного инсульта. Отмечена зависимость восстановления уровня социальной адаптации и качества жизни больных от характера выявленных психопатологических синдромов.

Ключевые слова: непсихотические психические расстройства, неврология, инсульт.

Therapy of non-psychotic psychiatric disorders in neurological practice

Mikhailov V.A., Balunov O.A., Semenova N.V., Lukina L.V., Sitnik L.I.
St. Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. The article describes the main types of psychopathological syndromes and their specificity in post-stroke patients. The authors analyze the modern trends in the drug therapy of non-psychotic psychiatric disorders in the course of restorative treatment after stroke in specialized rehabilitation hospitals. Pharmacotherapeutic methods of correction are analyzed in accordance with the peculiarities of psychopathological syndromes and neurological characteristics in post-stroke patients. The dependence of the restoration of patients' level of social adjustment and quality of life upon the characteristics of the revealed psychopathological syndromes is shown.

Key words: non-psychotic psychiatric disorders, neurology, stroke.

Актуальность проблемы повышения эффективности реабилитационных мероприятий у больных, перенесших церебральный инсульт, обусловлена значительным ростом заболеваемости и выраженностью инвалидизации этих пациентов, часто трудоспособного возраста. Перечисленные факторы выдвигают проблему церебрального инсульта в одно из приоритетных направлений неврологии [7, 8, 16, 21].

Характерными особенностями мозговых инсультов являются как формирование устойчивого неврологического дефицита, так и присоединение психических нарушений непсихотического характера, что требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и терапии постинсультных расстройств. Психопатологические нарушения существенно препятствуют процессу эффективного восстановления в раннем и резидуальном периодах инсульта, в то время как неврологическая дефицитарная симптоматика чаще является причиной нарушения адаптации в отдалённые сроки.

Игнорирование лечачими врачами наличия у пациентов психопатологической симптоматики непсихотического уровня повышает риск соматической декомпенсации этих больных. Только ранняя диагностика и адекватная лекарственная терапия психических нарушений позволяют обеспечить благоприятный клинический исход, способствуют успешной приспособляемости и психосоциальной адаптации, и в целом направлены на повышение качества жизни больных, перенесших мозговую катастрофу.

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает, что лечение психических расстройств должно начинаться в системе первичной медицинской помощи и рекомендует «предоставление основных профилактических и лечебных мероприятий в области охраны психического здоровья в первой точке контакта с системой здравоохранения» [25].

По данным кросс-культуральных исследований ВОЗ [24], распространённость психических расстройств в общемедицинской сети, несмотря на колебания этих показателей в разных странах, составляет в целом около 24%. По данным отечественных исследователей, этот показатель оказывается значительно выше — от 34% до 80% [13, 20].

Существует, на наш взгляд, ошибочное мнение о необходимости проведения превентивного лечения антидепрессантами в острейшем периоде мозгового инсульта. Истинная постинсультная депрессия, по нашим данным, развивается не ранее 2 месяцев от произошедшего церебрального инсульта, когда полностью нивелируют явления отёка головного мозга, а также происходит осознание пациентом последствий мозговой катастрофы. Сложившаяся в настоящее время ситуация с монопрофессиональным подходом к диагностике и лечению мозгового инсульта, зачастую приводит к тому, что нормальная психологическая реакция пациента на болезнь принимается неврологами за депрессивную реакцию.

В острейшем и остром периодах церебрального инсульта преобладает не депрессивный, а асте-

нический симптомокомплекс, который и определяет психологическую реакцию пациента на развившийся неврологический дефицит и социальную дезадаптацию. Этапность формирования психопатологических синдромов определяет медикаментозную тактику лечения — пациентам в остром и острейшем периоде мозгового инсульта патогенетически обоснованным является назначение противоастенической терапии (ноотропы, метаболические препараты).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 460 больных в резидуальном периоде мозгового инсульта. Среди обследованных пациентов было 315 мужчин (68,5%) и 145 женщин (31,5%). Возраст больных варьировал от 30 лет до 81 года (средний возраст 56,3 лет).

В исследуемой группе преобладали больные с относительно небольшой давностью инсульта (1 год и меньше) — 38,1% больных. Давность инсульта от 1 года до 3 лет наблюдалась у 28,5% больных, свыше 3 лет — в 33,4% случаев. Подавляющее большинство пациентов — 358 человек (77,8%) перенесло не более одного инсульта ишемического характера, 60 больных (13,1%) — от 2 до 5 эпизодов по ишемическому типу; 42 больных (9,1%) перенесли геморрагический инсульт. Среди очаговых изменений преобладали полушарные постинсультные церебральные очаги (398 человек — 86,5%); стволовые — 4,1%; смешанные — 9,4%. Множественные очаговые поражения были выявлены только в 87 случаях (18,9%), а одиночные постинсультные церебральные очаги — в 373 случаях (81,1%). Обширные очаги наблюдались у 255 больных (55,4%), лакунарные — у 205 больных 44,6%. Основными этиологическими причинами, способствующими возникновению инсульта, являлось сочетание таких общих заболеваний сосудов как гипертоническая болезнь и атеросклероз (283 человека — 61,5%).

Для комплексной оценки психофизического состояния пациентов, перенесших мозговой инсульт, нами был использован мультидисциплинарный диагностический подход. Степень неврологического дефицита устанавливалась квалифицированными неврологами. Данные о морфологических изменениях головного мозга (количестве и локализации инсультных очагов, их размере, структурных изменениях в очаге) были установлены методами нейровизуализации (МРТ, МРА, МСКТ головного мозга). Всем больным проводилось экспериментально-психологическое исследование (ЭПО). В работе медицинского психолога использовались традиционный набор психологических методов исследования познавательной сферы и опросники, направленные на исследование особенностей личности. Также всех пациентов обследовал психиатр. В психиатрическое обследование входили: сбор анамнестических данных, клиническое интервью, использование клинических диагностических шкал (Тест минимальной мозговой

дисфункции — Шкалы Гамильтона для оценки тревоги и депрессии — Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Шкала общего клинического впечатления — Clinical global impression scale, (CGI).

Исследование высших корковых функций проводилось с помощью стандартизированного набора диагностических нейропсихологических методик [3].

Непсихотические психические расстройства у больных с последствиями церебральных инсультов

В зарубежной литературе развитие депрессии как одного из возможных осложнений инсульта было описано в 1980 г. Labi et al [23]. Одними из первых отечественных авторов, описавших клинику и лечение постинсультной депрессии, были сотрудники НИПНИ им. В.М. Бехтерева [1, 2]. По данным разных авторов, частота развития постинсультной депрессии колеблется от 25 до 79% [1, 5, 11, 12].

Максимальная частота депрессивных эпизодов регистрируется в сроки от 6 месяцев до 1 года после инсульта (70%). Постинсультная депрессия приводит к значительным нарушениям активности в повседневной жизни на бытовом, семейном и социальном уровнях, к существенному снижению коммуникаций, вне зависимости от тяжести неврологического дефицита. Воздействие депрессии настолько велико, что она считается независимым фактором риска в патофизиологическом прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, а эффективность лечения и реабилитации напрямую зависит от регресса депрессивной симптоматики [22].

По данным ряда исследователей, тревожное расстройство у больных, перенесших ишемический инсульт, встречается в 20–70% случаев [12,14], более 50% пациентов страдают сочетанием тревожного и депрессивного расстройств [11]. Наибольшая частота тревожного расстройства выявляется в период с 3 по 12 месяца после инсульта. Спустя 3 месяца после острого нарушения мозгового кровообращения проявления тревожного расстройства имеют клинически значимое негативное влияние, отягощающие и осложняющие протекание основного заболевания [19].

Актуальность органических астенических расстройств в клинике постинсультного периода и в диагностическом, и, особенно, в терапевтическом плане была и остается весьма существенной. Это объясняется чрезвычайной распространенностью астенического расстройства при органических заболеваниях головного мозга (по данным различных исследователей от 10 до 45%). Астения нередко доминирует в клинической картине острого периода инсульта, однако стоит подчеркнуть, что эта патология является спутником и большинства хронических соматических заболеваний. Типичными для астенических состояний являются выраженная эмоциональная лабильность и

повышенная утомляемость вне зависимости от выраженности нагрузок и не проходящая после отдыха. Для больных характерными являются раздражительность, впечатлительность, гиперacusия, гиперестезия, быстро развивающаяся психическая и физическая утомляемость, поверхностный сон, не приносящий ощущения отдыха, негрубые аттензивно-мнестические расстройства, субъективно воспринимаемые больными как тяжкие. Могут отмечаться и такие нарушения, как широкий спектр болевых расстройств (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии), вегетативные расстройства (тахикардия, гипергидроз); обменно-эндокринные расстройства.

Легкое когнитивное расстройство в клинике резидуального постинсультного периода характеризуется, прежде всего, истощаемостью психических процессов на всех уровнях познавательной деятельности, что в итоге приводит к общему снижению когнитивной продуктивности. При этом обнаруживается легкая постоянная забывчивость, затруднения в припоминании текущих событий, в мыслительных операциях, нерезкие проявления брадисихизма, тугоподвижности мышления. Отмечается также незначительное ухудшение в социальной и профессиональной деятельности при полной сохранности повседневных видов активности.

Точность и своевременность определения ведущего психопатологического симптома в клинической картине мозгового инсульта предопределяет разработку индивидуальной программы обследования больного специалистами полипрофессиональной бригады и выработку тактики патогенетически обоснованного лечения, что в конечном итоге и определяет благоприятный исход заболевания.

Однако, существует ряд серьезных проблем, связанных с несвоевременной диагностикой постинсультных психических нарушений. Основными барьерами, препятствующими получению своевременной медицинской и психологической помощи являются следующие:

1. Недостаточная информированность родственников о возможности возникновения нарушений психической сферы у больных, перенесших церебральный инсульт. По этой причине пациенты и их родственники могут долго не обращаться за психиатрической или психологической помощью, так как не придают им должного значения. В результате обращение за медицинской помощью откладывается вплоть до этапа развития умеренных или даже тяжелых психических нарушений, когда возможности помощи пациентам становятся ограниченными.

2. Поздняя диагностика психических нарушений. Эта проблема связана в первую очередь с недостаточными знаниями врачей-интернистов клиники психических расстройств и методов диагностики и терапии данной патологии. Повышение профессиональной компетентности врачей общей практики увеличивает доступность психиатрической помощи населению за счет воз-

можности ее оказания в «альтернативном» (непсихиатрическом) медицинском учреждении, а также способствует повышению ее качества.

3. Ошибочное мнение врачей и пациентов о неэффективности терапии психических расстройств и обилии тяжелых побочных явлений психофармакотерапии. Особенно ярко «терапевтический нигилизм» проявляется в отношении развития нежелательных явлений и побочных эффектов психотропных средств, несмотря на то, что современные психотропные средства, присутствующие на отечественном рынке, обладают хорошим профилем переносимости и безопасности и могут использоваться при различных соматических заболеваниях в комбинации с другими медикаментозными средствами.

Медикаментозная коррекция психопатологических синдромов у больных с последствиями церебральных инсультов

Терапия больных, перенесших мозговой инсульт, должна быть комплексной, включающей как медикаментозную, так и психотерапевтическую коррекцию.

Лекарственная терапия должна быть в первую очередь направленной на лечение и профилактику сердечно-сосудистых нарушений. В курс лечения необходимо вводить вазоактивные препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию (нимотоп), реологические свойства крови, обладающие ангиопротекторным эффектом (сулодексид, ангиофлюкс).

Необходимо отметить, что в первые недели после перенесенного инсульта сохраняются явления отека головного мозга, что приводит к необходимости проводить противоотечную терапию. Психопатологическая симптоматика, если она возникла в острейшем периоде инсульта, в большей степени обусловлена явлениями отека головного мозга. На фоне адекватной дегидратации часто психические расстройства купируются самостоятельно, без применения психотропных препаратов. Поэтому мы считаем, что использование антидепрессантов, транквилизаторов для купирования аффективных нарушений в раннем постинсультном периоде необходимо подключать не ранее второго месяца после острого нарушения мозгового кровообращения.

Более целесообразным в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта является подключение психотерапевтической помощи, как индивидуальной, так и семейной, что позволяет предотвратить негативные явления стигматизации пациента после сосудистой катастрофы.

Как было сказано выше, в первые месяцы после мозгового инсульта среди психопатологических синдромов преобладают астенические расстройства. Для коррекции этих нарушений применяют, в основном, ноотропные препараты. Одним из таких препаратов является инстенон, обладающий стимулирующим метаболическим действием. При астенических и астенодепрессив-

ных состояниях успешно применяется широко известный препарат церебролизин, преимуществом которого является специфический мультифокальный нейротропный эффект. Хорошо зарекомендовал себя препарат актовегин, обладающий как биостимулирующим действием, так и влиянием на психоэмоциональное состояние больного.

При коррекции астенических нарушений хорошей эффект показал препарат глиатилин (холина альфосцерат), соединение содержащее 40,5% холина способное проникать через гематоэнцефалический барьер и служить донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Кроме того, глиатилин, являясь предшественником фосфолипидов мембран, участвует в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез, оказывая положительное влияние на функциональное состояние мембранных структур клеток, улучшая цитоскелет нейронов, увеличивая массу органелл (рибосом и митохондрий).

Глиатилин положительно влияет на познавательные процессы и поведенческие реакции, улучшает концентрацию внимания, запоминание и воспроизведение информации, улучшает настроение, способствует устранению эмоциональной лабильности, активизирует умственную деятельность.

Отделение реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М.Бехтерева располагает многолетним опытом применения препарата глиатилин в клинической практике лечения постинсультных больных. В частности, в рамках постмаркетинговых клинических испытаний нами было проведено исследование эффективности глиатилина при лечении 63 пациентов с мультиинфарктной деменцией. Все исследованные больные удовлетворяли скрининговым критериям отбора, включавшим миниопросник Фольштейна, шкалу депрессии Гамильтона, модифицированную шкалу Хачинского. Глиатилин назначался по схеме на протяжении 135 дней: по 1000 мг внутримышечно в течение 45 дней, затем по 1200 мг в сутки перорально до завершения курса.

Ведущим психопатологическим синдромом у всех обследованных были когнитивные нарушения легкой и средней степени. Все пациенты выявляли симптомы многоочагового поражения мозга в виде сочетания очаговых корковых, псевдобульбарных и других нарушений. Нейровизуализационные методы исследования позволили выявить у всех пациентов картину многоочагового лакунарного поражения, сочетавшегося с атрофическими изменениями мозга. Оценка по гериатрической шкале Sandoz клинических характеристик настроения, мышления, памяти, мотивационной активности определила у 68% обследованных после лечения заметный регресс когнитивных нарушений, улучшение ориентации в окружающей обстановке, улучшение показателей самообслуживания.

Прогностически неблагоприятным фактором, препятствующим успешной реабилитации, является возраст больных: у пациентов пожилого и старческого возраста астенический синдром с трудом поддается коррекции. Наиболее торpidными по отношению к проводимому лечению являются сочетания с ипохондрическими нарушениями, в которых преобладают навязчивые идеи безысходности, страх перед тяжелым недугом, фиксация на соматических ощущениях, стремление к прохождению повторных курсов обследования и лечения, развитие явлений госпитализма. Наилучший эффект в лечении этих состояний достигается при использовании нейролептиков. Однако, применение их у пациентов, перенесших инсульт, ограничено множеством побочных эффектов: вялость, апатия, сонливость, сердечно-сосудистые расстройства — тахикардия, артериальная гипотензия, аритмии, изменения на ЭКГ; холинолитическое действие — сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания; пароксизмальные экстрапирамидные дискинезии. В случаях резистентности к традиционным нейролептикам часто в клинике сосудистых церебральных заболеваний используются атипичные нейролептики — rispолепт, кветиапин.

Распространенной жалобой у больных, перенесших мозговую инсульт, являются нарушения сна, что обуславливает актуальность применения снотворных средств — зопиклона (психотропное средство из группы производных циклопирролонов, оказывающее выраженное снотворное действие) и золпидема (препарат из группы имидазопиридинов, обладающего седативно-снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектом). Следует иметь в виду, что при длительном применении этих препаратов увеличивается вероятность развития привыкания.

Несмотря на использование препаратов нового поколения, в настоящее время фармакотерапия когнитивных нарушений разработана недостаточно. В последнее десятилетие в терапии легких когнитивных расстройств широко распространение получили методы медикаментозного воздействия на нейромедиаторные системы. Акатинол (мемантина гидрохлорид) является признанным препаратом для лечения деменции, в том числе сосудистого происхождения. Препарат хорошо переносится в широком диапазоне дозировок. По фармакологическому эффекту акатинол является блокаторм глутамат-NMDA рецепторов. Известно, что глутаматэргическая нейротрансмиттерная система играет существенную роль в процессах формирования памяти и обработки информации. Глутамат, как физиологический нейротрансмиттер у пациентов с ишемией может иметь нейротоксический эффект. Это патологическое действие глутамата, оказывающего влияние на расстройство нейропередачи при нейродегенеративных процессах, известно, как глутаматная «эксайтотоксичность». Таким образом, глутамат является связующим звеном в процессах формирования памяти. Побочные

эффекты от применения акатинола достаточно редки и обычно слабо выражены, в основном это — психическая спутанность, головная боль, головокружения.

Экселон используется для лечения маловыраженных и умеренных когнитивных нарушений. Для получения наибольшего эффекта от проводимого лечения больной должен принимать индивидуально подобранную максимальную дозу при условиях хорошей переносимости. При применении экселона наблюдается улучшение когнитивных функций у многих больных: улучшение памяти, внимания, ориентации в собственной личности и окружающей обстановке.

Заключение

Психопатологические синдромы осложняют течение мозгового инсульта и препятствуют восстановительному лечению больных. Ведущими клиническими синдромами постинсультных состояний являются астенический симптомокомплекс и постинсультная депрессия. В острейшем и остром периодах церебрального инсульта преобладают астенические нарушения, а в раннем восстановительном периоде — депрессивный синдром.

Психопатологическая симптоматика удлиняет реабилитационный период, а также является значимым фактором риска соматической декомпенсации и, как следствие, риска повторных нарушений мозгового кровообращения. Поэтому помимо основного курса терапии инсульта, направленного на улучшение мозговой гемодинамики, метаболизма и на восстановление локального неврологического дефицита (улучшение движений, уменьшение спастичности, устранение болевых

синдромов, расстройств чувствительности, высших корковых функций), нужно проводить медикаментозную коррекцию психопатологических синдромов. Необходимо отметить, что возрастной и соматический факторы могут ограничивать возможность применения психотропных препаратов из-за выраженных побочных эффектов.

Наибольшая эффективность терапии достигается при астеническом и депрессивном синдромах. Повышение реабилитационного потенциала, увеличение активности в повседневной жизни у больных, перенесших мозговую инсульт, часто наступает после стабилизации фона настроения, несмотря на сохраняющуюся выраженность и интенсивность неврологических нарушений, таких как тяжесть пареза.

Интеграция пограничной психиатрии в соматическую практику предполагает взаимодополняющее сотрудничество психиатров и интернистов, сближение позиций специалистов различного профиля, конструктивный обмен научно-практической информацией, повышение уровня грамотности врачей различных специальностей в вопросах психического здоровья, равно как и психиатров в клинике внутренних болезней.

Для своевременной диагностики и адекватной коррекции психопатологических нарушений у постинсультных больных, нужно использовать полипрофессиональный подход к диагностике. Также необходимо повышать информированность о данной патологии, как родственников больных, так и врачей общесоматической практики. Знакомство с психическими нарушениями, сопровождающими инсульт, необходимо начинать еще в медицинских вузах и продолжать усовершенствовать знания на курсах повышения квалификации.

Литература

1. Балун О.А., Триумфова Е.А. Влияние повторных курсов восстановительного лечения на эффективность реабилитации постинсультных больных (по данным катамнеза): пособие для врачей. — СПб., НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2000.
2. Балун О.А., Каменецкий В.К., Садов О.Г. Лечебно-восстановительные мероприятия у больных гипертонической болезнью, осложненной ишемическим инсультом с пограничными психическими нарушениями. Методические рекомендации. — СПб., НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 1993.
3. Методы нейропсихологической диагностики / Л.И. Вассерман, С.А. Дорофеева, Я.А. Меерсон, Н.Н. Трауготт. — Санкт-Петербург: Издательство Стройлеспечать. — 1997. — 303 с.
4. В.И. Бородин, Т.Ю. Куликова, В.К. Бочкарев, А.З. Файзуллоев, Ф.С. Будтуева. Новые возможности ноотропной терапии астенических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия том 08/№ 6/2006.
5. Психические нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга / Буркин М.М., Хяни-
кяйнен И.В. — Петрозаводск: Издательство ПетрГУ. — 2012. — 208 с.
6. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. — М. — 2004. — 24 с.
7. Верещагин Н.В., Пирадов М. А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. — М: Медицина. — 2002. — С. 208.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М: Медицина. — 2001. — С. 356.
9. Вид В.Д., Попов Ю.В. Современная клиническая психиатрия. — СПб. — 2002.
10. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. — М. — 1998.
11. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Реабилитация в неврологии. — М. — 2000.
12. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях // Фарматека. — 2005. — № 17. — С. 25–34.
13. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. — М.: Практическая медицина. — 2011. — 432 с.

