



# ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 4

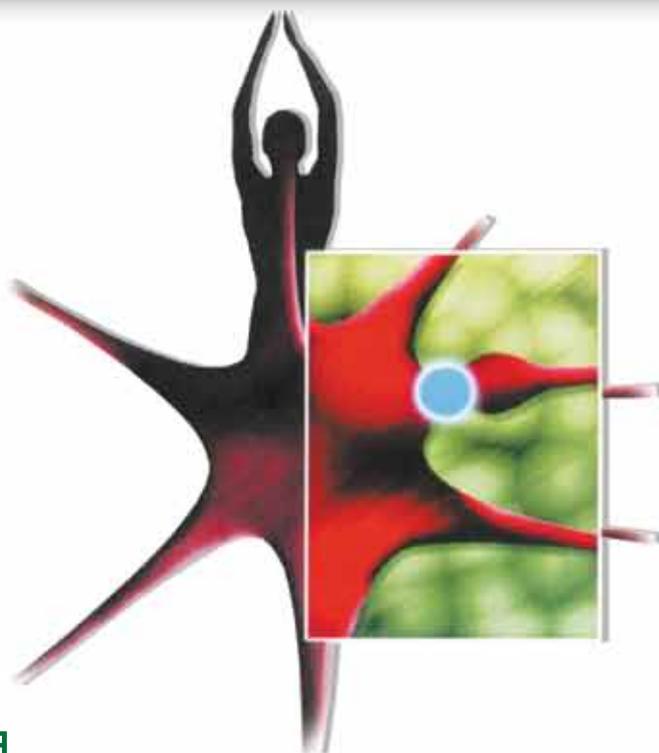
2016 год

# ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат

## ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА

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



### Показания к применению:

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



Рег. номер: П № 011966/01



Рег. номер: П № 011966/02

РЕКЛАМА

 ITALFARMACO

 МАМЕО  
фарма

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

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

№ 4, 2016

**V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY**

***Председатель редакционного совета***

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор

***Главный редактор***

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

***Члены редакционной коллегии***

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор

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

***Члены редакционного совета***

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

М. Аммон, д.пс.н. (Мюнхен)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

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

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

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

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

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

К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

***The chairman of editorial board***

N.G. Neznanov

***Editor-in-chief***

Yu.V. Popov

***Editorial board***

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

A.P. Kotsubinsky (section «Psychiatry»)

I.V. Makarov (executive secretary)

***Editorial council***

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

M. Ammon (Munich)

V.S. Bitensky (Odessa, Ukraine)

N.A. Bohan (Tomsk)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.A. Goshtautas (Kaunas)

S.N. Enikolopov (Moscow)

G.V. Zalewsky (Tomsk)

V.N. Krasnov (Moscow)

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

P.V. Morozov (Moscow)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

L.P. Rubina (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)

B.D. Tsygankov (Moscow)

V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)

V.M. Shklovsky (Moscow)

E.G. Eidemiller (Saint-Petersburg)

K.K. Yakhin (Kazan)

---

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

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

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

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

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

По вопросам рекламы обращаться к директору издательства.