14. Лалин И.П., Анналова Н.А. Сердечно-сосудистые заболевания и депрессия // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1997. — № 3. — С. 71-75.
15. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб. — 1995.
16. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. — СПб.: ВМедА. — 2006. — 158 с.
17. Одинак М.М. и соавт. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. — СПб. — 2002. — 77 с.
18. Парфёнов В.А. Лечение и реабилитация пациентов, перенесших ишемическое нарушение мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. — 2006. — №1. — С. 8-11.
19. Путилина М.В., Федин А.И. Постинсультная депрессия. Возможности терапии у больных в остром периоде инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — № 1. — С. 6
20. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М.: Берез. — 2000. — 160 с.
21. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция в пожилом и старческом возрасте // Проблемы нейрогенетики, ангионеврологии, нейрогравматологии. — Иваново. — 1999. — С. 366-373.
22. Godbout C.J., John J.S. // *Physical Medicine and Rehabilitation* / Ed. by Potter P.J. et al. N.Y. — 2002.
23. Labi MLC, Phillips TF, Gresham GE Psychosocial disability in physically restored long-term stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* — 1980. — Vol. 61. — P. 561-565.
24. Üstün T.B., Sartorius N. (eds.) *Mental Illness in General Health Care.* Chichester: John Wiley & Sons. — 1995.
25. World Health Organization. *The world health report 2001 — Mental Health: New Understanding.* New Hope. — Geneva : WHO. — 2001. — 178 p.

Сведения об авторах

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н. заместитель директора, научный руководитель отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Балунов Олег Анатольевич — к.м.н. главный научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: org@bekhterev.ru

Семенова Наталья Владимировна — д.м.н., руководитель научно-организационного отделения, врач-психиатр отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: nvs@bekhterev.ru

Лукина Лариса Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: larisalu@yandex.ru

Ситник Лариса Ивановна — клинический психолог отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: Lar-sitnik@yandex.ru

Психосоциальные характеристики лиц с хронической ишемией мозга на инициальной стадии

Хяникяйнен И.В.¹, Михайлов В.А.², Антонен Е.Г.³

^{1,3}Медицинский институт Петрозаводского государственного университета

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. С целью выявления психосоциальных характеристик лиц с хронической ишемией мозга обследованы 280 пациентов организованной популяции г. Петрозаводска (средний возраст 53,9±8,1 лет; гендерный индекс 1:1). Контрольную группу составили лица (n=32), не имеющие признаков цереброваскулярного заболевания, сходные с группой больных по половозрастному составу (p>0,05). Установлено, что для пациентов с сосудистым заболеванием головного мозга на инициальной стадии характерны: умеренные когнитивные нарушения додементного уровня; клинически выраженная тревога; субклиническая депрессия; умеренно выраженный вегетативный дисбаланс; высокий уровень экстравертированности; низкая осмысленность жизни; экстернальность личности; умеренный уровень социальной фрустрированности; «эмоциональное выгорание» со сформированной фазой резистенции; выраженный невротический синдром с психосоматическими нарушениями на фоне повышенной застенчивости. Ведущими копинг-механизмами у них являются поиск социальной поддержки и принятие ответственности на себя. Выявленные психосоциальные характеристики больных с хронической ишемией мозга необходимо учитывать при назначении психофармакотерапии и организации оказания психотерапевтической помощи.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, психосоциальные характеристики.

Psychosocial characteristics of persons with chronic cerebral ischemia at an initial stage

Hyanikyaynen I.V.¹, Mikhailov V.A.², Antonen E.G.³

^{1,3}Medical Institute of Petrozavodsk State University

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

Summary. In order to identify the psychosocial characteristics of patients with chronic cerebral ischemia there were examined 280 patients of the organized population of Petrozavodsk (the median age 53,9±8,1 years; gender index 1:1). The control group consisted of persons (n=32) without signs of cerebrovascular disease, similar to the group of patients by sex and age composition (p>0,05). It was found that mild cognitive violations of up to dementive level; symptomatic anxiety; subclinical depression; moderate vegetative imbalance; high level of extroversion; low meaningfulness of life; externality of the person; moderate level of social frustration; «emotional burnout» with the generated phase of resistance; clearly expressed neurotic syndrome with psychosomatic disorders in the background of increased shyness were typical for patients with vascular disease of the brain at an initial stage. The leading copyings of such patients are searching for social support and taking responsibility for themselves. Identified psychosocial characteristics of patients with chronic cerebral ischemia should be considered in the appointment of pharmacotherapy and in providing psychological assistance.

Keywords: chronic ischemia of the brain, psychosocial characteristics.

Введение

Профилактическая направленность современной медицины и социальные проблемы сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ) в виде высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности [15] определяют актуальность своевременной (на ранних стадиях) диагностики и адекватного лечения лиц с хронической ишемией мозга (ХИМ) в рамках первичной профилактики инсульта. У больных с цереброваскулярными заболеваниями негативные эмоциональные переживания, когнитивные расстройства, социальная дезадаптация оказывают выраженное патологическое влияние на течение клинической картины заболевания и на эффективность лечения. В рамках биопсихосоциального подхода к пониманию сущности психосоматических заболеваний большую

практическую значимость приобретают сегодня выявление и коррекция не только биологических [14], но и психосоциальных [4] факторов риска ХИМ.

Хроническая ишемия мозга (в соответствии с МКБ-10), что сопоставимо с так называемой дисциркуляторной энцефалопатией, — это медленно прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с диффузным поражением головного мозга, проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств, обусловленная несоответствием между сниженным уровнем церебральной гемоперфузии (менее 25 мл/мин/100 г вещества мозга) и потребностью мозговой ткани в кислороде, возникающим в период нагрузки организма [12, 17]. По данным аутопсии, те или иные микроваскулярные изменения обнаруживаются примерно у трети

пожилых лиц, что может соответствовать реальной распространенности ХИМ в этой возрастной группе [20]. Хронические формы цереброваскулярных заболеваний негативно влияют на прогноз инсульта, повышая смертность, ограничивая возможности компенсации развившегося дефекта и повышая риск геморрагических осложнений при проведении лечения, что особенно касается лиц с распространенным лейкоареозисом по данным томографического исследования [19].

Хронические нарушения недостаточности мозгового кровообращения характеризуются полиморфизмом клинических проявлений: нейропсихологических (умеренное когнитивное расстройство; деменция; аффективные и поведенческие нарушения в виде депрессии, апатии, тревоги и др.); двигательных (подкорковая дисбазия; постуральная неустойчивость; пирамидный, мозжечковый и псевдобульбарный синдромы; паркинсонизм); вегетативных (нейрогенные нарушения мочеиспускания, лабильность артериального давления) и прочих (вестибулопатия) расстройств [9].

У ряда лиц с ХИМ обнаруживается сопутствующая психическая патология: соматоформная вегетативная дисфункция (у 35 %); тревожные расстройства, преимущественно по типу смешанного тревожного и депрессивного расстройства (у 24 %); расстройства адаптации, главным образом, в виде кратковременной депрессивной реакции (у 21 % пациентов) [2]. По данным других авторов, удельный вес тревожно-депрессивных проявлений у лиц с цереброваскулярными заболеваниями еще выше — до 74,3 % [11]. Вместе с тем, изучению психосоциальных характеристик больных с ХИМ уделяется в литературе не столь много внимания, как исследованию биологических факторов риска цереброваскулярных расстройств (церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, их сочетание) [7, 14]. Так, например, показано, что лица пожилого возраста имеют более выраженные субъективные нарушения в психологическом, социальном и соматическом функционировании, обладают высокой ситуативной тревожностью, ригидностью, эмоциональной неустойчивостью, обидчивостью, замкнутостью и отгороженностью [13, 16]. Больные с инициальными стадиями СЗГМ в 91,7 % случаев являются акцентуированными личностями, чаще по эмотивному, экзальтированному и тревожному типам; при этом достоверно прослеживаются клинически объяснимые корреляции между снижением линейной скорости кровотока в том или ином сосудистом бассейне и определенной акцентуацией характера [1].

Целью исследования явилось выявление психосоциальных характеристик больных с хронической ишемией мозга на инициальной стадии.

Материалы и методы исследования

Основную группу (ОГ) составили лица организованной популяции г. Петрозаводска (n=280; средний возраст 53,9±8,1 лет; гендерный индекс 1:1), имеющие клиническую картину ХИМ (об-

щемозговые «церебральные» жалобы; нарушение высших мозговых функций; очаговая рассеянная неврологическая симптоматика), подтвержденную результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга (сосудистые очаги — n≤5, лейкоареозис — ≤10 мм, атрофия мозга — ≤1/8 объема полушарий) при инициальной (первой) стадии ХИМ [1, 10]. Кроме того, диагноз СЗГМ подтверждали посредством оценки церебральной гемодинамики с помощью триплексного сканирования брахиоцефальных и мозговых артерий (Logiq3-Expert, GE, США, 2007), а также использовали прочие лабораторные (липидный спектр, биохимические маркеры) и нейрофункциональные (электроэнцефалография) общепринятые методы диагностики ХИМ [1, 5, 10].

Контрольная группа (КГ) включала здоровых лиц (n=32; средний возраст 52,4±6,5 лет; гендерный индекс 1:1; p>0,05).

Помимо сбора анамнестических данных и верификации ХИМ, провели углубленное психолого-психиатрическое исследование по стандартным методикам [3, 6] пациентов ОГ и КГ.

Так, анализ интеллектуально-мнестических функций (способность к обобщению и анализу, гибкость мышления, скорость восприятия материала, грамотность, выбор оптимальной стратегии) осуществляли с использованием краткого ориентировочного теста (КОТ). При этом нормальным результатом для изучаемой выборки считали результат КОТ более 25 б. (то есть более 25 правильных ответов, данных обследуемым за 15 минут).

Для оценки эмоциональных и вегетативных нарушений применяли также госпитальную шкалу тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (количество набранных баллов по каждой подшкале при субклинической выраженности симптома равнялось 8-10 б., при клинической — более 10 б.) и тест определения вегетативного тонуса А.М. Вейна (при интерпретации результатов патологией считали превышение 15-ти балльного уровня (до 30 — легкий, до 45 — умеренный, свыше 45 б. — выраженный вегетативный дисбаланс).

Самооценку уровня личностной тревожности, ригидности, экстравертированности проводили по методике Д. Моудсли (при этом результат в 20-30 б. соответствовал низкому значению показателя, 31-45 б. — среднему, более 45 б. — высокому).

Тест «Смысложизненные ориентации» Д.А. Леонтьева (методика СЖО) позволил оценить у пациентов с ХИМ «источник» смысла жизни, который может быть найден человеком либо в будущем (цели), либо в настоящем (процесс) или прошлом (результат), либо во всех трех составляющих жизни. Данный тест включал, наряду с общим показателем осмысленности жизни, также пять субшкал, отражающих три конкретных смысловых ориентации (цели в жизни, насыщенность жизни и удовлетворенность самореализацией) и два аспекта локуса контроля (локус контроля — Я и локус контроля — жизнь). По

указанным шести позициям (результат получали в процентах) с использованием критерия Манна-Уитни сравнили две несвязанные группы (ОГ и КГ) между собой.

В психологическом исследовании лиц с ХИМ использовали также опросник уровня субъективного контроля (УСК) Дж. Роттера в модификации Е.Ф. Бажина, Е.А. Гольнкиной, А.М. Эткинда. Производили суммацию совпадающих с ключом ответов по семи шкалам: общей интернальности (Ио), интернальности: в области достижений (Ид), в области неудач (Ин), в семейных отношениях (Ис), в области производственных отношений (Ип), в области межличностных отношений (Им), в отношении здоровья и болезни (Из). После перевода «сырых» баллов в стены (от 1 до 10) представлялось возможным определить профиль субъективного контроля: низкий субъективный контроль (экстернальная личность — менее 5,5 стенов, сдвиг профиля влево), высокий субъективный контроль (интернальная личность — более 5,5 стенов, сдвиг профиля вправо).

У больных с СЗГМ определяли также итоговый средний индекс социальной фрустрированности по методике Л.И. Вассермана (менее 2 б. — снижение уровня фрустрированности; 2,0-2,4 б. — неопределенный; 2,5-2,9 б. — умеренный; 3,0-3,4 б. — повышенный; 3,5-4 б. — очень высокий уровень фрустрированности). Данная методика «Уровень социальной фрустрированности» была разработана на основе предварительного экспертного выделения и ранжирования тех сфер системы социальных отношений (n=20), которые представляются наиболее значимыми для любой личности в контексте ее взаимодействия с микро- и макросоциальным окружением.

Кроме того, в исследовании использовали методику диагностики уровня «эмоционального выгорания» В.В. Бойко, позволяющую оценить фазу «эмоционального выгорания» (I — «напряжение»; II — «резистенция»; III — «истощение») и выраженность тех или иных симптомов в каждой фазе. Показатель выраженности каждого симптома колебался от 0 до 30 б. (менее 10 — не сложившийся, 10-15 — складывающийся, более 15 б. — сложившийся симптом). В каждой из фаз была возможна оценка от 0 до 120 б. (менее 37 б. — не сформированная, 37-60 — формирующаяся, более 60 б. — сформированная фаза).

У больных ХИМ проводили также диагностику состояний и свойств личности, имеющих перво-степенное значение для процесса социальной адаптации и регуляции поведения посредством Фрайбургского многофакторного личностного опросника (FPI), содержащего 12 шкал, диагностирующих невротичность (I), спонтанную агрессивность (II), депрессивность (III), раздражительность (IV), общительность (V), уравновешенность (VI), реактивную агрессивность (VII), застенчивость (VIII), открытость (IX), экстраверсию-интроверсию (X), эмоциональную лабильность (XI), маскулинность-феминность (XII). После перевода первичных оценок по каждой шкале в стан-

дартные осуществляли графическое изображение профиля личности (в сравнении с профилем личности здоровых лиц). При этом выделяли все высокие (7-9 стенов) и низкие (1-3 стенов) оценки.

У лиц с ранними формами СЗГМ использовали также опросник «Способы совладающего поведения» (ССП) Р. Лазаруса, с помощью которого определяли способы (копинг-механизмы, копинг-стратегии) преодоления трудностей в различных сферах. Замерялась выраженность восьми стратегий (стилей поведения): конфронтационный копинг, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, бегство-избегание, планирование решения проблем, положительная переоценка. При обработке результатов учитывали уровень напряженности копинга: низкий (адаптивный) — до 34%; средний (адаптационный потенциал в пограничном состоянии) — до 67%; высокий (выраженная дезадаптация) — свыше 67%.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета Statistica 6.0 ($M \pm \sigma$, $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У лиц с ХИМ на инициальной стадии выявили умеренное снижение среднего балла по КОТ до $16,36 \pm 8,51$ б. (результат теста у здоровых — $31,59 \pm 4,91$; $p < 0,05$), которое не достигало уровня выраженности деменции, что обусловлено выборкой пациентов с ХИМ на инициальной стадии. Тем не менее, умеренные додементные когнитивные нарушения лобно-подкоркового характера (ослабление памяти, внимания, познавательной активности) являются патогномичными для данной патологии [9, 10].

Кроме того, исследовали некогнитивные нервно-психические расстройства и личностные характеристики пациентов с СЗГМ. Так, у пациентов с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, был выявлен клинически выраженный уровень тревоги ($11,3 \pm 4,6$ / $3,7 \pm 2,3$ б.) и субклиническая депрессия ($8,4 \pm 3,8$ / $2,6 \pm 1,9$ б. по соответствующим подшкалам HADS для ОГ / КГ соответственно; $p < 0,05$), что соответствует данным литературы [2, 4, 11, 13]. Некогнитивные нервно-психические расстройства на ранних стадиях ХИМ проявляются чаще в виде апатии, депрессии, тревоги [18], то есть напоминают невротоподобные расстройства (субъективные неврологические проявления в виде цефалгий, головокружения, шума в голове, повышенной утомляемости, диссомнии), которые, однако, могут быть компенсированы больными [9, 10]. Доказанным является также тот факт, что легкие эмоционально-волевые нарушения непсихического уровня при ХИМ являются следствием снижения кровотока по мозговым артериям [1].

Депрессивно-тревожным проявлениям лиц ОГ сопутствовал умеренно выраженный вегетативный дисбаланс по тесту Вейна (средний балл — $32,55 \pm 10,54$; в КГ — $7,46 \pm 2,12$; $p < 0,05$).

Результаты HADS подтверждались данными опросника Д. Моудсли: по подшкале «Личност-

ная тревожность» пациенты с ХИМ обнаруживали высокий уровень выраженности показателя, в отличие от лиц КГ ($54,3 \pm 9,6$ и $33,5 \pm 10,3$ б. соответственно; $p < 0,05$). Также больные с СЗГМ, по сравнению со здоровыми лицами, выявили высокий уровень экстравертированности ($48,2 \pm 12,3$ и $28,1 \pm 10,9$ б. соответственно; $p < 0,05$), то есть они легко поддаются влиянию окружения, стимулам извне, постоянно ищут новых переживаний, больше обращены в сторону восприятий, чем представлений. Результаты подшкалы «Ригидность» были одинаково умеренными в обеих группах исследуемых и значимо не различались ($38,0 \pm 13,2$ и $36,6 \pm 7,0$ б. соответственно; $p > 0,05$), что свидетельствует о том, что пациенты с ХИМ характеризуются устойчивостью интересов, практичностью взглядов на жизнь, аккуратностью, педантичностью, пунктуальностью, прямолинейностью и упорством в отстаивании своих принципов. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым лица с ранними формами ХИМ отображают собственную личность и образ жизни в социально-позитивных выражениях на фоне стремления к четкой временной периодизации, что отражает черты гиперсоциализации с тенденцией к подавлению субъективных болезненных переживаний и цейтнотности [4].

Больные с ХИМ, по сравнению с лицами КГ, обнаруживали значимое снижение набранных процентилей по всем шести подшкалам при проведении методики СЖО (общий показатель осмысленности жизни — $130,4 \pm 30,8$ и $159,0 \pm 14,4$; «Цели в жизни» — $32,7 \pm 7,2$ и $37,9 \pm 3,3$; «Процесс жизни» — $26,6 \pm 8,0$ и $32,2 \pm 4,2$; «Результативность жизни» — $24,2 \pm 6,0$ и $29,4 \pm 2,9$; «Локус контроля — Я» — $19,6 \pm 5,2$ и $24,5 \pm 2,1$; «Локус контроля — жизнь» — $27,7 \pm 8,1$ и $34,3 \pm 3,3$ процентилей в ОГ и РГ соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, жизнь пациентов с СЗГМ считается менее осмысленной, чем у здоровых лиц, при нечетком осознании целей, неудовлетворенности при их достижении, неуверенности в собственной способности добиваться результатов. Больные ХИМ, имея ангедоническую установку, живут лишь сегодняшним или вчерашним днем. При этом они не удовлетворены прожитой частью жизни и своей жизнью в настоящем, не верят в свои силы контролировать события собственной жизни, являются фаталистами. Выявленные закономерности не противоречат литературным данным [8].

Результаты опросника СЖО дополнили данными теста УСК, который выявил у больных с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, значимый сдвиг профиля субъективного контроля влево, свидетельствующий об экстернатности личности. Стеновые показатели по шкалам распределились следующим образом: Ио — 5 / 6, Ид — 5 / 7, Ин — 5 / 6, Ис — 5 / 7, Ип — 4 / 6, Им — 5 / 6, Из — 5 / 6 в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$). Лица с СЗГМ, таким образом, не видят связи между своими действиями и значимыми для них событиями их жизни, не считают себя способными

контролировать их развитие. Они полагают, что большинство событий их жизни является результатом случая или действия других людей. Это приводит к депрессии, конформности, снижению толерантности и повышенной агрессивности к другим, меньшей популярности в сравнении с интерналами. Экстерналы приписывают свои успехи исключительно внешним обстоятельствам, перекладывают ответственность за плохие события другим людям, считают членов семьи причиной домашних проблем, на производстве и в сфере межличностных отношений стремятся придавать значение лишь внешним факторам. Пациенты с ХИМ как все экстерналы считают болезнь и здоровье результатом случая, уповая в этих вопросах на профессионализм врачей. Однако, из-за повышенной тревожности, они гиперконтролируют любые рекомендации, что ухудшает compliance, и, в отличие от интерналов, предпочитают директивные психотерапевтические интервенции, преимущественно поведенческой направленности. Также и по литературным данным, у пациентов с ХИМ отмечаются выраженные субъективные нарушения в психологическом и социальном функционировании [13], повышенная враждебность [4]. Отношение к общественным реалиям у лиц с СЗГМ является одним из ведущих патогенных факторов их развития [8].

Пациенты с ХИМ отличались от здоровых лиц умеренным уровнем социальной фрустрированности (итоговый средний индекс уровня социальной фрустрированности составил $2,5 \pm 0,6$ и $1,0 \pm 0,4$ б. в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$). Социальную фрустрированность можно рассматривать как специфический комплекс переживаний и отношений личности, возникающий в ответ на действие фрустрирующих факторов. У лиц ОГ она рассматривается как следствие невозможности реализации больной личностью своих актуальных социальных потребностей, что вследствие длительных дестабилизирующих социально-фрустрирующих воздействий при отсутствии социальной поддержки вызывает тотальную психическую дезадаптацию (в виде заболевания — ХИМ). В ряде работ отмечена важность учета указанных факторов в программах первичной психопрофилактики СЗГМ [4, 8, 13].