<b>ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>PROBLEM-SOLVING ARTICLES</b>	
<p><b>Механизмы развития лекарственной резистентности Психообразование: проблемы и направления исследований</b> <i>Семенова Н.Д., Кузьменко А.Ю., Костюк Г.П.</i></p> <p><b>ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ</b></p> <p><b>Дискуссионные положения DSM-V и новые формы организации психиатрической помощи больным с эндогенными психическими расстройствами</b> <i>Коцюбинский А.П., Бутыма Б.Г.</i></p> <p><b>ИССЛЕДОВАНИЯ</b></p> <p><b>Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения</b> <i>Громов С.А., Липатова Л.В., Якунина О.Н.</i></p> <p><b>Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-положительным и ВИЧ-негативным статусами</b> <b>Сообщение 2</b> <b>Сравнительный анализ личностных характеристик, показателей агрессии и гнева, копинг-стратегий, смысловых ориентаций, стигматизации, качества жизни</b> <i>Илюк Р.Д., Ильюшкина Е.В., Святенко В.С., Джалилова З.О., Громыко Д.И., Ерофеева Н.А., Берно-Беллекур И.В., Торбан М.Н., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М.</i></p> <p><b>Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств)</b> <i>Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В.</i></p> <p><b>Изучение механизмов метаболических нарушений, индуцированных антипсихотическими препаратами: возможности использования клеточных моделей</b> <i>Насырова Р.Ф., Тепляшина В.В., Иващенко Д.В., Снопов С.А.</i></p> <p><b>Визуальная шкальная МРТ оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования)</b> <i>Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Стулов И.К., Гальсман И.Е., Бельцева Ю.А.</i></p> <p><b>Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии</b> <b>Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности</b> <i>Попов М.Ю.</i></p> <p><b>Роль перфекционизма в формировании особенностей восприятия временной перспективы и образа собственного тела у девушек с нервной анорексией</b> <i>Попов Ю.В., Пичиков А.А., Скрипченко П.А., Трусова А.В., Тявокина Е.Ю., Васюк А.С., Пуховец Ю.А.</i></p> <p><b>Динамика самоповреждающего поведения и суицидальное фантазирование в подростковом возрасте</b> <i>Пичиков А.А., Попов Ю.В., Яковлева Ю.А.</i></p> <p><b>Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии</b> <i>Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В.</i></p> <p><b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ</b></p> <p><b>Неврологические нарушения при отравлении спайсами. Что нужно знать врачу «первого контакта»?</b> <i>Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Пугачева Е.Л.</i></p> <p><b>Динамика когнитивного и социального функционирования пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии антидементивными препаратами: результаты наблюдательного исследования</b> <i>Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.</i></p>	3  13  17 25  42  52  61  67  73  80  86	<p><b>Psychoeducation: Issues and Directions for Research</b> <i>Semenova N.D., Kuzmenko A.Yu., Kostyuk G.P.</i></p> <p><b>Debatable positions of DSM-V and new forms of the organization of the psychiatric help for patients with endogenous mental disorders</b> <i>Kotsiubinsky A.P., Butoma B. G.</i></p> <p><b>INVESTIGATIONS</b></p> <p><b>Non-psychotic mental and cognitive disorders in epileptic patients with persistent seizure control and their dynamics in the treatment process</b> <i>Gromov S.A., Lipatova L.V., Yakunina O.N.</i></p> <p><b>A comparative study of the psychosocial, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users</b> <b>Part 2</b> <b>Comparative analysis of personal characteristics, indicators of aggression, anger, coping strategies, stigma, quality and purpose of life</b> <i>Ilyuk R.D., Ilyushkina E.V., Svyatenko V.S., Jalilova Z.O., Gromyko D.I., Erofeeva N.A., Berno-Bellekur I.V., Kiselev A.S., Neznanov N.G., Torban M.N., Krupitsky E.M.</i></p> <p><b>Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorders) psychotherapy.</b> <i>Karavaeva T.A., Vasileva A.V., Poltorak S.V.</i></p> <p><b>Study of mechanisms of antipsychotic-induced metabolic disturbances: potential for application of cellular models</b> <i>Nasyrova R.F., Teplyashina V.V., Ivashchenko D.V., Snopov S.A.</i></p> <p><b>Visual scale of MRI evaluation of the brain atrophy on early stage of Alzheimer disease</b> <i>Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Stulov I.R., Galsman I.E., Beltceva J.A.</i></p> <p><b>Comorbid medical illness as a predisposing factor for the treatment-resistant depression. Part 1: Mechanisms of treatment resistance</b> <i>Popov M.Yu.</i></p> <p><b>The role of perfectionism in shaping the features of perception of time perspective and the image body in girls with anorexia nervosa</b> <i>Popov Y.V., Pichikov A.A., Skripchenko P.A., Trusova A.V., Tjavokina E.Y., Vasyk A.S., Puhovec Y.A.</i></p> <p><b>Dynamics of self-injurious behavior and suicidal fantasizing in adolescents</b> <i>Pichikov A.A., Popov Y.V., Jakovleva Y.A.</i></p> <p><b>Dynamics of the quality of life of patients with tardive form of neuroleptic dyskinesia during botulinum therapy</b> <i>Hublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A., Fурсова I.V.</i></p>	3  13  17 25  42  52  61  67  73  80  86
<b>ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА</b>		<b>PSYCHIATRIC NEWSPAPER</b>	
<p><b>Пятеро ученых награждены специальной премией Prix Galien Russia</b></p> <p><b>Памяти товарища. Год спустя</b></p>	110 112	<p><b>GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER</b></p> <p><b>Neurological disorders in case of spice poisoning. What “the first contact physician” need to know?</b></p> <p><b>The dynamics of the cognitive and social functioning of patients with Alzheimer’s disease on therapy with antideментив drugs: the results of observational study</b> <i>Zalutskaya N.M., Beltceva I.A., Neznanov N.G.</i></p>	92 102