Результаты, полученные с использованием методики В.В. Бойко, свидетельствовали о том, что пациенты с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, являются «эмоционально выгоревшими». Так, у них доминировала сформированная фаза «резистенции» ($63,2 \pm 22,1$ и $29,6 \pm 16,6$) со следующими сложившимися симптомами: «неадекватное эмоциональное реагирование» ($18,7 \pm 5,4$ и $6,6 \pm 1,3$); «эмоционально-нравственная дезориентация» ($16,6 \pm 6,5$ и $7,2 \pm 3,5$); «расширение сферы экономики эмоций» ($16,0 \pm 5,1$ и $5,2 \pm 1,9$); «редукция профессиональных обязанностей» ($16,8 \pm 8,2$ и $4,6 \pm 1,2$ б. в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$). Это указывает на то, что уже на ранних стадиях СЗГМ у пациентов возникает социальная дезадаптация в виде соматогенной астенизации гиперстеническо-

го типа (вспышки агрессии), что подтверждается данными литературы [2, 4, 16]. Фаза «напряжения» у больных с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами ($45,3 \pm 17,0$ и $18,6 \pm 6,6$), характеризовалась следующими признаками: «переживание психотравмирующих обстоятельств» ($14,4 \pm 5,5$ и $5,8 \pm 1,3$); «неудовлетворенность с собой» ($10,9 \pm 3,8$ и $3,2 \pm 1,3$); «загнанность в клетку» ($10,7 \pm 2,7$ и $4,6 \pm 1,3$); «тревога и депрессия» ($13,1 \pm 5,8$ и $5,9 \pm 2,2$ б. в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$). А фаза «истощения» ($45,7 \pm 22,3$ и $19,3 \pm 8,9$) определялась наличием совокупности симптомов: «эмоционального дефицита» ($11,2 \pm 2,5$ и $3,6 \pm 1,1$); «эмоциональной отстраненности» ($10,0 \pm 2,6$ и $6,3 \pm 2,1$); «деперсонализации» ($10,2 \pm 3,7$ и $3,3 \pm 1,3$); «психосоматических и психовегетативных нарушений» ($15,0 \pm 6,4$ и $6,1 \pm 2,6$ б. в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$).

Графическое изображение профиля личности по тесту FPI у пациентов с ХИМ и здоровых лиц представлено на рис. 1.

Как видно из представленного графика, больные с СЗГМ на инициальной стадии, по сравнению со здоровыми лицами, по результатам FPI, имели достоверно более высокие стандартные оценки (7–9 стенов) по шкалам: «Невротичность» ($7,42 \pm 1,65$ и $3,02 \pm 0,7$) и «Застенчивость» ($7,16 \pm 2,01$ и $4,24 \pm 1,23$ в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$). Вместе с тем, здоровые лица характеризовались значимо высокими показателями по шкале «Уравновешенность» ($7,43 \pm 2,18$ и $4,64 \pm 2,05$ в КГ и ОГ соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, пациенты с ХИМ характеризуются выраженным невротическим синдромом с психосоматическими

нарушениями, а также тревожностью, скованностью, неуверенностью в себе (застенчивостью), склонностью к стрессовому реагированию на обычные жизненные ситуации, протекающему по пассивно-оборонительному пути. А здоровые лица имеют хорошую защищенность к воздействию стресс-факторов обычных жизненных ситуаций, базирующуюся на уверенности в себе, оптимистичности и активности. Так, ряд исследователей у лиц с СЗГМ на инициальной стадии также описывают невротический синдром (чаще по типу невротизации) [4], замкнутость и боязливость [13], субъективное ощущение одиночества [8], низкую стрессоустойчивость [2].

Напряженность копингов (в %) по опроснику ССП Лазаруса у лиц ОГ и КГ представлена на рис. 2.

Для пациентов с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, лишь два копинга имели значимо высокую напряженность (более 67%). Это: «Поиск социальной поддержки» ($68,89 \pm 19,45$ и $49,39 \pm 12,48$) и «Принятие ответственности» ($69,64 \pm 18,63$ и $42,15 \pm 18,9\%$ в ОГ и КГ соответственно; $p < 0,05$). Наряду с этим, ведущей стратегией совладающего со стрессом поведения у здоровых лиц было «Планирование решения проблем» ($71,07 \pm 11,03$ и $60 \pm 22,32\%$ в КГ и ОГ соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, пациенты с СЗГМ, находясь в состоянии дезадаптации, стремятся решать проблемы с помощью привлечения социальных ресурсов (ожидают поддержки, внимания, совета, сочувствия от родственников, друзей, медицинских работников). Но в то же время такая стратегия сочетается у

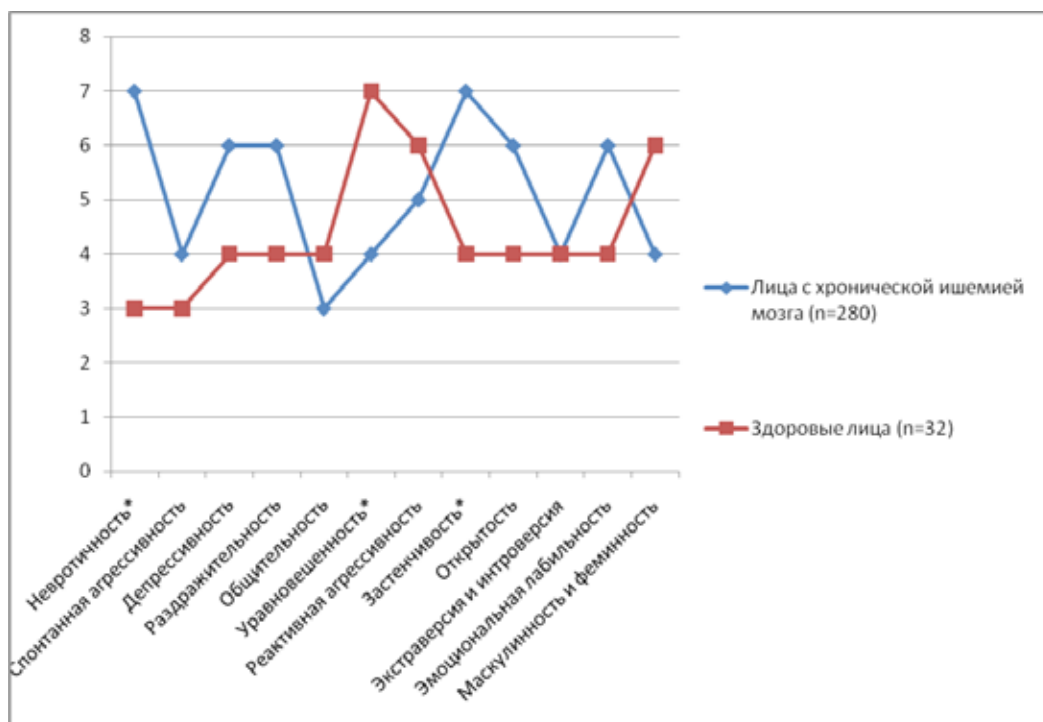


Рис. 1. Личностный профиль больных с хронической ишемией мозга и здоровых лиц (по результатам Фрайбургского многофакторного личностного опросника)

Примечание. Различия достоверны между группами при * $p < 0,05$.

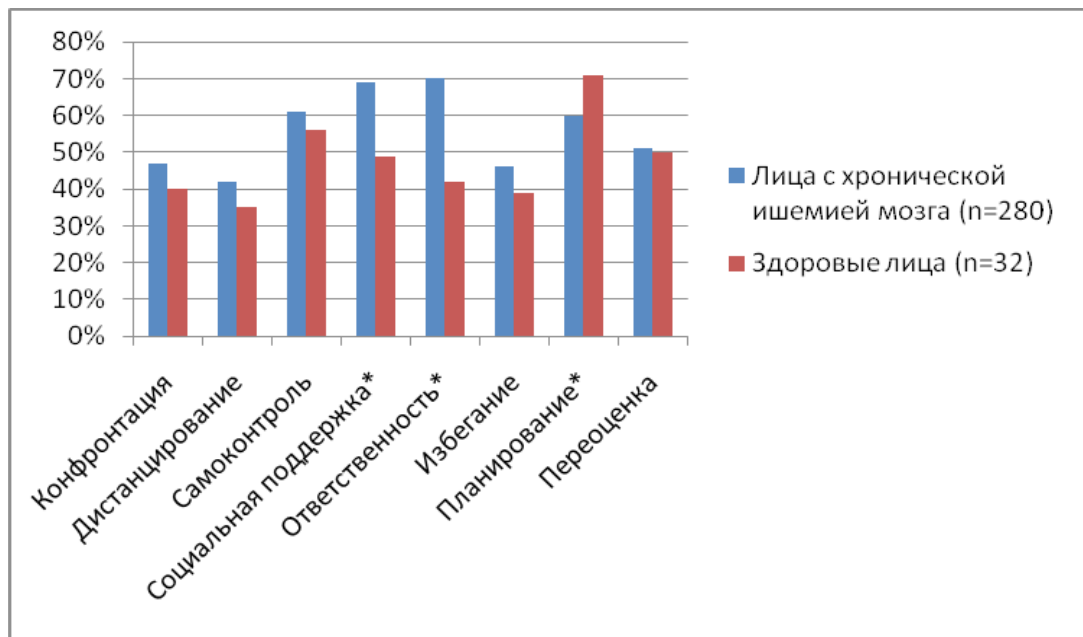


Рис. 2. Графический профиль личностного стиля совладания с трудностями у лиц с хронической ишемией мозга и здоровых лиц

Примечание. Различия достоверны между группами при * $p < 0,05$.

них с неоправданной самокритикой и самобичеванием, переживанием чувства вины и хронической неудовлетворенностью собой (чрезмерная персональная ответственность). Здоровые лица предпочитают преодолевать проблемы через планирование их решения (анализ ситуации, планирование собственных действий с учетом объективных условий, прошлого опыта и имеющихся ресурсов). Полученные результаты не противоречат имеющимся литературным данным. Так, у лиц с ХИМ описаны: социальная дезадаптация [8] и нозогения — синдром «ипохондрии здоровья» [2, 4].

Проведенное исследование не позволяет говорить о том, что больные с СЗГМ обладают недостаточной способностью к спонтанности в социальных контактах и отчужденностью в межличностных отношениях [13]: лица ОГ были ориентированы на поиск социальной (прежде всего, эмоциональной) поддержки окружающих, что можно объяснить ранними стадиями нарушения мозговой гемодинамики, еще пока не приводящими к ригидности психических процессов.

Таким образом, у больных с ХИМ при лечении основного заболевания по стандартным методикам, при назначении психофармакокоррекции и организации оказания психотерапевтической помощи необходимо учитывать выявленные психосоциальные характеристики.

Выводы

Для больных с хронической ишемией мозга на инициальной (первой) стадии патогномичны ($p < 0,05$; по сравнению со здоровыми лицами) следующие психосоциальные характеристики: умеренные когнитивные нарушения додементного уровня; клинически выраженная тревога; субклиническая депрессия; умеренно выраженный вегетативный дисбаланс; высокий уровень экстравертированности; низкая осмысленность жизни; низкий уровень субъективного контроля (экстернальность личности); умеренный уровень социальной фрустрированности; «эмоциональное выгорание» со сформированной фазой резистенции; выраженный невротический синдром с психосоматическими нарушениями на фоне гиперзастенчивости; поиск социальной поддержки и принятие ответственности на себя как ведущие стратегии совладающего со стрессом поведения.

Выявленные результаты диктуют необходимость изучения не только биопсихосоциальных факторов цереброваскулярных заболеваний, но и возможностей их комплексной (медикаментозной, физиотерапевтической, психолого-социальной, психотерапевтической) коррекции силами мультидисциплинарной бригады специалистов.

Литература

1. Антонен Е.Г. Взаимосвязь акцентуаций характера с уровнем церебральной гемоперфузии у лиц зрелого возраста в дебюте хронической ишемии мозга / А.Е. Антонен, И.В. Хяникяйнен, В.М. Данилов, М.М. Кручек // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2014. — № 1. — С. 45–54.
2. Антонен Е.Г. Психопатологические расстройства у лиц с доклинической стадией недостаточности мозгового кровообращения / Е.Г.

- Антонен, М.М. Буркин, И.В. Хяникяйнен, М.М. Кручек // Психические расстройства в общей медицине. — 2009. — № 2. — С. 10-13.
3. Вассерман Л.И. Методы нейропсихологической диагностики / Л.И. Вассерман, С.И. Дорофеева, Я.И. Меерсон. — СПб.: Стройлеспечать. — 1997. — 360 с.
 4. Голубев М.В. Эффективность психотерапии при ранних формах хронической церебро-васкулярной недостаточности (хронической ишемии мозга) / М.В. Голубев, Я.М. Бухаров, И.С. Головкин // Практическая неврология и нейро-реабилитация. — 2007. — № 2. — С. 35-40.
 5. Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация) / под ред. В.И.Головкина. — СПб.: Роза мира. — 2004. — 224 с.
 6. Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В.Захаров, Т.Г. Вознесенская. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 320 с.
 7. Корнева В.А. Особенности клинических проявлений атеросклероза при семейной гиперхолестеринемии / В.А. Корнева, Т.Ю.Кузнецова, М.Ю. Мандельштам, В.О. Константинов, В.Б. Васильев // Терапевтически архив. — 2014. — № 1. — С. 18-22.
 8. Краева М.А. Особенности личности пациентов пожилого возраста с сосудистыми заболеваниями (в связи с задачами психологической реабилитации): автореф. дисс. на соис. уч. ст. к.психол.н. / М.А. Краева. — СПб. — 2006. — 28 с.
 9. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 3. — С. 40-46.
 10. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга / С.П. Маркин // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 1-7.
 11. Петрова Н.Н. Психические расстройства у неврологических больных / Н.Н. Петрова, Л.А. Леонидова, Е.Р. Баранцевич, И.А. Поляков // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 7. — С. 20-23.
 12. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга / М.В. Путилина // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 28-33.
 13. Соловьев А.Г. Психосоциальные характеристики лиц пожилого возраста с неспецифическими психическими расстройствами / А.Г. Соловьев, И.А. Новикова, В.В. Местечко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2013. — № 4. — С. 45-50.
 14. Старовойтова И.М. Дисциркуляторная энцефалопатия — причины формирования и их значимость с позиций факторного анализа / И.М. Старовойтова, И.П. Потехина, А.Н. Фурсов // CardioСоматика. — 2013. — № 4. — С. 45-50.
 15. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика / З.А. Суслина, Ю.А. Варакин, Н.В. Верецагин. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — 350 с.
 16. Dennis M. Emotional outcomes after stroke; factor associated with poor outcome / M. Dennis // J. neurol. neurosur. and psychiatr. — 2000. — V. 68. — P. 47-54.
 17. Girouard H. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease / H. Girouard, C. Iadecola // J. Appl. Physiol. — 2006. — V. 100. — P. 328-335.
 18. Luketsos C.G. Prevalens of neuropsychiatric symptoms in dementia and MCI: results from the cardiovascular health study / C.G. Luketsos, O. Lopes, B. Jones et al. // JAMA. — 2002. — V. 288. — P. 1475-1483.
 19. Pantoni L. The relation between white matter lesions and cognition / L. Pantoni, A. Poggesi, D. Inzitari // Curr. Opin. Neurol. — 2007. — V. 20. — P. 390-397.
 20. Rockwood K. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment / K. Rockwood, C. Wentzel, V. Hachinski et al. // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 447-451.

REFERENCES

1. Antonen E.G., Hyanikyaynen I.V., Danilov V.M., Kruchek M.M. Vzaimosvjaz' akcentuacii haraktera s urovnem cerebral'noi gemoperfuzii u lic zrelogo vozrasta v debyute hronicheskoi ishemii mozga [The relationship of character accentuations with the level of cerebral hemoperfusion among middle-aged people in the debut of chronic ischemia of the brain] // Vestnik neurologii, psihiatrii i neurohirurgii [Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry]. 2014. № 1. P. 45-54. In Rus.
2. Antonen E.G., Burkin M.M., Hyanikyaynen I.V., Kruchek M.M. Psihopatologicheskie rasstroistva u lic s doklinicheskoi stadijei nedostatocnosti mozgovogo krovoobrashenija [Psychiatric disorders of persons with preclinical stage of cerebrovascular insufficiency] // Psihicheskie rasstroistva v obshei medicine [Mental disorders of somatic medicine]. 2009. № 2. P. 10-13. In Rus.
3. Vasserman L.I., Dorofeeva S.I., Meerson Ja.I. Metody neiropsihologicheskoi diagnostiki [Methods of neuropsychological diagnostics]. St. Petersburg, Stroylespechat, 1997. — 360 p. In Rus.
4. Golubev M.V., Bucharov Ja.M., Golovkin I.S. Yeffektivnost' psihoterapii pri rannih formah hronicheskoi cerebro-vaskuljarnoi nedostatocnosti (hronicheskoi ishemii mozga) [The effectiveness of psychotherapy for early forms of chronic cerebrovascular insufficiency (chronic cerebral ischemia)] // Prakticheskaja neurologija i neuroreabilitacija [Practical neurology and neurorehabilitation]. 2007. № 2. P. 35-40. In Rus.
5. Discirkuljatornaja yencefalopatija (trombofilija, yendotelial'naja disfunkcija, demielinizacija) [Discirculatory encephalopathy (thrombophilia, endothelial dysfunction, demyelination)] / pod red. V.I.Golovkina [ed. V.I. Golovkin]. St. Petersburg, Rose of the world, 2004. — 224 p. In Rus.

6. Zaharov V.V., Voznesenskaja T.G. Nervno-psi-hicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow, MEDpress-inform, 2014. 320 p. In Rus.
7. Korneva V.A., Kuznecova T.Yu., Mandel'shtam M. Yu., Konstantinov V.O., Vasil'ev V.B. Osobennosti klinicheskikh projavlenii ateroskleroza pri semeinoi giperholesterinemii [Features of clinical manifestations of atherosclerosis among patients with familial hypercholesterolemia] // Terapevticheski arhiv [Therapeutic archive]. 2014. № 1. P. 18-22. In Rus.
8. Kraeva M.A. Osobennosti lichnosti pacientov pozhilogo vozrasta sosudistymi zabolevanijami (v svyazi s zadachami psihologicheskoi reabilitacii). Avtoref. diss. kand. psihol. nauk [Features of the individual elderly patients with vascular disease (in connection with problems of psychological rehabilitation). Dissertation author's abstract on scientific degree of Candidate of Sciences]. St. Petersburg, 2006. 28 p. In Rus.
9. Levin O.S. Discirkuljatornaja yencefalopatija: anahronizm ili klinicheskaja real'nost' [Discirculatory encephalopathy: anachronism or clinical reality] // Sovremennaja terapija v psixiatrii i nevrologii [Current therapy in psychiatry and neurology]. 2012. № 3. P. 40-46. In Rus.
10. Markin S.P. Sovremennyi podhod k diagnostike i lecheniyu hronicheskoi ishemii mozga [Modern approach to the diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia] // Russkii medicinskii zhurnal [Russian Medical Journal]. 2010. № 6. P. 1-7. In Rus.
11. Petrova N.N., Leonidova L.A., Barancevich E.R., Poljakov I.A. Psihicheskie rasstroistva u nevrologicheskikh bol'nyh. [Mental disorders in neurological patients] // Zhurnal nevrologii i psixiatrii [Journal of neurology and psychiatry]. 2006. № 7. P. 20-23. In Rus.
12. Putilina M.V. Hronicheskaja ishemija mozga [Chronic cerebral ischemia] // Lechashii vrach [Attending physician]. 2005. № 6. P. 28-33. In Rus.
13. Solov'ev A.G., Novikova I.A., Mestechko V.V. Psihosocial'nye harakteristiki lic pozhilogo vozrasta s nepсихотическими психическими расстройствами [Psychosocial characteristics of elderly with non-psychotic mental disorders] // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii [Review of Psychiatry and Medical Psychology]. 2013. № 4. P. 45-50. In Rus.
14. Starovoitova I.M., Potehina I.P., Fursov A.N. Discirkuljatornaja yencefalopatija — prichiny formirovanija i ih znachimost' s pozicii faktornogo analiza [Discirculatory encephalopathy — Causes of formation and their significance from the standpoint of factor analysis] // CardioSomatika [Cardiosomatica]. 2013. № 4. P. 45-50. In Rus.
15. Suslina Z.A., Varakin Yu.A., Vereshagin N.V. Sosudistye zabolevanija golovnogogo mozga: yepidemiologija, patogeneticheskie mehanizmy, profilaktika [Vascular diseases of the brain: epidemiology, pathogenetic mechanisms, prevention]. Moscow, MEDpress-inform, 2009. 350 p. In Rus.
16. Dennis M. Emotional outcomes after stroke; factor associated with poor outcome / M. Dennis // J. neurol. neurosur. and psixiatr. — 2000. — V. 68. — P. 47-54. In Eng.
17. Girouard H. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease / H. Girouard, C. Iadecola // J. Appl. Physiol. — 2006. — V. 100. — P. 328-335. In Eng.
18. Luketsos C.G. Prevalens of neuropsychiatric symptoms in dementia and MCI: results from the cardiovascular health study / C.G. Luketsos, O. Lopes, B. Jones et al. // JAMA. — 2002. — V. 288. — P. 1475-1483. In Eng.
19. Pantoni L. The relation between white matter lesions and cognition / L. Pantoni, A. Poggesi, D. Inzitari // Curr. Opin. Neurol. — 2007. — V. 20. — P. 390-397. In Eng.
20. Rockwood K. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment / K. Rockwood, C. Wentzel, V. Hachinski et al. // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 447-451. In Eng.

Сведения об авторах

Хяникяйнен Игорь Викторович — к.м.н., ассистент кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института Петрозаводского государственного университета, докторант НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: hanikainen@yandex.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству НИПНИ им. В.М. Бехтерева, руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Антонен Елена Геннадьевна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института Петрозаводского государственного университета. E-mail: aanto@onego.ru

Рандомизированное, двойное слепое исследование вортиоксетина в сравнении с агомелатином у взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством после неадекватного ответа на однократную курсовую терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (реферат)

Монтгомери С.А., Ниельсен Р.З., Поулсен Л.Ч., Хэгстрём Л.

A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine

Stuart A. Montgomery^{1*}, Rebecca Z. Nielsen², Lis H. Poulsen², Lars Häggström³

¹ Imperial College London, London, United Kingdom

² H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

³ Afecta Psychiatric Clinic, Halmstad, Sweden

Hum. Psychopharmacol Clin Exp (2014). DOI : 10.1002/hup.2424

Цель данного рандомизированного двойного слепого 12-недельного сравнительного исследования состоит в изучении эффективности и переносимости вортиоксетина (10-20 мг/сут) и агомелатина (25-50 мг/сут) с возможностью титрования доз у пациентов с большим депрессивным расстройством с неадекватным ответом на монотерапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

Методы. Пациенты были переведены с терапии СИОЗС/ИОЗСН на вортиоксетин или агомелатин. Основным оцениваемым параметром являлось изменение в сравнении с фоновым значением общего балла по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) через 8 недель терапии. Анализ проводился с применением смешанной модели для повторных измерений сначала на неинferиорность, а затем на превосходство. В качестве второстепенных оцениваемых параметров выступали показатели частот наступления терапевтического ответа и ремиссии, выраженность тревоги (по шкале оценки тревоги Гамильтона HAM-A), показатели шкалы общего клинического впечатления (CGI), общего функционирования (шкала недееспособности Шихана SDS), влияния здоровья на качество жизни (опросник по качеству жизни в 5 сферах EQ-5D), работоспособность (опросник по ограничению работоспособности WLQ) и семейное функционирование (шкала депрессии и семейного функционирования DFFS). Результаты По основному оцениваемому параметру вортиоксетин (n=252) превосходил агомелатин (n=241) на 2,2 балла по шкале MADRS (p<0,01). Кроме того, при применении вортиоксетина оказались достоверно выше показатели терапевтического ответа и ремиссии через 8 и 12 недель. По методикам MADRS, HAM-A, CGI, SDS, EQ-5D достоверное превосходство определялось, начиная с 4 недели. Результаты опросника по ограничению работоспособности в группе вортиоксетина оказались выше через 8 недель, а депрессии и семейного функционирования — через 8 и 12 недель. При применении вортиоксетина из исследования в связи с нежелательными явлениями выбыла меньшая доля пациентов (5,9% в сравнении с 9,5%). Наиболее распространенными нежелательными явлениями (возникшими с частотой >5%) являлись тошнота, головная боль, головокружение и сонливость.

Выводы. По результатам анализа вортиоксетин оказался не только сопоставим по эффективности, но и значительно превосходил агомелатин при применении у пациентов с большим депрессивным расстройством с предшествующим неадекватным ответом на однократный курс монотерапии СИОЗС / ИОЗСН. Вортиоксетин безопасен и хорошо переносится.

Ключевые слова: агомелатин; неадекватный ответ; большое депрессивное расстройство; смена терапии; вортиоксетин.

ВВЕДЕНИЕ

Пациентам с большим депрессивным расстройством (БДР), как правило, изначально назначается монотерапия антидепрессантами — обычно ингибиторами обратного захвата серотонина. При этом отсутствие терапевтического ответа по крайней мере на один адекватный курс препарата из основных классов антидепрессантов является проявлением I стадии резистентности к антидепрессантам (Thase и Rush, 1997). В соответствии с клиническими рекомендациями, при отсутствии клинически значимого улучшения на фоне первого курса терапии следует сменить препарат (Bauer et al., 2007; NICE, 2009; APA, 2010). Однако в условиях двойных слепых рандомизированных исследований (Nolen et al., 1988, 1993; Thase et al., 2002; Lenox-Smith и Jiang, 2008) крайне мало изучены вопросы сравнения стратегий монотерапии у пациентов, состояние которых оказалось устойчивым к антидепрессивной терапии первой линии.

Вортиоксетин является новым антидепрессантом с мультимодальной фармакологической активностью. Считается, что его действие осуществляется благодаря сочетанию двух механизмов: прямое взаимодействие с рецепторами и ингибирование обратного захвата моноаминов. В исследованиях *in vitro* было показано, что вортиоксетин является антагонистом серотониновых 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D} рецепторов, парциальным агонистом 5-HT_{1B} рецепторов, агонистом 5-HT_{1A} рецепторов и ингибитором транспортера серотонина (Bang-Andersen et al., 2011; Westrich et al., 2012). Связывание транспортера серотонина (5-HT) в ядрах шва по достижении равновесных концентраций у здоровых добровольцев составило 50% при применении вортиоксетина в дозе 5 мг, 65% — при 10 мг и > 80% — при 20 мг (Areberg et al., 2012; Stenkrona et al., 2013). Антидепрессивный эффект вортиоксетина был продемонстрирован в 6 краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 6-8 недель на популяции взрослых (Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012; Henigsberg et al., 2012; Boulenger et al., 2014; Jacobsen et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2013a, 2013b) и пожилых пациентов с БДР (Katona et al., 2012) и в исследованиях профилактики обострений (Boulenger et al., 2012) в дозах 5-20 мг/день.

Агомелатин является единственным представителем нового класса антидепрессантов с мелатонинергическим (агонист MT₁ и MT₂ рецепторов) и серотонинергическим (антагонист 5-HT_{2C} рецепторов) механизмами действия. Мета-анализ его двойных слепых исследований продемонстрировал умеренную эффективность (Koesters et al., 2013; Taylor et al., 2014). Однако, прямые сравнительные исследования агомелатина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) продемонстрировали, что препарат превосходит по эффективности флуоксетин (Hale et al., 2010), сертралин

(Kasper et al., 2010) и венлафаксин (Lemoine et al., 2007). В руководстве университета Модсли (Taylor et al., 2012) агомелатин позиционируется в качестве возможной опции терапии резистентных депрессий.

Основная цель данного исследования состоит в изучении эффективности и переносимости вортиоксетина (10-20 мг/сут) и агомелатина (25-50 мг/сут) с возможностью титрования доз у больных БДР с неадекватным ответом на монотерапию СИОЗС или ИОЗСН. Выбор агомелатина в качестве препарата сравнения продиктован тем, что он, как и вортиоксетин, обладает механизмом действия, отличающимся от СИОЗС/ИОЗСН.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование имело двойной слепой, рандомизированный, дизайн с применением гибкого режима дозирования и активного препарата сравнения (агомелатин). В исследование были рандомизированы 501 пациент. Набор осуществлялся в 71 центре, расположенных в 14 странах (Австрия, Бельгия, Болгария, Чешская Республика, Эстония, Германия, Италия, Литва, Польша, Румыния, Россия, Испания, Швеция и Великобритания). Набор пациентов осуществлялся с января 2012 года по декабрь 2012 года. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (ICH, 1996) и Хельсинкской декларации (WMA, 2008).

Включались пациенты с недостаточным терапевтическим ответом на монотерапию СИОЗС / ИОЗСН (СИОЗС: циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, ИОЗСН: дулоксетин и венлафаксин) применяемых в одобренных к использованию дозах на протяжении не менее 6 недель до скринингового визита. В целях минимизации вероятности лекарственных взаимодействий не включались пациенты, принимавшие для терапии текущего большого депрессивного эпизода (БДЭ) флуоксетин (в связи с его длительным периодом полувыведения) и флувоксамин (в связи с ингибированием печеночных ферментов, метаболизирующих агомелатин). По просьбе исследователей дозы СИОЗС и ИОЗСН снижались постепенно в течение недели до начала исследования до достижения минимальной терапевтической дозы.

После скрининга, длившегося от 4 до 10 дней, пациентов перевели с СИОЗС/ИОЗСН путем рандомизации в соотношении 1:1 на вортиоксетин (10-20 мг/сут) или агомелатин (25-50 мг/сут), длительность приема которых составила 12 недель. В течение первых 4 недель исследователи имели возможность титровать дозы, чтобы оптимизировать ее, исходя из клинической ситуации. Дозы обоих препаратов исследования могли быть как увеличены, так и уменьшены. Увеличение доз могло производиться при отсутствии приемлемого терапевтического ответа: исходная доза вортиоксетина 10 мг/сут могла быть увеличена до 20 мг/сут через 1, 2, 3 или 4 недели, доза агомелатина 25

мг/сут в течение первых 2 недель в соответствии с официальными рекомендациями (SPC, 2009) не менялась с возможностью увеличения до 50 мг/сут в конце 2, 3 или 4 недели. Дозы обоих препаратов в дальнейшем могли быть снова снижены до 10 мг/сут (вортиоксетин) или 25 мг/сут (агомелатин), если пациент не переносил более высокие дозы. Начиная с 5-й недели изменения дозировок не позволялись. Исследователи оставались ослепленными в отношении назначенного препарата и, соответственно, не имели информации о факте коррективов дозировок. Изменения дозировок осуществлялось под управлением интерактивной системы голосового ответа.

Обследования пациентов проводилось в начале исследования и через 1, 2, 3, 4, 8 и 12 недель терапии. Исключенные из исследования пациенты были обследованы в максимално возможные короткие сроки после завершения участия. Отмена препаратов не подразумевала периода плавного снижения дозировок. Плановый катамнестический визит для оценки безопасности терапии производился через 4 недели после завершения периода лечения или досрочного исключения из исследования. Исследуемые препараты назначались в виде таблеток, заключенных в капсулы и имели одинаковый внешний вид. После рандомизации пациенты были проинструктированы принимать по одной капсуле в день перорально, желательно перед сном.

Основные критерии включения

В исследование могли включаться пациенты в возрасте с 18 и по 75 лет, с основным диагнозом депрессивного эпизода или рекуррентного депрессивного расстройства в соответствии с критериями DSM-IV-TR (APA, 2000) и с продолжительностью текущего БДЭ <12 месяцев [подтвержденной при помощи мини Международного психоневрологического интервью (MINI) (Lecrubier et al., 1997)] с общим баллом по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) (Montgomery и Asberg, 1979) ≥ 22 баллов с условием, что во время скринингового и фонового посещения балл по пункту 1 шкалы (наблюдаемое грустное настроение) ≥ 3 . В исследование могли войти только пациенты с депрессивными состояниями, которые не ответили или ответили лишь частично на один адекватный по продолжительности (≥ 6 недель) и дозировкам (в пределах одобренного к использованию диапазона доз) курс антидепрессивной терапии (стадия I (Thase и Rush, 1997) и ступень A (Souery et al., 1999) резистентности). Кроме того, для вступления в исследование пациенты должны были соответствовать еще двум условиям: они должны были желать сменить терапию, и исследователи должны были расценить пациентов в качестве подходящей кандидатуры для смены терапии.

Более тяжелые случаи резистентности к антидепрессивной терапии (стадия II по Thase и Rush, 1997 или стадия B по Souery et al., 1999) исключались из исследования. Также не включались

пациенты, ранее безрезультатно принимавшие агомелатин или вортиоксетин. Не включались пациенты, имеющие любое другое коморбидное заболевание по оси I DSM-IV-TR за исключением генерализованного тревожного расстройства (ГТР) или социального тревожного расстройства (СТР), или если у пациента ранее выявлялись маниакальные или гипоманиакальные эпизоды, шизофрения или любое другое психотическое расстройство (в том числе большая депрессия с психотическими проявлениями), умственная отсталость, органические психические расстройства или психические расстройства, связанные с общим медицинским состоянием, любые случаи злоупотребления психоактивными веществами в течение предшествующих 2 лет, имелись в анамнезе клинически значимые неврологические расстройства, любые нейродегенеративные расстройства или любые расстройства по оси II, которые могли бы затруднить участие в исследовании.

Не включались пациенты с серьезным по мнению исследователей риском самоубийства, и имеющие ≥ 5 баллов по пункту 10 шкалы MADRS (мысли о самоубийстве) или совершившие суицидальную попытку в период <6 месяцев до скрининга, получающие когнитивную или поведенческую терапию или систематическую психотерапию, беременные или кормящие женщины, пациенты, принимающие запрещенные препараты, приведенные Alvarez et al. (2012), а также антибиотик рифампицин (индукторы целого ряда изоформ CYP450) и ципрофлоксацин (мощный ингибитор CYP1A2, противопоказанный в сочетании с агомелатином); при этом антиаритмические, антигипертензивные средства и ингибиторы протонного насоса (за исключением циметидина) были разрешены. Эпизодически (до 2 раз в неделю, но не перед визитом исследования) позволялось применение золпидема, зопиклона или залеплона по поводу тяжелой бессонницы.

Пациенты исключались в случае потенциально опасного повышения одного или нескольких лабораторных показателей, а также в случае превышения значений печеночных трансаминаз в 2 и более раз верхней границы нормы, креатинина и общего билирубина — в $>1,5$ раза, что связано с возможностью неблагоприятного влияния агомелатина на печень проблем.

Данные критерии безопасности для исключения больных из исследования были определены на основе приведенных Baldwin et al. (2012). Кроме того, завершалось участие пациентов, интервал QTcF на ЭКГ у которых превышал 500 мс и сохранялся на этом уровне в течение 2 недель, а уровень АЛТ/АСТ в > 3 раза. Если нежелательные явления (НЯ) способствовали выводу пациента из исследования, то, они расценивались в качестве основной причины.

Распределение препаратов

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на двойное слепое лечение по стенирированным в компании H.Lundbeck

A/S при помощи компьютера рандомизационным спискам. Были соблюдены все требования по надлежащей рандомизации, соблюдению двойного слепого характера исследования и возможности раскрытия кода исследования. Рандомизация осуществлялась при помощи интерактивной голосовой системы ответа либо при помощи веб-интерфейса. Код рандомизации был раскрыт только для одного пациента, который был выведен из исследования в связи с серьезным нежелательным явлением (СНЯ) — возникновением периферических отеков — через 14 дней после применения вортиоксетина. Этот пациент был включен в анализ безопасности и эффективности.

Популяции для статистического анализа

Анализ безопасности проводился на всей популяции, отобранной в исследование (ПИ), то есть всех рандомизированных пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата. При анализе эффективности использовалась модифицированная ITT-популяция — популяция для полного анализа (ПА), которая включала всех пациентов из ПИ, у которых было проведено полное базовое обследование и по крайней мере одно полноценное обследование основного параметра эффективности (общий балл MADRS) после начала приема препарата.

Расчет статистической мощности и объема выборки

Расчеты показали, что при мощности >80% и расчетном 20%-ом выбытии из исследования в исследование необходимо рандомизировать 500 пациентов. Это значение получено с учетом проведения сравнительного анализа общего балла MADRS на неинferиорность И 95%-го двустороннего доверительного интервала (ДИ) с границей разницы баллов равной 2, стандартным отклонением (CO) равным 9,5 и предполагаемом превосходстве вортиоксетина в 0,7 балла.

Анализ первичного параметра оценки эффективности

Основным оцениваемым показателем эффективности является изменение за 8 недель начального общего балла по шкале MADRS в популяции ПА. Первичный анализ на неинferиорность и последующая оценка превосходства вортиоксетина в сравнении с агомелатином производилась с применением смешанной модели для повторных измерений (MMRM) в которой в качестве фиксированных переменных выступали препарат, неделя терапии и центр исследования, а фоновые значения — в качестве коварианты. В модель также включены взаимодействия между неделями терапии и фоновыми показателями общего балла по шкале MADRS. Для моделирования дисперсии в показателях одного пациента использовалась неструктурированная ковариационная структура с использованием метода, основанного на оценке ограниченной максимальной вероятности. Неинferиорность эффективности вортиоксетина в

сравнении с агомелатином устанавливалась, если верхняя граница двухстороннего 95%-го ДИ через 8 недель терапии различалась между терапевтическими группами на не более, чем 2 балла по шкале MADRS. Данный предел различий для установления неинferиорности был основан на рекомендациях о том, что он должен находиться в диапазоне от одной трети до половины преимущества активного препарата сравнения над плацебо. Затем в соответствии с рекомендациями Комитета по патентованию лекарственных средств (CPMP, 2000) при помощи простой закрытой процедуры на основании общего балла по шкале MADRS тестировалось превосходство вортиоксетина над агомелатином при уровне статистической значимости 5%. Поскольку использовался только один основной параметр эффективности и одна пара сравнения, не требовалось проводить корректировок на множественные сравнения. Анализ чувствительности проводился на популяции ПА при помощи ковариационного анализа (ANCOVA), в который в качестве фиксированных эффектов были включены препарат и фоновые показатели общего балла по шкале MADRS и с использованием метода замены пропущенных значений предшествующими (LOCF).

Анализ вторичных параметров эффективности

Анализ непрерывных вторичных параметров эффективности (общий балл по шкалам MADRS, HAM-A, значения CGI-S и CGI-I, общий балл по методикам SDS, EQ-5D общая оценка состояния здоровья (визуальная аналоговая шкала), Глобальный индекс продуктивности WLQ и общий балл DFFS) проводился при помощи MMRM и ANCOVA с использованием LOCF-подхода — то есть модели, аналогичной той, которая использовалась для анализа основного параметра эффективности. При анализе значений шкалы CGI-I в качестве фоновых значений использовались показатели CGI-S. Частоты терапевтического ответа (>50% улучшение по сравнению с фоновыми значениями общего балла по шкале MADRS или значение по CGI-I <2) и ремиссии (общий балл по MADRS <10 или CGI-S <2) были проанализированы с использованием логистической регрессии, в рамках которой в качестве фиксированного фактора выступала терапевтическая группа, а фоновые значения — в качестве коварианты (популяция ПА, подход LOCF). Все статистические исчисления параметров эффективности проводились при двустороннем значении уровня статистической значимости равном 5%.

Оценка переносимости

Во время каждого визита, начиная с начала приема препарата пациентам задавался общий вопрос (например, как вы себя чувствуете?). Регистрировались все выявляемые исследователем или сообщаемые спонтанно НЯ. В дальнейшем все НЯ описывались при помощи наиболее низкоуровневых терминов, приведенных в библиотеке терминологии MedDRA, версии 15.1. Также оценивались результаты лабораторных анализов

на безопасность (во время скрининга и через 4, 8 и 12 недель), витальные показатели, вес, ЭКГ и результаты физикального обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

После исключения 6 пациентов, не принимавших исследуемые препараты, популяцию ПИ составили 495 пациентов (Рисунок 1). В популяцию ПА вошло 493 пациента после исключения по одному пациенту из каждой терапевтической группы, у которых не регистрировались показатели шкалы MADRS после базового визита. Оба пациента были исключены из исследования в связи с НЯ. Демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп не различались (таблицы 1 и 2).

Средний общий балл по шкале MADRS у больных до начала лечения составил $28,9 \pm 4,2$ (\pm стандартное отклонение (СО)) соответствует умеренной или тяжелой депрессии, на что указывает и средний балл по шкале CGI-S: $4,4 \pm 0,6$ (среднее \pm СО). Пациенты характеризовались высоким уровнем тревоги, и средний общий балл по шкале HAM-A у них составил $21,5 \pm 6,2$ (Таблица 2). Текущий БДЭ на момент начала исследования длился в среднем около 19 недель, максимально длительный — 51 неделю. Число депрессивных эпизодов у больных варьировало от 0 до 13; у 28,1% текущий эпизод был первым, а в большинстве случаев в анамнезе имелось по два депрессивных эпизода. Перед включением в исследование пациенты принимали следующие антидепрессанты: сертралин (24,0%), эсциталопрам (18,6%), циталопрам (18,4%), венлафаксин (17,2%), пароксетин (14,7%) и дулоксетин (6,1%).

Досрочное завершение исследования

В целом за время исследования из группы вортиоксетина исключено несколько меньше пациентов (20,9%), чем в группе агомелатина (26,0%) (рисунок 1). Наиболее частыми причинами досрочного завершения стали НЯ [5,9% (вортиоксетин) и 9,5% (агомелатин)], отсутствие эффективности [4,3% (вортиоксетин) и 7,0% (агомелатина)] и отзыв согласия [5,5% (вортиоксетин) и 5,0% (агомелатин)].

Дозировки

Пациенты получали вортиоксетин 10 мг/сут в течение первой недели и агомелатин 25 мг/сут в течение первых 2 недель. В течение первых 4 недель, 64 пациента (25,5%) из группы вортиоксетина и 48 больных (20,8%) из группы агомелатина остались на первоначальных дозах. У 179 пациентов из группы вортиоксетина (71,0%) и 166 из группы агомелатина (68,9%) дозы подверглись изменениям. Из числа этих пациентов у 4-х из группы вортиоксетина (2,2%) и двух из группы агомелатина (1,2%) вскоре после увеличения дозы возникли НЯ, что привело к их исключению из исследования. В начале 5 недели более высокие

дозы исследуемых препаратов принимали 64,7% пациентов из группы вортиоксетина (20 мг/сут), а в группе агомелатина — 71,7% (50 мг/сут). Суммарная экспозиция доз у всех пациентов исследования составила 50 и 45 пациенто-лет для вортиоксетина и агомелатина, соответственно.

Эффективность

Основной показатель эффективности. Анализ основного показателя эффективности показал, что изменение изначального общего балла по шкале MADRS на момент окончания 8 недели (популяция ПА, MMRM) составило -16,5 и -14,4 баллов при применении вортиоксетина и агомелатина, соответственно (таблица 2). Среднее различие в динамике между терапевтическими группами составило -2,2 (95%-й ДИ: от -3,5 до -0,8; $p=0,0018$) в пользу вортиоксетина. Был установлен факт неинferиорности вортиоксетина (то есть того, что вортиоксетин оказался не хуже агомелатина) поскольку верхняя граница 95%-го доверительного интервала различий между вортиоксетином и агомелатином равно -0,81 баллам MADRS, что ниже установленного пограничного значения инferиорности в 2 балла по шкале MADRS. При этом верхняя граница 95%-го доверительного предела оказалась не только ниже этого предела, но и меньше 0, что свидетельствует о более высокой эффективности вортиоксетина в сравнении с агомелатином.

Для оценки надежности результатов по основному параметру эффективности был проведен анализ чувствительности методом ANCOVA (популяция ПА, LOCF), по результатам которого вортиоксетин на 8-й неделе статистически значимо превосходил агомелатин на -3,1 (95% ДИ: от -4,6 до -1,7; $p<0,0001$) балла по шкале MADRS (Таблица 3).

Анализ вторичных показателей эффективности

Оцениваемые клиницистами показатели. Вортиоксетин значительно превосходил агомелатин по вторичным параметрам эффективности (общий балл по шкалам MADRS, HAM-A, баллы по шкалам CGI-S и CGI-I) (таблицы 2 и 3), в том числе по показателям терапевтического ответа и ремиссии, основанных на баллах по шкалам MADRS, CGI-S и CGI-I (Рисунок 2).

Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг. На 12-й неделе средний общий балл по шкале MADRS снизился (улучшился) с 29,1 в начале исследования до 9,9 (вортиоксетин) и с 28,7 до 11,9 (агомелатин) (популяция ПА и MMRM). Вортиоксетин значительно превосходил агомелатин ($p<0,05$) по редукции общего балла по шкале MADRS, начиная с 4-й недели (MMRM) (Рисунок 3), или начиная с недели 3 (ANCOVA и LOCF). Вортиоксетин статистически значимо превосходил агомелатина по частоте наступления терапевтического ответа и ремиссии, начиная с 8-й недели. По завершении 12-й недели лечения, исходя из данных о динамике баллов по шкале MADRS, терапевтический ответ, определялся у 69,8% па-

циентов из группы вортиоксетина и у 56,0% пациентов из группы агомелатина, а ремиссия — у 55,2% и 39,4%, соответственно (LOCF; $p < 0,01$) (Рисунок 2). Кроме того, вортиоксетин отличался от агомелатина по каждому из индивидуальных пунктов шкалы MADRS начиная с 8 недели, а по некоторым пунктам и ранее, за исключением пунктов «неспособность чувствовать» и «нарушения сна» (популяция ПА, MMRM).

Шкала оценки тревоги Гамильтона. Как и в отношении показателей шкалы MADRS в обеих терапевтических группах за 12 недель терапии отмечалась редукция общего среднего балла по шкале HAM-A (популяция ПА, MMRM) (Рисунок 4). При этом, начиная с 4 недели, выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между препаратами в пользу вортиоксетина (Рисунок 4). Эти результаты были подтверждены и методом ANCOVA (популяция ПА, LOCF).

Шкала общего клинического впечатления. Средние баллы по шкалам CGI-I и CGI-S улучшились за 12 недель исследования в обеих терапевтических группах (популяция ПА, MMRM) (Таблица 2). По обоим методикам, начиная с 4-й недели регистрировалось статистически значимое превосходство вортиоксетина ($p < 0,05$). Эти данные были также подтверждены по результатам ковариационного анализа ANCOVA (популяция ПА, LOCF). Кроме того, вортиоксетин значительно превосходил агомелатин по регистрируемым на основании шкал CGI-I и CGI-S частотам терапевтического ответа и ремиссий. Достоверные различия от агомелатина в группе вортиоксетина определялись на 8-й и 12-й неделях в отношении определяемого по CGI-I терапевтического ответа ($p < 0,05$), а, начиная с 4-й недели, — для определяемой при помощи CGI-S ремиссии ($p < 0,05$).

Результаты, сообщаемые пациентами. В обеих терапевтических группах отмечалось достоверное улучшение каждого из сообщаемых пациентами показателей: общего функционирования [общий балл по шкале SDS и балл по всем трем подшкалам (семейное, профессиональное и социальное функционирование)], связанного со здоровьем качества жизни (EQ-5D), работоспособности (WLQ) и семейного функционирования (DFFS) (Таблица 2). Начиная с 4-й недели, вортиоксетин значительно превосходил агомелатин как по суммарному баллу SDS, так и по всем трем подшкалам (за исключением показателей семейного функционирования на 12-й неделе), а также по показателям методики EQ-5D. На 8 и 12 неделях в группе вортиоксетина были достоверно выше показатели DFFS (семейное функционирование), а на 8-й неделе — показатели работоспособности (WLQ) (популяция ПА, MMRM; $p < 0,05$). Эти результаты подтверждены ковариационным анализом ANCOVA (популяция ПА, LOCF).

Переносимость и безопасность

Связанные с лечением нежелательные явления. За 12-недельный период исследования примерно у половины пациентов в каждой терапев-

тической группе наблюдалось по меньшей мере одно связанное с лечением нежелательное явление (СЛНЯ) (таблица 4). При этом всего из исследования в связи с СЛНЯ было исключено 34 пациента: 5,5% в группе вортиоксетина и 8,3% в группе агомелатина. К досрочному завершению участия 2 или более пациентов приводили следующие СЛНЯ: рвота (1,2%) и тошнота (0,8%) в группе вортиоксетина и головокружение (2,1%) и головная боль (0,8%) в группе агомелатина.

Наиболее распространенными СЛНЯ, возникшими у 5% и более пациентов в рамках одной из терапевтических групп были тошнота, головная боль, головокружение и сонливость. Из них только тошнота возникала чаще в группе вортиоксетина (16,2%), в сравнении с агомелатином (9,1%). Остальные СЛНЯ в группе вортиоксетина встречались реже, чем в группе агомелатина: головная боль (10,3% в сравнении с 13,2%), головокружение (7,1% в сравнении с 11,6%) и сонливость (4,0% в сравнении с 7,9%). СЛНЯ, связанные с нарушениями сна (бессонница, сонливость, расстройство сна, ранняя, средняя и поздняя бессонница) возникли у 11,1% ($n=28$) в группе вортиоксетина и у 10,7% ($n=26$) в группе агомелатина. Частота СЛНЯ, связанных с сексуальной дисфункцией составила 0,4% ($n=1$) (вортиоксетин) и 0% (агомелатин).

О серьезных НЯ сообщили 7 пациентов: 3 в группе вортиоксетина и 4 в группе агомелатина. Ни одно из СЛНЯ не возникло более, чем у одного пациента. Три пациента в группе вортиоксетина и один пациент в группе агомелатина были выведены из исследования в связи с СЛНЯ. Среди них в группе агомелатина у пациента уровень аламинамнотрансферазы превысил верхнюю границу нормы более, чем в 3 раза. СЛНЯ, связанных с суицидальным или аутоагрессивным поведением, в ходе исследования не возникало. В исследовании также не возникло ни одного случая смерти. Кроме того, ни одного пациента в обеих терапевтических группах не возникало не связанного с СЛНЯ суицидального или аутоагрессивного поведения. В обеих группах отмечалось улучшение изначального балла по пункту 10 шкалы MADRS (мысли о самоубийстве) с достоверным преимуществом вортиоксетина над агомелатином, начиная с 4 недели терапии ($p < 0,05$).

За исключением единственного пациента из группы агомелатина с изменениями активности трансаминаз печени других клинически значимых изменений или различий между терапевтическими группами по показателям лабораторных тестов, жизненно важных функций, веса или ЭКГ не возникало.

ОБСУЖДЕНИЕ

Почти все клинические руководства рекомендуют осуществлять смену терапии после неудачного проведения адекватного в плане применяющихся дозировок и длительности курса терапии СИОЗС или ИОЗСН на антидепрессант с другим

механизмом действия (Bauer et al., 2007; NICE, 2009; APA, 2010). Основной для данных рекомендаций являются теоретические представления о фармакологии антидепрессантов, а также предположение, что применение препарата с отличающимся механизмом действия позволит повысить вероятность успеха терапии. Тем не менее, не был изучен вопрос о том, какой из прочих механизмов действия имеет больше шансов в плане успеха терапии (ответа или ремиссии). Данное рандомизированное исследование, выполненное на репрезентативной выборке, было нацелено на изучение вопроса о переводе пациентов с неудовлетворительными терапевтическими результатами при применении СИОЗС и ИОЗСН на один из двух антидепрессантов с отличающимися от предшествующей терапии механизмами действия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вортиоксетин достоверно превосходит агомелатин при терапии депрессивных состояний, при которых один адекватный по длительности и применяемым дозам курс СИОЗС или ИОЗСН оказался неудовлетворительным. Надежность этих заключений подтверждается последовательной демонстрацией как превосходства вортиоксетина по вторичным показателям эффективности, так и существенным благоприятным влиянием на общее функционирование и качество жизни, связанное со здоровьем. Данное исследование впервые в условиях проспективного рандомизированного двойного слепого дизайна изучало преимущества одного класса антидепрессантов над другим при отсутствии адекватного терапевтического ответа и впервые позволило получить научно обоснованные данные о способах решения ситуации неадекватного терапевтического ответа.

На клиническую значимость статистически значимого преимущества вортиоксетина указывает ряд показателей. Различия по выраженности редукции общего балла по шкале MADRS между терапевтическими группами вортиоксетина и агомелатина равное -2,2 баллам (MMRM) соответствует различиям по степени редукции данного показателя между плацебо и другими антидепрессантами в крупных плацебо-контролируемых исследованиях (Kirsch et al., 2002; Melander et al., 2008). В этой связи разница в 2 или более баллов отвечает критериям, используемым для оценки клинической значимости терапевтического эффекта (Montgomery и Moller, 2009). Выявляемые различия соотносятся с тем фактом, что достоверные различия между терапевтическими группами выявляются при анализе большей части индивидуальных пунктов шкалы MADRS. Преимущество вортиоксетина обнаруживается и в отношении показателей терапевтического ответа и частоты ремиссии: оба показателя статистически и клинически значимо превосходят результативность агомелатина. Анализ частоты наступления терапевтического ответа продемонстрировал, что различия между двумя антидепрессантами на 8-й неделе составили 14,2% (на основе степени редукции балла

по шкале MADRS) и 15,7% (по шкале CGI-I). Величина данного различия соотносится с критериями, используемыми для определения клинической значимости антидепрессивного эффекта в сравнении с плацебо (Melander et al., 2008; Broich от имени СНМР 2009; Montgomery и Moller, 2009). В краткосрочных исследованиях регистрация ремиссии — явление достаточно редкое, поскольку зачастую ее становление приходится на более отдаленные отрезки времени, нежели способно покрыть краткосрочное исследование. В данном исследовании за 12-недельный период после смены предшествующей терапии на вортиоксетин у 69,8% пациентов регистрировался терапевтический ответ, а у 55,2% — ремиссия (с использованием показателей по шкале MADRS).

Существенное преимущество вортиоксетина над агомелатином было продемонстрировано и по различным методикам оценки функциональных расстройств, что подтверждает клиническую значимость полученных данных. Отчетливые и последовательные результаты, указывающие на преимущество вортиоксетина были получены при анализе результатов по шкале самооценки SDS и трех ее подшкал (семейное, профессиональное и социальное функционирование). Наблюдающиеся различия в 2,2 балла по динамике суммарного балла по методике SDS более, чем в 2 раза превышают те значения, которые Sheehan и Sheehan (2008) рекомендуют использовать для суждения о клинической значимости. Аналогичные результаты о преимуществе вортиоксетина над агомелатином по методикам EQ-5D, WLQ и DFFS свидетельствуют о качественном, функциональном значении этого преимущества препарата в случае замены применявшихся ранее СИОЗС или ИОЗСН в связи с их недостаточной эффективностью.

Настоящее исследование было достаточно длительным (12 недель), чтобы пациенты с медленной реализацией терапевтического ответа отреагировали на лечение. Вместе с тем результаты анализа свидетельствуют, что статистически значимая разница между препаратами в пользу вортиоксетина выявлялась уже на более ранних этапах лечения: различия через 3 или 4 недели терапии оказались сопоставимыми с наблюдающимися через 8 и 12 недель, что демонстрирует устойчивость быстро достигаемого улучшения. С одной стороны, эти данные свидетельствуют, о том, что улучшение депрессивной симптоматики происходит, по крайней мере, вплоть до окончания 12 недели, с другой же — позволяют полагать, что полезная информация в отношении терапии может быть получена и в более коротких исследованиях, длящихся 4 недели.

Участвующие в данном исследовании пациенты представляли популяцию больных с умеренным или тяжелым БДР с высоким уровнем тревоги и отсутствием адекватного терапевтического ответа на антидепрессанты. Статистически значимое превосходство вортиоксетина по степени редукции показателей шкалы HAM-A ука-

зывает на возможное преимущество препарата у пациентов с сопутствующей тревогой. В качестве дополнительного подтверждения данного вывода выступает тот факт, что вортиоксетин статистически значимо сильнее агомелатина ($p < 0,05$) снижал балл по пункту симптомов внутреннего напряжения шкалы MADRS.

Резкая отмена антидепрессивной терапии во многих случаях сопряжена с развитием синдрома отмены. С целью уменьшения вероятности его развития в настоящем исследовании, согласно рекомендациям исследователей, дозы предшествующих антидепрессантов отменялись постепенно на протяжении недели. Проявления синдрома отмены, как правило, выражены в наибольшей степени в первые недели, а затем на второй неделе снижаются до уровня плацебо (Montgomery et al., 2004; Baldwin et al., 2007). Таким образом, в течение первых 2 недель терапии представляется возможным отследить потенциальные различия способности вортиоксетина и агомелатина уменьшать депрессивные или тревожные проявления синдрома отмены, отражающиеся в показателях шкал MADRS и HAM-A. Анализ данных исследования указывает на то, что между изученными антидепрессантами в течение первых 2 недель их применения отсутствовали ощутимые различия во влиянии на баллы шкал MADRS и HAM-A, и что эти различия проявлялись только на третьей или четвертой неделях лечения. Исходя из этой информации, можно судить о том, что проявления синдрома отмены, которые могут имитировать симптомы депрессии и тревоги основного заболевания, не вносят вклад в наблюдаемое в данном исследовании клиническое преимущество вортиоксетина над агомелатином.

На изученной популяции вортиоксетин значительно отличался от агомелатина по большинству из оцениваемых параметров. Вероятно, что расширение фармакодинамических свойств за пределы влияния на серотонинергическую передачу и каскадные эффекты вортиоксетина на другие нейромедиаторные системы [с вовлечением норадрен-, дофамин-, гистамин-, ацетилхолин-, ГАМК- и глутаматергической нейротрансмиссии (Mørk et al., 2013)] может обуславливать наблюдаемую выгоду препарата на популяции пациентов с неадекватным терапевтическим ответом на СИОЗС и ИОЗСН. На правомочность такой трактовки указывает тот факт, что вортиоксетин в экспериментальных условиях на животных с низкими уровнями серотонина оказывал благоприятные эффекты на моделируемый депрессивный фенотип, тогда как эсциталопрам и дулоксетин в этих условиях активности не проявляют (Du Jardin et al., 2014).

В свете полученных данных в клинические рекомендации о стратегии смены препарата на любой другой с иным механизмом действия могут быть обновлены с тех позиций, что некоторые механизмы могут представляться более эффективными, чем другие. В этих целях наиболее целесообразным представляется использование

доказательной с тем чтобы указать, какие из антидепрессантов по результатам крупных качественных проведенных исследований оказались более эффективными при терапии больных с отсутствием адекватного терапевтического ответа на предшествующую терапию. Полученные в данном крупном исследовании результаты отличаются от ограниченных результатов других опубликованных рандомизированных двойных слепых исследований (Nolen et al., 1988, 1993; Thase et al., 2002; Lenox-Smith, Jiang, 2008), в которых сравнение монотерапии антидепрессантами у пациентов с БДР, не ответивших на терапию препаратами первой линии, не выявило существенных различий эффективности (Nolen et al., 1988, 1993; Thase et al., 2002), либо обнаружило существенные различия только в подгруппе пациентов с более тяжелыми депрессивными состояниями (Lenox-Smith, Jiang, 2008).

Эффективность вортиоксетина в сравнении с агомелатином была в настоящем исследовании установлена в условиях адекватного сравнения. При этом популяция больных с умеренной и тяжелой депрессией также представляется адекватной для применения агомелатина, который в большей степени эффективен при тяжелой депрессии (Montgomery и Kasper, 2007).

Агомелатин имеет хороший профиль переносимости с низким риском возникновения сексуальной дисфункции и нарушений сна (Lemoine et al., 2007; Kennedy et al., 2008), которые часто сопутствуют приему других антидепрессантов (Nierenberg et al., 1994; Yang et al., 2010). В настоящем исследовании случаи возникновения связанных с лечением сексуальной дисфункции или нарушений сна возникали одинаково редко при применении вортиоксетина и агомелатина. Доля больных, досрочно завершивших исследование в связи с СЛНЯ на фоне увеличения дозировок, завершившихся к 5 неделе и указывающая на возможность проблем с переносимостью, была низкой в обеих терапевтических группах.

Ограничения

Настоящее исследование представляет собой прямое сравнение двух эффективных антидепрессантов у пациентов с БДР, у которых предшествующее назначение СИОЗС или ИОЗСН не привело к наступлению адекватного терапевтического ответа. Отсутствие группы плацебо в данном сравнении не позволяет уверенно сделать вывод об эффективности менее эффективного по результатам работы препарата агомелатина. Эффективность вортиоксетина, напротив, представляется установленным фактом, поскольку он превзошёл агомелатин в условиях честного сравнения — подхода к исследованиям, в отношении которого известно, что он не хуже, а может даже и лучше, чем плацебо-контролируемый подход.

В качестве одного из возможных ограничений данного исследования могут выступать проявления синдрома отмены предшествующих антидепрессантов, которые могут оказать влияние на

данные об эффективности. Однако плавное снижение дозы неэффективных препаратов минимизирует данную проблему. Отсутствие различий между терапевтическими группами в первые 1-2 недели, на протяжении которых выраженность синдрома отмены максимальна, свидетельствует об отсутствии его влияния на полученные результаты.

Отбор популяции больных, не отреагировавших на ряд наиболее широко используемых препаратов из группы СИОЗС и ИОЗСН, производился в соответствии с частой использованием последних в общей популяции (Wu et al., 2009), и это позволяет применять результаты исследования в отношении СИОЗС, и ИОЗСН. Тем не менее, в исследование не включались больные, применявшие другие классы антидепрессантов, а это указывает на то, что выводы данной работы нельзя отождествлять со всеми остальными классами антидепрессантов помимо трициклических, которые имеют сходный механизм действия.

Отсевание больных с сопутствующей патологией (за исключением ГТР и СТР), было необходимой мерой, которая была призвана для уверенного решения конкретного поставленного перед исследованием вопроса о терапии БДР, что, однако, как и в плацебо-контролируемых исследованиях, привело к отбору популяции с относительно чистыми депрессивными состояниями. Следовательно, результаты данной работы могут не отражать действительность в популяции больных БДР с высоким уровнем коморбидных расстройств. Однако, существенное преимущество вортиоксетина по

влиянию на показатели шкалы НАМ-А, позволяет предположить преимущество препарата при терапии депрессивных состояний, сопровождающихся тревогой, а особенно при наличии коморбидных ГТР или СТР. Наконец, имеются ограничения, связанные с отсеиванием больных с высоким суицидальным риском, беременных женщин, лиц моложе 18 лет и лиц, которых законодательно запрещено включать в исследования — это означает, что результаты исследования не возможно с уверенностью применить к этим группам населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование является первым большим двойным слепым рандомизированным исследованием, демонстрирующим статистически и клинически значимые различия эффективности по показателям частоты наступления терапевтического ответа / ремиссий и функционирования, между двумя антидепрессантами на выборке больных БДР, ранее не ответивших должным образом на адекватную терапию текущего депрессивного эпизода целым рядом препаратов из группы СИОЗС и ИОЗСН. Вортиоксетин оказался достоверно более эффективным, по сравнению с агомелатином по основному параметру эффективности, начиная с 4 недели лечения, и эти результаты были подтверждены обнаружением существенных различий во влиянии обоих препаратов на все дополнительные параметры эффективности и критерии, связанные с функциональными нарушениями и качеством жизни.

Таблица 1 Фоновая характеристика пациентов

	Вортиоксетин (10-20 мг)	Агомелатин (25-50 мг)
ПИ	n=253	n=242
Женщины, n (%)	195 (77,1)	175 (72,3)
Средний возраст±СО (лет)	47±12	46±12
Диапазон (лет)	18-75	19-74
Белая раса (%)	99,6	100
Средняя продолжительность текущего БДЭ (недели)	19±10	19±11
Предыдущие БДЭ±СО (n)	1,9±2,2	1,7±1,9
Диапазон (n)	0-13	0-12

Примечание: ПИ — популяция исследования (все рандомизированные больные); БДЭ — Большой депрессивный эпизод; СО — стандартное отклонение.

Таблица 2 Фоновые показатели (среднее±стандартное отклонение) и их изменения за 8 недель исследования (среднее±стандартная ошибка, ПА, смешанная модель для повторных измерений)

	Вортиоксетин 10-20 мг (n=252)		Агомелатин 25-50 мг (n=241)	
	Фоновые показатели	Изменение по сравнению с фоном	Фоновые показатели	Изменение по сравнению с фоном
Основной показатель эффективности				
MADRS, общий балл	29,1±4,4	- 16,5±0,48 **	28,7±4,0	-14,4±0,51
Вторичные параметры эффективности. Оцениваемые клиницистами				
HAM-A, общий балл	21,6±6,3	-11,7±0,4 ***	21,4±6,2	-9,8±0,4
CGI-S, балл	4,4±0,6	- 1,84±0,07 **	4,4±0,6	-1,55±0,07
CGI-I, балл	-	1,97±0,06 **	-	2,22±0,07
Результаты, сообщаемые пациентами				
SDS, общий балл	19,2±5,3	-9,28±0,53 **	19,3±5,2	-7,06±0,55
SDS, подшкала семейного функционирования	6,3±2,0	-3,09±0,16 **	6,4±2,0	-2,51±0,16
SDS, подшкала профессионального функционирования	6,4±2,1	-2,95±0,18 **	6,4±2,2	-2,25±0,19
SDS, подшкала социального функционирования	6,4±2,1	-3,04±0,16 **	6,5±2,0	-2,39±0,17
EQ-5D, показатель влияния здоровья на функционирование (ВАШ)	45,5±18,3	20,6±1,2 **	46,8±19,4	15,6±1,3
WLQ, глобальный индекс работоспособности	0,15±0,06	-0,06±0,00 *	0,16±0,06	-0,04±0,00
DFFS, общий балл	210±29	-10,8±0,7 **	204±29	-7,9±0,7

CGI-I — шкала Общего клинического впечатления-Улучшение состояния; CGI-S — шкала Общего клинического впечатления-тяжесть заболевания; DFFS — шкала Депрессии и семейного функционирования; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensions — опросник по качеству жизни в 5 сферах; HAM-A — шкала оценки тревоги Гамильтона; MADRS — шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга; SDS — шкала недееспособности Шихана; ВАШ — визуальная аналоговая шкала, WLQ — опросник по ограничению работоспособности. Приведены абсолютные значения показателей.

* P<0,05 в сравнении с агомелатином.

** P<0,01 в сравнении с агомелатином.

*** P<0,001 в сравнении с агомелатином

Более низкие значения изменений показателей=более благоприятная динамика (за исключением методики EQ-5D).

Таблица 3 Различия между вортиоксетинном и агомелатином по выраженности терапевтической редукции фоновых значений за 8 и 12 недель терапии (популяция ПА) (средние±стандартная ошибка)

Показатель эффективности	MMRM		ANCOVA, LOCF	
	Неделя 8	Неделя 12	Неделя 8	Неделя 12
Основной показатель эффективности				
MADRS, Общая балл	-2,2±0,7 а	-2,0±0,7 **	-3,1±0,82	-3,5±0,8 ***
Вторичные показатели эффективности, оцениваемые клиницистами				
HAM-A, общий балл	-1,9±0,6 ***	-1,9±0,6 ***	-2,4±0,6 ***	-2,8±0,7 ***
CGI-S, балл	-0,3±0,1 **	-0,3±0,1 **	-0,4±0,1 ***	-0,4±0,1 ***
CGI-I, баллб	-0,3±0,1 **	-0,3±0,1 **	-0,4±0,1 ***	-0,5±0,1 ***
Показатели, сообщаемые пациентами				
SDS, общий балл	-2,2±0,7 **	-1,8±0,83	-2,7±0,7 ***	-2,8±0,8 ***
SDS, подшкала семейного функционирования	-0,58±0,22 **	-0,43±0,22	-0,76±0,22 ***	-0,70±0,23 **
SDS, подшкала профессионального функционирования	-0,70±0,25 **	-0,55±0,26 *	-0,88±0,25 ***	-0,86±0,26 **
SDS, подшкала социального функционирования	-0,66±0,23 **	-0,55±0,22 *	-0,77±0,23 ***	-0,76±0,24 **
EQ-5D, показатель влияния здоровья на функционирование (ВАШ)	5,0±1,7 **	4,7±1,9 *	6,2±1,7 ***	6,6±1,9 ***
WLQ, глобальный индекс работоспособности	-0,01±0,01 *	-0,01±0,01	-0,01±0,01 *	-0,01±0,01
DFFS, общий балл	-2,9±0,9 **	-2,5±1,0 *	-2,9±0,9 **	-3,0±1,0 **

CGI-I — шкала Общего клинического впечатления-Улучшение состояния; CGI-S — шкала Общего клинического впечатления-тяжесть заболевания; DFFS — шкала Депрессии и семейного функционирования; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensions — опросник по качеству жизни в 5 сферах; HAM-A — шкала оценки тревоги Гамильтона; MADRS — шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга; SDS — шкала недееспособности Шихана; ВАШ — визуальная аналоговая шкала, WLQ — опросник по ограничению работоспособности. Приведены абсолютные значения показателей; ANCOVA, ковариационный анализ.

а Первичный анализ эффективности.

б Абсолютное значение.

Таблица 4 Связанные с лечением нежелательные явления (СЛНЯ) с частотой > 5% в любой группе лечению в период лечения 12 недель (все-пациентов обработанных комплект)

Предпочтительный термин	Вортиоксетин 10-20 мг, п (%) (n=253)	Агомелатин 25-50 мг, п (%) (n=242)
Пациенты с СЛНЯ	137 (54,2)	127 (52,5)
Тошнота	41 (16,2)	22 (9,1)
Головная боль	26 (10,3)	32 (13,2)
Головокружение	18 (7,1)	28 (11,6)
Сонливость	10 (4,0)	19 (7,9)

* Включая 1 пациента, исключенного из популяции ПА в связи с отсутствием оценки по шкале MADRS после базового визита

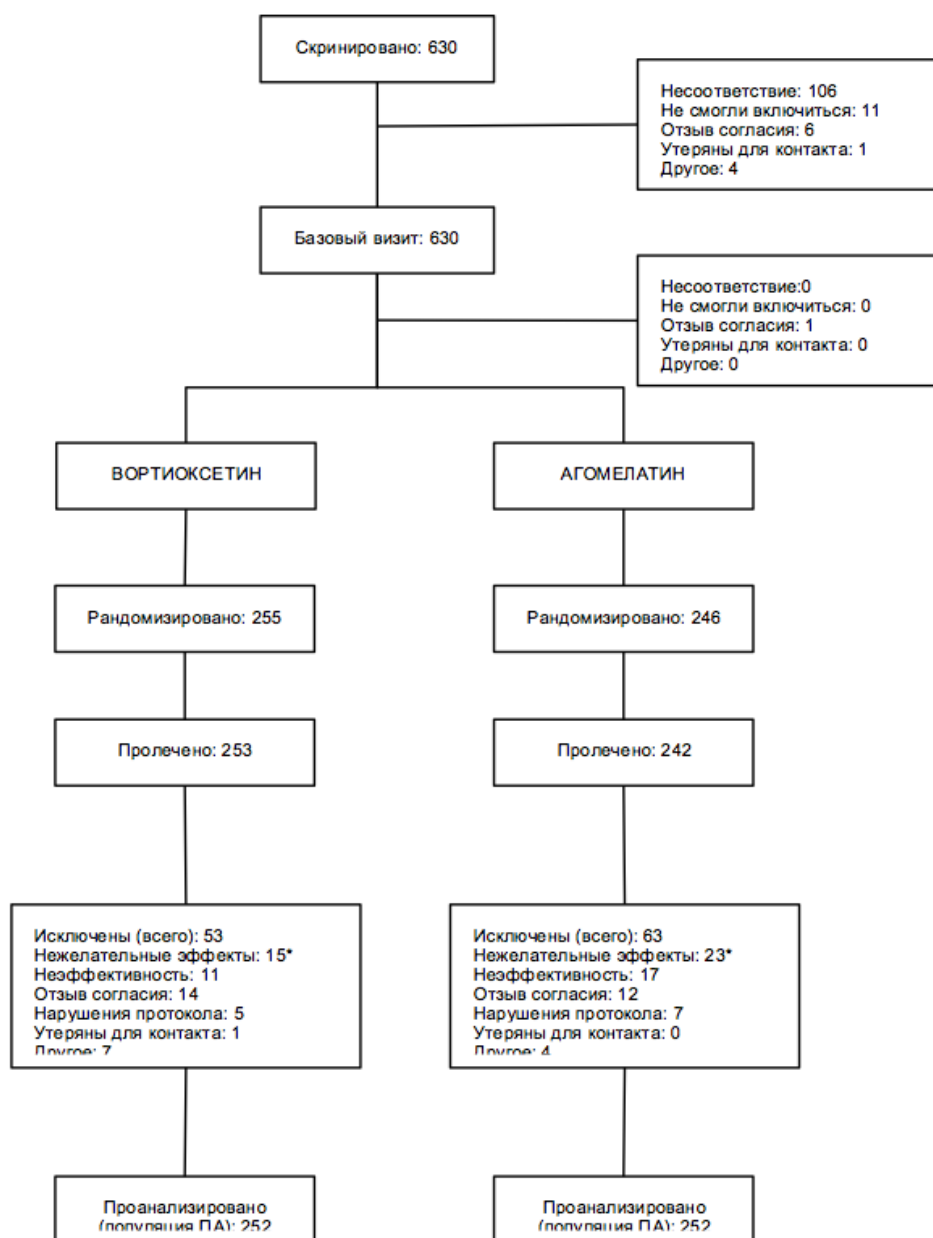


Рисунок 1 Блок-схема движения пациентов при проведении исследования

Примечания: MADRS — шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг; BL — базовый визит; ПИ — популяция всех пациентов, рандомизированных в исследование; ПА — популяция пациентов, принявших исследуемый препарат и имеющих одно обследование после базового визита

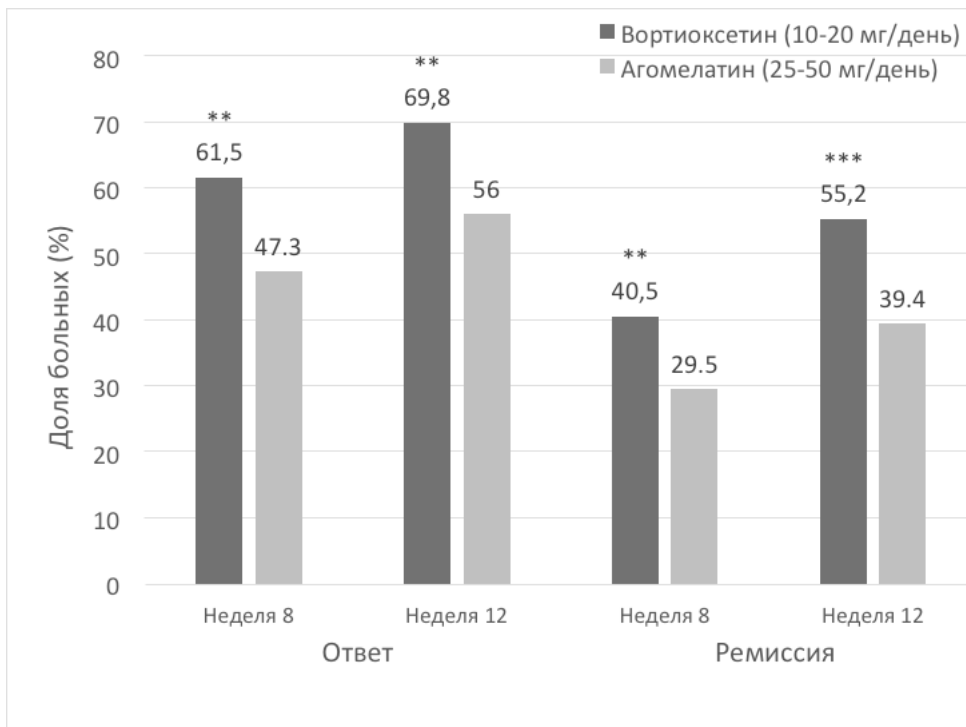


Рисунок 2 Частоты терапевтического ответа (>50%-ое улучшение исходного уровня) и ремиссии (общий балл MADRS<10) (логистическая регрессия, популяция полного анализа и замена пропущенных значений предшествующими).
Примечания: ** P <0,01; *** P<0,001 по сравнению с агомелатином

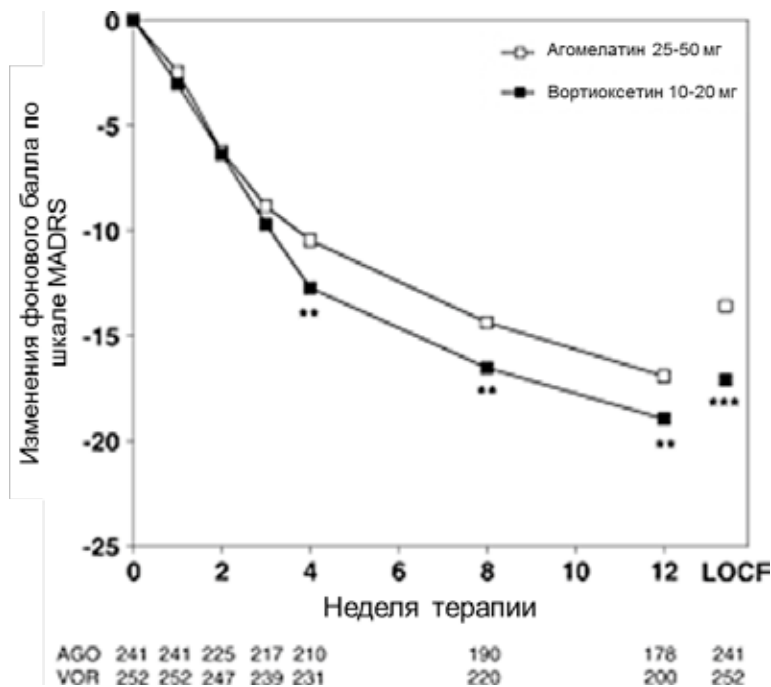


Рисунок 3 Изменения общего балла по шкале оценки депрессии Монтомгери-Асберг (MADRS) за 12 недель (популяция ПА, MMRM на каждый осмотр) и значение данного различия с учетом замены пропущенных значений предшествующими (LOCF; популяция ПА, ANCOVA) на 12-й неделе.

Примечания: популяция ПА — полная популяция для анализа; LOCF — метод замены пропущенных значений предшествующими; MMRM — смешанная модель для повторяющихся переменных; AGO — агомелатин; VOR — вортиоксетин. Под осью абсцисс указано число пациентов, оставшихся в исследовании в каждой группе. ** P <0,01; *** P<0,001 по сравнению с агомелатина.

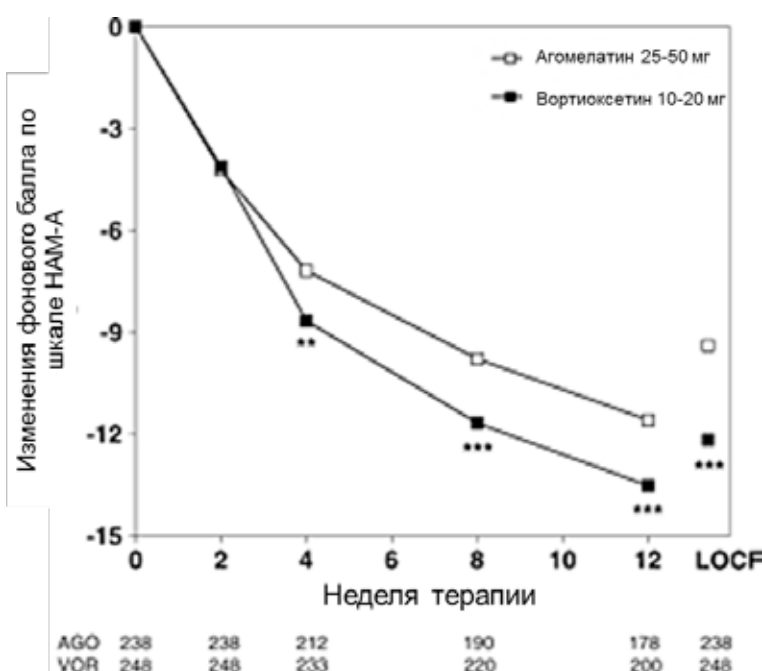


Рисунок 4 Изменения общего балла по шкале оценки тревоги Гамильтона (HAM-A) за 12 недель (популяция ПА, MMRM на каждый осмотр) и значение данного различия с учетом замены пропущенных значений предшествующими (LOCF; популяция ПА, ANCOVA) на 12-й неделе.

Примечания: популяция ПА — полная популяция для анализа; LOCF — метод замены пропущенных значений предшествующими; MMRM — смешанная модель для повторяющихся переменных; AGO — агомелатин; VOR — вортиоксетин. Под осью абсцисс указано число пациентов, оставшихся в исследовании в каждой группе. ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ по сравнению с агомелатина.

Литература

- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. 2012. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder (MDD). *Int J Neuropsychopharmacol* 15: 589–600.
- American Psychiatric Association (APA). 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn. Text Revision (DSM-IV-TR)*. American Psychiatric Association: Washington DC.
- American Psychiatric Association (APA). 2010. *Practice guidelines for the treatment of patients with MDD. 3rd edn*.
- Areberg J, Luntang-Jensen M, Sogaard B, Nilausen DO. 2012. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 110: 401–404.
- Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. 2007. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 73–84.
- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. 2012. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 22: 482–491.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, et al. 2011. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 54: 3206–3221.
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. 2007. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 8: 67–104.
- Boulenger JP, Loft H, Florea I. 2012. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 26: 1408–1416.
- Boulenger J-P, Loft H, Olsen CK. 2014. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 29: 138–149.
- Broich K, Committee for Medicinal Products for Human Use. 2009. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment on efficacy of antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 19: 305–308.
- CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). 2000. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. July, 2000. Avail-

- able at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf. Accessed December 12, 2013.
13. DiBenedetti DB, Danchenko N, François C, Lewis S, Davis KH, Fehnel SE. 2012. Development of a family functioning scale for major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 28: 303–313.
 14. Guy W, (ed). 1976. *Clinical Global Impressions*. In ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Guy W (ed). Revised ed. National Institute of Mental Health: Rockville, MD; 217–222.
 15. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. 2010. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 25: 305–314.
 16. Hamilton M. 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32: 50–55.
 17. Henigsberg N, Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 73: 953–959.
 18. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: guideline for good clinical practice. 1996. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073122.pdf>. Accessed December 12, 2013.
 19. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi M. 2013. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. Poster NR9-06 presented at the 166th Annual Meeting of the APA, San Francisco, CA USA. Abstract available at <http://www.psychiatry.org/learn/library--archives>
 20. du Jardin KG, Jensen JB, Sanchez C, Pehrson AL. 2014. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT1A receptor agonism and 5-HT3 receptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 24: 160–171.
 21. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. 2010. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 71: 109–120.
 22. Katona C, Hansen T, Olsen CK. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 27: 215–223.
 23. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. 2008. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 28: 329–333.
 24. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. 2002. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prevention Treatment* 2002;5, art. 23. Available online at: <http://psycnet.apa.org/?e&fa=main.doiLanding&doi=10.1037/1522-3736.5.1.523a>
 25. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. 2013. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 203(3): 179–187.
 26. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, et al. 1997. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 12:224–231.
 27. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. 2007. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 68: 1723–1732.
 28. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. 2008. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 23: 113–119.
 29. Lerner D, Amick BC 3rd, Rogers WH, Malspeis S, Bungay K, Cynn D. 2001. The work limitations questionnaire. *Med Care* 39: 72–85.
 30. Mahableshwarkar A, Jacobsen PL, S Ml, Chen Y, Trivedi M. 2013a. A duloxetine-referenced fixed dose study comparing efficacy and safety of 2 vortioxetine doses in the acute treatment of adult patients with MDD. Poster NR9-01 presented at the 166th Annual Meeting of the APA, San Francisco, CA USA. Abstract available at <http://www.psychiatry.org/learn/library--archives>
 31. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. 2013b. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 29: 217–226.
 32. Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. 2008. A regulatory apologia—a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 623–627.
 33. Montgomery SA, Åsberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382–389.
 34. Montgomery SA, Kasper S. 2007. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 22: 283–291.
 35. Montgomery SA, Möller HJ. 2009. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 24: 111–118.
 36. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. 2004. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 271–280.

37. Mørk A., Montezinho L.P., Miller S, et al. 2013. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 105: 1–5
38. NICE. 2009. (National Institute for Health and Clinical Excellence). *Clinical Guideline 90 (CG90)—the treatment and management of depression in adults*. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG90>. Accessed December 12, 2013.
39. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. 1994. Trazodone for antidepressant associated insomnia. *Am J Psychiatry* 151: 1069–1072.
40. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, et al. 1988. Treatment strategy in depression. I. Nontricyclic and selective reuptake inhibitors in resistant depression: a double-blind partial crossover study on the effects of oxaprotiline and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 78: 668–675.
41. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. 1993. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 28: 189–197.
42. Sheehan KH, Sheehan DV. 2008. Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 23: 70–83.
43. Sheehan D.V., Harnett-Sheehan K., Raj BA. 1996. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 11(Suppl 3): 89–95.
44. Souery D., Amsterdam J., Montigny C, et al. 1999. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 83–91.
45. SPC (Summary of Product Characteristics) for agomelatine (Valdoxan). 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf. Accessed 12 December 2013.
46. Stenkrona P, Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT(1A) receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). 2013. A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1190–1198.
47. Taylor D., Paton C., Kapur S. 2012. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. Wiley-Blackwell: London.
48. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. 2014. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 348: g1888.
49. Thase ME, Rush AJ. 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58Suppl 13: 23–29.
50. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al. 2002. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 59: 233–239.
51. The EuroQoL Group. 1990. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16: 199–208.
52. Westrich L, Pehrson A, Zhong H, et al. 2012. In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int J Psychiatry Clin Pract* 16(Suppl 1): 47.
53. World Medical Association (WMA). 2008. [Homepage on the Internet]. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects.
54. Wu E.Q., Greenberg P.E., Yang E., Yu A.P., Ben-Hamadi R., Erder M.H. 2009. Treatment persistence, healthcare utilization and costs in adult patients with major depressive disorder: a comparison between escitalopram and other SSRI/SNRIs. *J Med Econ* 12: 124–135.
55. Yang H, Sinicropi-Yao L, Chuzi S, et al. 2010. Residual sleep disturbance and risk of relapse during the continuation/maintenance phase treatment of major depressive disorder with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Ann Gen Psychiatry* 9: 10.

Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и к терапии. Часть 2.

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

Абстракт: статья посвящена обзору современного состояния нейробиологических знаний о генерализованном тревожном расстройстве, приводятся сведения об обнаруживаемых нейровизуализационными нейрофизиологическими и генетическими методами механизмах развития патологической тревоги при ГТР. Приводятся сведения о фармакогенетических аспектах психо- и фармакотерапии генерализованного тревожного расстройства как основы прицельного выбора варианта терапии.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, нейробиологические механизмы, нейровизуализация, генетические исследования, фармакогенетика ГТР.

Generalized anxiety disorder: Current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part 2.

Zalutskaya N.M.
Saint-Petersburg V.M. Bekhterev psychoneurological research institute

Abstract: The article reviews the current state of neurobiological knowledge about generalized anxiety disorder, provides information on mechanisms of pathological anxiety in GAD detected by neurophysiological and genetic methods and by methods of neurovisualization. The article presents information on pharmacogenetic aspects of psycho- and pharmacotherapy for generalized anxiety disorder as the basis of the targeted choice of treatment options.

Keywords: generalized anxiety disorder, neurobiological mechanisms, neurovisualization, genetic methods, pharmacogenetics of GAD

Современные нейробиологические модели генерализованного тревожного расстройства предполагают, что в регуляцию реакций тревоги и страха включены несколько структур мозга. Считается, что через амигдалу, представляющую собой миндалевидное ядро, относящееся к лимбической системе и расположенное в средней височной доле между гиппокампом и базальными ганглиями (Manchini et al., 2012) происходит запуск реакции «борьбы или бегства». Посредством связи с Locus coeruleus она потенцирует выделение норадреналина (Miltner, Weiss, 1999). Эта зона мозга ответственна за эмоциональные воспоминания, а, следовательно, за память об обученном (обусловленном) страхе. Кроме того, миндалина играет центральную роль в ответе на воздействия безусловных неприятных стимулов и в безусловном их избегании. Важная роль придается ее гиперактивности в ответ на содержащие угрозы стимулы (Aigner, 2011).

Медиальная префронтальная кора вовлечена в регуляцию эмоций и оказывает влияние на миндалину (Britton, Rauch, 2008). Считается, что обусловленный страхом ответ закрепляется посредством дефицита его торможения именно в этом отделе коры (мПФК). Изменение активности при тревожных расстройствах обнаруживают также передняя часть поясной извилины (внимание к эмоциональному стимулу), медиальная префрон-

тальная извилина, островок (интероцепция и висцеральный ответ), гиппокамп и задняя часть поясной извилины (эксплицитная и контекстная память) (Britton, Rauch, 2008).

Следует отметить, что данные нейровизуализации собственно ГТР малочисленны, и информация о причастности конкретных структур центральной нервной системы к развитию данной патологии относительно скудна. В целом, опубликованные результаты исследований с использованием диагностических критериев DSM-III (APA, 1980) и DSM III-R (APA, 1987) для генерализованного тревожного расстройства показали изменения функционирования следующих областей головного мозга (Manchini et al., 2012):

- снижение метаболизма затылочных долей после приема бензодиазепинов,
- высокие скорости метаболизма в некоторых отделах затылочной, височной и лобной долей и мозжечка по сравнению с данными обследования здорового,
- аномалии височных долей,
- повышение активности лобных областей,
- снижение метаболизма базальных ганглиев, которое восстанавливается в процессе лечения,
- снижение плотности бензодиазепиновых рецепторов в левом височном полюсе.

Paulesu et al. (2010) опубликовали результаты функциональной МРТ 8 взрослых, страдающих

генерализованным тревожным расстройством в соответствии с критериями DSM-IV (APA, 1994), в сравнении с 12 лицами, вошедшими в контрольную группу. Активация передней части поясной извилины и дорсальной медиальной префронтальной коры во время вызывающих беспокойство представлений была обнаружена как у пробандов, так и у здорового контроля. Однако, в отличие от вошедших во вторую группу, лица, страдающие ГТР, продемонстрировали постоянную активацию этих областей в состоянии покоя и в период эмпатийного восприятия ими аффективных раздражителей (печальные лица). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с генерализованным тревожным расстройством нарушения регуляции в медиальной префронтальной области и передней поясной извилине могут лежать в основе их неспособности перестать беспокоиться.

Островок представляет собой структуру ЦНС, которая, как следует из результатов исследований, играет ключевую роль в обработке информации о физиологическом состоянии человека, в частности, изменений частоты сердечных сокращений, кожно-гальванических реакциях и активации блуждающего нерва. Было показано, что изменение активации островка у взрослых, страдающих ГТР, происходит после эффективной терапии циталопрамом (Willour et al., 2004). Функциональное магнитно-резонансно-томографическое исследование с использованием аффективных раздражителей (стены лиц) показало, что билатеральная активация островков в ответ на неоднозначные раздражители коррелирует с той степенью, в которой эта неопределенность обрабатывается как авersive. Островок может иметь функцию предиктора сигнала, указывая на возможность будущей авersiveной interoцепции (Simmons et al. 2008).

Результаты исследований свидетельствуют о возможном вовлечении целого ряда нейробиологических систем в реакции тревоги и страха, однако точный характер их взаимосвязи с развитием симптоматики генерализованного тревожного расстройства остается неопределенным. Предполагается, что кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) играет важную роль в патогенезе ГТР. Синтезируясь в гипоталамусе, он обнаруживается в тех или иных концентрациях во всех областях головного мозга. КРГ выполняет функции нейротрансмиттера ответа на стресс и реакций эмоциональной адаптации, взаимодействуя с двумя основными типами рецепторов - CRH-1 и CRH-2, расположенными в locus ceruleus, паравентрикулярных ядрах, миндалинах, гиппокампе и коре головного мозга. Tafet et al. (2001) исследовали уровень кортизола у пациентов с ГТР и большим депрессивным расстройством (БДР). Было установлено, что утренняя плазменная концентрация кортизола достоверно не различается в сравниваемых группах, однако пациенты, страдающие генерализованным тревожным расстройством, выявляют достоверно более высокий вечерний уровень кортизола плазмы. В другом исследовании (Tafet et al., 2005) у пациентов с ГТР через

24 недели после проведения курса когнитивной терапии (48 сеансов) обнаружено значительное снижение уровня дневного кортизола при отсутствии достоверных изменений степени выраженности симптоматики по сравнению с нелеченым контролем, у которого уровень соответствующих показателей динамики не претерпел.

Хотя точная патофизиологическая роль норадреналиновой системы при ГТР не ясна, убедительные данные о ее ключевых функциях получены при моделировании острого и хронического стресса, процессов сенсibilизации и переработки угрожающих стимулов (Manchini et al., 2012). Так, например, установлено, что у пациентов с ГТР повышена активность моноаминоксидазы тромбоцитов, при выполнении теста кожной проводимости выявляется сниженный и пролонгированный ответ вегетативной нервной системы. Результаты исследований плазменного уровня норадреналина и целого ряда параметров, характеризующих обмен катехоламинов, например, свободного 3-метокси-4-гидроксифенилэтиленгликоля, катехол-О-метилтрансферазы, дофамин-В-гидроксилазы, неоднозначны, обнаружены как признаки повышения норадреналиновой активности у лиц, страдающих ГТР, так и отсутствие достоверных различий между их показателями и данными лиц контрольной группы. Результаты изучения ингибиторов α_2 -адренорецепторов также неоднозначны. В исследованиях на животных их пресинаптическое ингибирование приводило к повышению норадреналиновой активности, однако подобного рода закономерности не подтвердились у пациентов, страдающих ГТР, получавших терапию антагонистами α_2 -рецепторов (Jetty et al. 2001). Следует отметить, что в большинстве исследований, направленных на изучение функции норадреналиновой системы при ГТР, были использованы старые диагностические критерии, что ограничивает возможности экстраполяции результатов на всю популяцию пациентов и делает необходимым проведение дальнейших исследований значения норадреналиновой системы в патогенезе генерализованного тревожного расстройства.

Гипотезы о роли серотониновой системы в формировании механизмов развития и протекания ГТР основаны на данных о терапевтической эффективности химических соединений, обладающих серотонинергическими свойствами (например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)). Нокаут-мыши, не имеющие 5-HT_{1A} рецепторов, обнаруживают сниженную исследовательскую активность и повышенный страх авersiveных стимулов. Кроме того, множество исследований агонистов рецепторов 5-HT_{1A} продемонстрировали их эффективность в терапии ГТР. Данные клинических исследований, в которых установлено уменьшение уровня серотонина в спинномозговой жидкости, снижение связывания пароксетина тромбоцитами крови и более высокие уровни как лизосомальных ферментов N-ацетил-В-глюкозаминидазы в моче, так и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HT-метаболит),

свидетельствуют в пользу гипотезы о значимой роли серотониновой системы в патогенезе генерализованного тревожного расстройства. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на вовлечении отдельных подтипов серотониновых рецепторов в процесс патологической тревоги, подтверждено вовлечение 5-HT₁-, 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторных комплексов, так, результаты некоторых изысканий свидетельствуют об эффективности взаимодействующих с ними химических соединений, к примеру, буспирона, являющегося частичным 5-HT₁-агонистом, и нефазодона, обладающим свойствами 5-HT₂-блокатора. Вместе с тем, следует отметить, что сведения о характере серотонинергического дисбаланса, играющего, очевидно, существенную роль при ГТР, противоречивы, результаты исследований подтверждают как гиперактивность, так и гипоактивность серотониновой системы при генерализованном тревожном расстройстве, а, главное, остается неясной природа этих расстройств (Jetty и др., 2001).

Клинические исследования подтверждают роль дисфункции бензодиазепиновых рецепторов в ангиогенезе и демонстрируют тот факт, что развитие генерализованного тревожного расстройства может быть ассоциировано с аномальным снижением числа бензодиазепиновых рецепторов периферических лимфоцитов Т3 (Manchini et al., 2012). Подобного рода закономерности характерны также для обсессивно-компульсивного, однако не встречаются при паническом расстройстве. Эти данные дают основания утверждать, что изменения лимфоцитарных бензодиазепиновых рецепторов могут служить признаком, дифференцирующим различные типы тревожных расстройств. Другие релевантные исследования конкурентного снижения содержания мРНК, кодирующей периферические бензодиазепиновые рецепторы, показывают, что скорость синтеза этих рецепторов может снижаться при обострении заболевания и восстанавливаться в процессе успешного курса терапии.

Исследования реакции на вызванное изменение концентрации лактата натрия и диоксида углерода (Jetty et al., 2001) предоставили интересную информацию о возможностях дифференциации панического и генерализованного тревожного расстройства. Хотя пациенты, страдающие ГТР и ПР, по-разному реагировали на изменения содержания вышеуказанных соединений, однако, в целом, обнаружили тенденцию демонстрировать более выраженный ответ по сравнению со здоровым контролем. Так, например, пациенты с генерализованным тревожным расстройством имели более низкие показатели развития панических атак после инфузии лактата натрия по сравнению с лицами, страдающими паническим расстройством. Вместе с тем, лица с ПР продемонстрировали больший субъективный ответ на вдыхание углекислого газа, чем пробанды с ГТР, однако ответы пациентов обеих группы были выше, чем у лиц, вошедших в контрольную группу. Эти исследования могут, вероятно, трактоваться как

свидетельство того, что ГТР и ПР представляют собой дискретные расстройства, общим признаком которых, тем не менее, является повышенная чувствительность к влиянию физиологических стрессоров (Jetty et al., 2001).

Вклад генетических факторов в развитие генерализованного тревожного расстройства оценивается на основании результатов клинико-генетических исследований семей, близнецовых методов и данных сегрегационного анализа. Общеизвестно, что семейные исследования позволяют сравнить риск развития заболевания у членов семей заболевших по сравнению родственниками здоровых и могут позволить сделать заключение о наличии так называемой семейной формы заболевания, т.е. суммы общих влияний семейной среды и генетических факторов на его возникновение. Проведенные ранее исследования показали, что, хотя семейные формы заболевания, в целом, скорее редки, риск развития расстройства у родственников первой степени пациентов, страдающих паническим расстройством, в 3-5 раз выше, чем в контрольной группе (Maier et al., 1992), участие семейных форм расстройств характерно и для генерализованного тревожного расстройства и специфических фобий (Hettema et al., 2001).

Близнецовые исследования, направленные на изучение конкордантности, т.е. наличия заболевания у обоих близнецов при проведении сравнения между однойцевыми (монозиготными) и двумяцевыми (дизиготными) парами, дают возможность говорить о влиянии генетических факторов, если обнаруживается достоверно более высокий уровень конкордантности у монозиготных по сравнению с дизиготными («наследуемость») парами. По данным мета-анализа (Hettema et al., 2001), этот показатель при паническом расстройстве составляет до 48 %, при ГТР и специфических фобиях примерно 30 %, а обнаруживаемая вариабельность объясняется индивидуальными факторами среды, такими, к примеру, как жизненные события (Hettema et al., 2001)

Сегрегационный анализ не продемонстрировал отчетливых указаний на наследственную природу тревожных расстройств (Vieland et al., 1996), так что при тревожных расстройствах говорят о так называемых комплексных генетических заболеваниях, в возникновение которых вносят вклад несколько «генов уязвимости» или «генов риска» в индивидуальной комбинации и/или взаимодействии («эпистаз») друг и другом или окружающей средой. Конкретные гены уязвимости и гены риска можно идентифицировать посредством исследований сцепленности или ассоциаций генов, результаты которых указывают на несколько участков в геноме человека («локусы риска»). Хотя, к примеру, при панических расстройствах потенциальные локусы риска идентифицированы на хромосомах 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p [Crowe et al., 1987, 2001; Knowles et al., 1998, Gelernter et al., 2001, Hamilton et al., 2003, Thorgeirsson, 2003, Fyer, 2006, Kaabi et al., 2006], они еще слишком велики и охватывают сотни генов. В целом, имею-

щиеся исследования сцепленности подтверждают предположение о взаимодействии нескольких генов при возникновении тревожных расстройств.

Исследования ассоциаций, в которых сравнивается частота возникновения генетического маркера в выборке страдающих заболеванием лиц с данными здоровых или общей репрезентативной популяции, при тревожных расстройствах обнаружили несколько вариантов полиморфизмов генов-кандидатов. Вариации генов транспортера дофамина (DAT1) (Rowe et al., 1998), 2A-рецептора серотонина (5-HT_{2A}) (Lochner, 2007), COMT (McGrath et al., 2004), MAO-A (Tadic et al., 2003), равно как и RGS2 (Koenen et al., 2009), вероятно, имеют значение при социальных, специфических фобиях и генерализованном тревожном расстройстве. Ассоциация между несколькими единичными нуклеотидными полиморфизмами была обнаружена у гена GAD1, кодирующего фермент декарбоксилазу глутаминовой кислоты, участвующей в процессах синтеза глутамата из гамма-аминоасляной кислоты (ГАМК) (Gelernter, Stein, 2008). Ген 5-HT транспортера, расположенный на хромосоме 17q, продемонстрировал значительно более высокие пропорции аллеля Stin2.12 при ГТР в сравнении здоровым контролем. Похожие результаты были получены для ОКР и большого депрессивного расстройства (Ohara et al., 1999). Следует отметить, что результаты классических ассоциативных исследований подтверждают комплексную генетическую природу тревожных расстройств, предполагающую дополняющее и взаимовлияющее взаимодействие нескольких генов риска.

Более надежные полногеномные ассоциативные исследования, равно как и индикация генов-кандидатов комплексного генетического заболевания становятся возможными при применении современных молекулярно-генетических подходов на основе полногеномного секвенирования генома человека и совершенствования возможностей генотипирования. В так называемой полногеномной ассоциативной исследовании (GWAS), проведенном без каких-либо предварительных гипотез в отношении ассоциаций с заболеваниями человека, были исследованы сотни тысяч генов, которые могут рассматриваться как потенциальные маркеры. Так, данные японского GWAS продемонстрировали указания на возможную связь с несколькими, до настоящего времени не связывавшимися с паническим расстройством генами-кандидатами (например, PKP1, PLEKHG1, TMEM16B, CALCOCO1, SDK2, CLU (Otowa et al. 2009)). Однако, обнаружившиеся впоследствии трудности воспроизведения результатов (Otowa et al. 2010), свидетельствуют о необходимости исследования большей и диагностически более го-

могенной выборки с целью идентификации предположительных новых генов уязвимости.

Ген-среда-интеракционный анализ (ген×среда, «Г×С»-анализ) в центр внимания генетических исследований ставит факторы окружающей среды. Так, имеются данные об интерактивном влиянии травматических переживаний и вариаций генов серотонинового транспортера (5-HTT), дофамина бета-гидроксилазы, GABRA2-рецептора, RGS2 и COMT при ПТСР. Для ГТР характерны связь полиморфизма гена нейропептида-Y- (NPY-) и травмирующих событий (Amstadter et al., 2010).

Фармакогенетика исследует генетическую обусловленность эффективности фармакотерапии и риска возникновения побочных эффектов. В отношении ответа на анксиолитическую терапию антидепрессантами при тревожных расстройствах есть несколько исследований: четыре исследования сообщают о важном влиянии функционального полиморфизма гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) на терапевтический ответ при применении СИОЗС при ПР, ГТР и социальных фобиях (Lenze et al., 2010, Perna et al., 2005, Stein et al., 2006, Saeki et al., 2009). При паническом расстройстве и ГТР, кроме того, значимое модифицирующее влияние на ответ на терапию СИОЗС демонстрирует ген серотонинового рецептора 1A (5-HT_{1A}) (Ishiguro et al., 2011, Yevtushenko et al., 2010), ответ на терапию антидепрессантами оказывается под влиянием вариаций ген серотонинового рецептора 2A (5-HT_{2A}-) (Lohoff 2013). Ответ на психотерапевтические интервенции при паническом расстройстве обнаруживает влияние функционального полиморфизма гена COMT (Lonsdorf, 2010).

Таким образом, можно констатировать тот факт, что достигнуты несомненные успехи в идентификации генетических факторов риска тревожных расстройств, однако прогностическое и диагностическое значение этих данных требует дальнейшей верификации. Вместе с тем, эти знания расширяют понимание биологических основ их патогенеза, открывают возможности развития новых терапевтических подходов, таких, например, как системно-нацеленные анксиолитические средства. На основе генетических исследований фармако- и психотерапия потенциально возможно выделение прогностических генетических профилей в отношении ответа на анксиолитическую терапию, а, следовательно, целенаправленное применение лекарственных препаратов (т.н. «персонализированная медицина») для достижения быстрого эффекта используемых для терапии средств, что, в конечном итоге, позволит не только облегчить состояние больного, но и существенно снизить расходы системы здравоохранения.

Литература

1. Aigner M. Diagnostik und Genese der Angststörungen. *Journal fuer Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2011; 12 (4), 336-342
2. Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ. NPY moderates the relation between hurricane exposure and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety* 2010; 27: 270-5
3. Britton JC, Rauch SL. Neuroanatomy and neuroimaging of anxiety disorders, in: Antony MM, Stein

- MB (Eds). *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, Oxford. 2008.
4. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, et al. Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 105–9.
 5. Crowe RR, Noyes R Jr, Wilson AF, et al. A linkage study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 933–7.
 6. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition. 1980. Washington, DC: American Psychiatric Association.
 7. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition, revised. 1987. Washington, DC: American Psychiatric Association.
 8. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Vol. 886. 1994. Washington, DC: American Psychiatric Association
 9. Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M, et al. A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 388–401.
 10. Gelernter J, Bonvicini K, Page G, et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 548–57.
 11. Gelernter J, Stein MB. (2008). Heritability and genetics of anxiety disorders, in: Antony MM, Stein MB (Eds). *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, Oxford.
 12. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–45.
 13. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2550–5.
 14. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568–78
 15. Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, et al. Determinants of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1213–21.
 16. Jetty PV, Charnet DS, Goddard AW. (2001). Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psych Clin N Am*, 24, 71–97
 17. Kaabi B, Gelernter J, Woods SW, et al. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 543–53.
 18. Knowles JA, Fyer AJ, Vieland VJ, et al. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81: 139–47.
 19. Koenen KC, Amstadter AB, Ruggiero KJ, et al. RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety* 2009; 26: 309–15.
 20. Lenze EJ, Goate AM, Nowotny P, et al. Relation of serotonin transporter genetic variation to efficacy of escitalopram for generalized anxiety disorder in older adults. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 672–7.
 21. Lochner C, Hemmings S, Seedat S, et al. Genetics and personality traits in patients with social anxiety disorder: a case-control study in South Africa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 321–7
 22. Lohoff FW, Aquino TD, Narasimhan S, et al. Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 21–6.
 23. Lonsdorf TB, Ruck C, Bergstrom J, et al. The COMT Val158Met polymorphism is associated with symptom relief during exposure-based cognitive-behavioral treatment in panic disorder. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 9
 24. Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al. A controlled family study in panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993; 27 (Suppl 1): 79–87.
 25. Mancini C., Van Ameringen M, Patterson B, Pollack M. H. *Neurobiology in Generalized Anxiety Disorder* // Edd. Van Ameringen M., Pollack M H. Oxford University Press, 2012. - 118 p.
 26. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A. Association between catechol-O-methyl-transferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1703–5.
 27. Miltner WHR, Weiss T. Psychologische und psychobiologische Grundlagen der Verhaltensmedizin. In: Flor H, Birbaumer N, Hahlweg K (Hrsg). *Enzyklopaedie der Psychologie, Serie II: Klinische Psychologie*. Bd. 3: Grundlagen der Verhaltensmedizin. Hogrefe Verlag fuer Psychologie, Goettingen, 1999; 29–173
 28. Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. (1999). A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23, 55–65. Otowa T, Tani H, Sugaya N, et al. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 2010; 55: 91–6. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet* 2009; 54: 122–6.
 29. Paulesu E, Sambucaro E, Torti T et al. Neural correlates of worry in generalized anxiety disorder and in normal controls: a functional MRI study. *Psychol Med*, 2010, 40, 117–24.
 30. Perna G, Favaron E, Di Bella D, et al. Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2230–5.
 31. Rowe DC, Stever C, Gard JM, et al. The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav Genet* 1998; 28: 215–25
 32. Saeki Y, Watanabe T, Ueda M. Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 685–91.
 33. Simmons A, Matthews SC, Paulus MP, Stein MB. (2008). Intolerance of uncertainty correlates with insula activation during affective ambiguity. *Neurosci Lett*, 430, 92–7.

34. Stein MB, Seedat S, Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 68–72.
35. Tadić A, Rujescu D, Szegedi A, et al. Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117B: 1–6. Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS. (2005). Regulation of hypo-thalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cognitive, Affective, Behavioral Neurosci*, 5, 37–40.
36. Tafet GE, Toister-Achituv M, Shinitzky M. (2001). Enhancement of serotonin uptake by cortisol: A possible link between stress and depression. *Cognitive, Affective Behavioral Neurosci*, 1, 96–104.
37. Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, et al. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1221–30.
38. Vieland VJ, Goodman DW, Chapman T, et al. New segregation analysis of panic disorder. *Am J Med Genet* 1996; 67: 147–53. Willour VL, Yao SY, Samuels J et al. (2004). Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 75, 508–13.
39. Yevtushenko OO, Oros MM, Reynolds GP. Early response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder is associated with a functional 5-HT1A receptor gene polymorphism. *J Affect Disord* 2010; 123: 308–11.

Сведения об авторе

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ
E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Главный детский психиатр СЗФО: «Надо стремиться к идеальной помощи детям»

Информационное агентство «REGNUM», 21.11.2014

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте имени В. М. Бехтерева с 19 по 21 ноября проходила Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Детская психиатрия: современные вопросы диагностики, терапии, профилактики и реабилитации». Организаторы конференции — министерство здравоохранения РФ, Российское общество психиатров, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева и Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии.

В форуме участвовали ведущие детские психиатры, психологи, психотерапевты, педагоги России, Белоруссии и Казахстана. Российскую Федерацию, в частности, представляли главные детские психиатры Минздрава РФ в Северо-Западном, Центральном, Южном, Уральском, Сибирском федеральных округах, главные детские психиатры Москвы и Санкт-Петербурга и многие другие специалисты. Обсуждались наиболее актуальные проблемы детской психиатрии. В частности, специалисты в один голос говорили о том, что возвращению подлежит изгнанная в середине девяностых годов из медицинских вузов специальность «детский психиатр». Об этом — интервью главного детского специалиста-психиатра Минздрава РФ в Северо-Западном федеральном округе, руководителя отделения детской психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, *доктора медицинских наук Игоря Макарова.*

ИА REGNUM: Чем вызвана необходимость конгресса — это штатное мероприятие или же ситуация острая?

— Эта конференция входит в план научно-практических мероприятий Минздрава РФ. Вместе с тем, когда форум планировали, понимали, что есть определенного рода проблемы: достаточно велико число детей и подростков с психическими расстройствами самого разного спектра. И, конечно, когда проходят такие крупные симпозиумы, с международным участием, коллегам удаётся прийти к какому-то общему знаменателю, так как традиционно собираются специалисты со всей страны, и мы пытаемся найти, условно говоря, идеальную форму по-

мощи детям. Не случайно на конференции собрались почти все главные детские психиатры федеральных округов.

ИА REGNUM: Традиционный вопрос: растёт ли число психологических расстройств у детей?

— В целом, по сравнению с прошлыми годами, рост числа таких заболеваний замедлился. В течение последних лет пятнадцати-восемнадцати количество их росло не только в России, но и во всем мире. Сейчас в Российской Федерации этот рост значительно замедлился, но сказать, что остановился, — пока нельзя. Причём в пропорциях, неравнозначных для разных групп наших пациентов.





ИА REGNUM: Какие заболевания вызывают наибольшую тревогу?

— Тревогу традиционно вызывает большое количество невротических расстройств, вызываемых стрессами. Беспокойство как психиатров, так и наших коллег наркологов, связано с большим числом зависимостей: химических и не химических (игровой, например, компьютерной). В небольшой степени приходится заниматься системой помощи детям с аутизмом. Нередко возникают проблемы с постановкой диагноза. По этому поводу постоянно идут дискуссии. В рамках конференции прошло заседание специальной секции, посвященной аутизму. По-прежнему говорим об алгоритме помощи гиперактивным детям, которым трудно приспособиться к учебному процессу в школе и которых учителя и прочее взрослое окружение принимают за хулиганов, за плохо воспитанных детей. Между тем, им необходима подчас медикаментозная или психотерапевтическая помощь, — они без этого не справляются. Словом, проблем очень много.

ИА REGNUM: Если сравнивать регионы страны, какие можно отметить особенности?

— Особенности в распространенности. Скажем, в одном регионе может быть больше суицидов — так, в Сибирском федеральном округе самое высокое число детских и подростковых самоубийств. Особенно тяжелая ситуация в Бурятии. Год от года она меняется, но в целом тен-

денции сохраняются. Чем более развита в регионе психиатрическая помощь, тем больше обращаемость и выявляемость. Вот и получается: вроде бы ситуация мрачная, заболеваний больше, но надо учесть, что если нет помощи, достоверной статистики тоже не будет, и показатели будут стремиться к нулю.

ИА REGNUM: Как Вы оцениваете петербургскую ситуацию?

— В Петербурге ситуация не самая плохая. Детская психиатрическая служба развита, некоторые города пытались создать подобную. Даже Москва во многом ориентировалась на нашу городскую детскую психиатрию. Но как бы ни была развита помощь, проблем всё равно масса.

ИА REGNUM: В чём основная проблема?

— Это так называемая стигматизация в области психиатрии и, в частности, в области детской психиатрии. Попробуйте заставить человека спокойно пойти к психиатру в нашей стране! Далеко не каждый готов к этому. Причём, с одной стороны, боятся, не любят и не доверяют психиатрам, с другой — не любят и не доверяют нашим пациентам. Когда больного госпитализируют, нередко говорят, что до него дотянулись кровавые руки психиатра. А когда он гуляет по городу не госпитализированный, возмущаются: куда смотрят психиатры, до нас дотянутся кровавые руки больного. Это отношение немного, может быть,

стало лучше, но ключевое слово — «немного». И это почти на всём пространстве бывшего Союза. Это очень большая проблема, и одни медики с этим не справятся, это проблема и политиков, и юристов, и журналистов, и многих-многих других.

ИА REGNUM: В чем преимущества петербургской ситуации?

— Повторюсь, Санкт-Петербург в этом плане — показательный город. Детская психиатрическая помощь выделена в отдельную службу и вынесена из взрослых ПНД, (кроме одного района, где вопрос в помещениях). Дети и подростки приезжают в свой психоневрологический диспансер. А Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» охватывает весь город, в него входят и детские диспансеры, и стационары. Но так служба организована далеко не во всех регионах. Например, в Ненецком автономном округе детских психиатров вовсе нет. В отдаленных регионах иногда просто нет кадров, и взрослые психиатры часто вынуждены вести детские приёмы.

Правда, и в Ленинградской области имеются кадровые проблемы, слышал об этом от своих коллег. Детский областной диспансер находится в Петербурге, но не каждый до него доезжает. Тому, кто живет в Бокситогорском или Подпорожском районах, на дорогу потребуются часы. Нехватка кадров в сельской местности касается многих регионов страны: маленькие зарплаты, работа специфическая и достаточно тяжелая... Это проблема

не только детской психиатрии — общемедицинская и общегосударственная.

ИА REGNUM: Психиатрия вошла в программу диспансеризации.

- Верно, теперь и школьников, и детсадовских детей психиатр должен осматривать. Но при этом нельзя забывать, что у нас есть ключевой федеральный закон о психиатрической помощи, в котором написано, что осмотр психиатра и любые действия психиатра с ребенком до 15 лет осуществляется только с согласия его законного представителя (матери, отца или опекуна). Поэтому, если согласия нет (а согласие должно быть письменным), родители вправе подать жалобу или даже иск в суд. На самом деле складывается двойная ситуация: с одной стороны, добровольный принцип, с другой — необходимость при поступлении в детское учреждение проходить психиатра.

ИА REGNUM: Что в связи с этим, на Ваш взгляд, следует предпринять?

— Не моя прерогатива оспаривать приказы министерства здравоохранения РФ, но если бы там было добавлено, что помимо психиатра ребенка может осматривать медицинский психолог, родители имели бы возможность выбирать: кто хочет — попадает к психиатру, а кто его боится — к психологу. Это ведь тот самый фильтр, который поможет отсеять возможных психически больных





детей. Если бы такая небольшая добавка была, на мой взгляд, закон был бы удачнее.

ИА REGNUM: В середине девяностых годов Минздравом была отменена специализация «детская психиатрия». Почему?

— Для меня это остается тайной. До 1995 года было две специальности: психиатр детский и психиатр взрослый. Сейчас специалисты получают

единый сертификат, в котором просто написано «психиатрия». Кто-то выбирает стезю взрослого, кто-то — детского психиатра. Когда отменили специальность «детский психиатр», упал интерес многих руководителей, решивших: раз нет специализации, значит, нет и проблемы. Во многом отсюда и следующие трудности: финансирование детской психиатрии по остаточному принципу, падение квалификации психиатров, работающих в должности детских психиатров. Думаю, это неправильно, хорошо бы вернуть к жизни специальность «детская психиатрия». Возможно, это требует каких-то финансовых вложений, вряд ли больших, пересмотра документов и законодательных актов.

Помню, на коллегии Минздрава еще в 2001 году было принято решение специальность возродить, но потом неизвестно где и на каком этапе это застопорилось. Детский психиатр, конечно, должен знать основы взрослой психиатрии, так же как и взрослый — основы детской. Но часто взрослые психиатры этими знаниями не владеют. Большинство психиатров, занимающихся проблемами взрослых, например, не знает симптоматики раннего детского аутизма. От некоторых коллег из иных регионов мне приходилось слышать, что детский аутизм — это разновидность детской шизофрении. Это, знаете, с точки зрения детского психиатра — новый короткий анекдот. Или они считают, что детский аутизм имеет общую симптоматику, а то, что это разные синдромы и разные состояния, им неведомо. То же с синдромом дефицита внимания или синдромом гиперактивности. Это тоже не всегда корректно оценивается.

ИА REGNUM: Что Вы думаете о школьных психологах?

— Школе, безусловно, нужны психологи, способные предупредить проблемы. Но опять-таки профессионалы. А при том, что психологов

«штампуют» в большом количестве разные вузы, часто о компетентности речи не идёт. Все зависит от человека, его уровня знаний и желания эти знания расширять. Но абсолютно то же можно сказать о представителе любой специальности. Главное требование — профессионализм. Наверное, если бы Минобрнауки отслеживало уровень подготовки психологов в вузах, было бы хорошо.

ИА REGNUM: Трудно ли быть детским психиатром?

— Легко, если свое дело любишь. К сожалению, это не самая популярная специальность из-

за стигматизации. Кто любит психиатра? Многие люди считают, что лучше пойти к стоматологу. Психиатров зачастую опасаются из-за старых и неверных представлений прошлого. Человек в окровавленном халате, с закатанными рукавами подходит к душевнобольному, который сидит с кастрюлей на голове и лает. Когда люди так думают, о каком сотрудничестве с врачами может идти речь? При таком подходе лечение не состоится. Ложные представления надо как-то удалять из нашей жизни, и во многом это задача СМИ.

Беседовала Евгения Дылева

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

**«Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева»**

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)

ОБНОВЛЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СОДЕРЖАНИЮ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Общие требования

1. К рассмотрению принимаются работы, ориентированные на тематические рубрики журнала (психиатрия, психотерапия, медицинская психология, наркология) и соответствующие настоящим требованиям. Все материалы рецензируются. Не принимаются статьи, которые уже напечатаны в других изданиях или направлены для публикации в другие издательства. В печатных экземплярах рукописей в конце статьи должны быть подписи всех авторов.

2. В конце статьи должна быть представлена следующая информация: ФИО всех авторов полностью, ученая степень и звание (если есть), должность и место работы полностью, а также электронная почта (E-mail) каждого автора на русском и английском языках.

3. Присылаемые статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в печатном экземпляре и в электронном виде на компьютерном диске или флэш-карте (страница А4, через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, кегль 12, автоматическая расстановка переносов, выравнивание по ширине). Поля страницы: слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2 см, нумерация страниц внизу справа.

4. Обязательно должны быть представлены на русском и английском языках аннотации статьи (не более ½ страницы), включающие ее название, авторов, название учреждения, кратко изложенные результаты работы и ключевые слова к статье.

5. Статья, таблицы, рисунки (графики), информация об авторах и аннотации подаются одним файлом. Название файла состоит из фамилии первого автора.

6. Желательным является полный перевод статьи (не только резюме) на англ. язык. Данные работы будут иметь приоритет при формировании очереди на публикацию.

Структура статьи

1. Название статьи по центру жирным шрифтом.

2. Фамилия и затем инициалы (фамилии) автора (авторов) по центру жирным шрифтом.

3. Полное название учреждения (учреждений) по центру курсивом с указанием города, если из названия учреждения этого не следует.

4. В случае, когда соавторы представляют более одного учреждения, рядом с фамилией каждого автора должна стоять цифровая сноска (или звездочка), указывающая на его принадлежность к конкретному учреждению.

5. Оригинальные исследования должны иметь разделы: введение, цель (задачи), материалы и методы, результаты (обсуждение), выводы. Теоретические, проблемные, дискуссионные и обзорные работы могут иметь иные разделы. Краткие сообщения печатаются без подразделения их на части и без рисунков.

6. После текста статьи приводится список литературы (примечательный библиографический список) согласно действующему ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». Цитируемая литература нумеруется и приводится в алфавитном порядке. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. При использовании большого количества литературных источников номер ссылки в тексте статьи заключается в квадратные скобки и должен соответствовать нумерации в списке литературы.

Таблицы, рисунки, диаграммы

1. Таблицы должны быть оформлены корректно и включаются в текст самой статьи. Таблицы нумеруются и имеют название.

2. Рисунки (диаграммы, графики) нумеруются, имеют название, не должны повторять материалы таблиц и включаются в текст самой статьи в черно-белом варианте.

3. Статья не должна изобиловать таблицами, рисунками и графиками. Эти формы включаются лишь при настоятельной необходимости для полноты изложения материала.

Прочие условия

Статья, не соответствующая требованиям, к публикации не принимается. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов либо возвращать статью автору для исправления или сокращения, в том числе при наличии значительного количества грамматических ошибок. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные работы и прочие материалы не возвращаются. Автору может быть предоставлен текст отрицательной рецензии на статью. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Объем публикации

Вид публикации	Кол-во тысяч знаков*	Кол-во источников литературы
Научный обзор	до 40	до 70
Проблемная статья, статья в «Дискуссионном клубе»	до 40	до 25
Оригинальное исследование	до 30	до 20
Статьи в другие разделы	до 30	до 10
Краткое сообщение	до 12	до 5
Рецензия на монографию, учебник	до 6	-

*- Вместе с аннотациями, информацией об авторах, списком литературы, таблицами. Приведено максимально допустимое количество знаков, превышение которого может повлечь отказ в публикации работы.

Дополнительное требование (желательно) к авторам статей и комментариев. Основные пользователи зарубежных научных ресурсов являются в основном англоязычными. В связи с этим библиография (список литературы, References) должна быть составлена не только на русском языке (для источников на русском), но и переведена на английский (в скобках после русского варианта ссылка на источник) или транслитерирована на латиницу. К сожалению, кириллический шрифт не предусмотрен в зарубежных системах. Перевод источника литературы в библиографии может быть представлен следующим способом:

Авторы (транслитерация) → перевод заглавия статьи на английский язык (в квадратных скобках) → название русскоязычного источника (книга, журнал), транслитерация → перевод названия источника на английский (в квадратных скобках; для журналов можно не делать) → выходные данные с обозначением на англ. языке либо только цифровые данные → указание на язык статьи после ее описания (In Rus).

С материалами выпусков журнала вы можете ознакомиться на сайте www.bekhterev.ru

Справки в Санкт-Петербурге:

тел./факс: +7 (812) 412-72-53, e-mail: ppsy@list.ru – Макаров Игорь Владимирович.

Статьи направлять по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, НИПНИ им. В.М. Бехтерева – ответственному секретарю журнала «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева», д.м.н. И.В. Макарову (отделение детской психиатрии).



**Вырваться
из боли и тревоги...**

**Препарат выбора в лечении
нейропатической боли^{1,2}**

**Новые возможности в терапии
генерализованного
тревожного расстройства
и фибромиалгии^{1,3,4}**

**Контроль над
приступами эпилепсии^{1,5}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ЛИРИКА® (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противозипелитическое средство. Код АТХ: N03 AX16. Лирика® (прегабалин) — аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению.** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы.** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю — до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие.** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие частые явления включали: повышение аппетита, эйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость,

периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью.** Имеются сообщения о случаях развития зависимости при применении прегабалина. Пациенты с лекарственной зависимостью в анамнезе нуждаются в тщательном медицинском наблюдении на предмет симптомов зависимости от прегабалина. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой.** Препарат Лирика® может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. РУ № ЛС – 001752 от 20.07.2011, с изм. от 20.08.2012, с изм. от 18.07.2013. 2. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли под ред. академика РАМН Н.Н. Яхно. Изд. РАМН, Москва, 2008; С.16. 3. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9 (4): 248-312. 4. Carville S.F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008; 67: 536-541. 5. Gil-Nagel A. et al. Seizure, 2009; 18: 184-192.

ООО «Пфайзер», 123317, Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00



Ципралекс — 10 лет в России

эсциталопрам

Оптимальная комбинация эффективности и переносимости*



Пролечено более
300 миллионов
пациентов
в 100 странах мира**

* Cipriani et al, Lancet, 2009;373:746-58

** по данным Global IMS Health за 2013 год