## Психообразование: проблемы и направления исследований

Семенова Н.Д.<sup>1</sup>, Кузьменко А.Ю.<sup>2</sup>, Костюк Г.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский НИИ психиатрии, филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» МЗ РФ,

<sup>2</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 3 им. В.А. Гиляровского», Москва

**Резюме.** Психообразовательные вмешательства для пациентов с шизофренией и их семей, как показано, имеют существенный долгосрочный эффект в плане влияния на ход болезни. Авторы проделали обзор научных журналов, индексированных в наиболее часто используемых поисковых системах. Психообразование варьирует в плане подходов и форматов: семейные, индивидуальные и групповые вмешательства, гибкие комбинированные подходы, вмешательства, улучшающие приверженность режиму приема лекарств и др. Показан растущий интерес к проблеме психообразования пациентов с шизофренией, дана широкая картина групповых форм вмешательств и подчеркнута необходимость дальнейших исследований и создания базы знаний.

**Ключевые слова:** шизофрения, психообразование, исследования.

### Psychoeducation: Issues and Directions for Research

Semenova N.D.<sup>1</sup>, Kuzmenko A.Yu.<sup>2</sup>, Kostyuk G.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry — subsidiary The Serbsky Federal Research Center for Psychiatry and Narcology

<sup>2</sup> Psychiatric Hospital № 3 named after VA Hilyarovsky, Moscow

**Summary.** Psychoeducational interventions for schizophrenic patients and their families have shown impressive long-term effects on the course of illness. The authors conducted a review of scholarly journals and manuscripts indexed in commonly used search engines. The psychoeducation varied in approach and format: family psychoeducation, individual- and group-based interventions, flexible combined approaches, interventions to improve medication adherence etc. This paper points to a growing interest in the topic of psychoeducation for schizophrenic patients, providing a comprehensive picture of group-based interventions and highlighting the need for additional research and knowledge-building.

**Key words:** schizophrenia, psychoeducation, research.

**П**сихообразование в широком смысле слова определяется как обучение психически больных и их родственников всему, что может быть полезным с точки зрения терапии и реабилитации [5]. Интерес к проблеме психообразования был стимулирован принятием в 1975 году Американской Больничной Ассоциацией (American Hospital Association) Декларации о правах пациента, в которой говорится, что каждый пациент, включая лиц с психическими заболеваниями, имеет право на полноценную информацию о своей болезни. Психообразование рассматривается как реализация данного фундаментального права в процессе лечения и реабилитации. Предполагается, что такое понимание поможет пациентам с шизофренией более эффективно справляться с болезнью, и, тем самым, улучшит прогноз.

Психообразование, как и прочие психосоциальные подходы в психиатрии — давно уже не рассматривается в качестве альтернативы биологическим подходам, а является частью единого терапевтического и реабилитационного процесса. Выделим лишь два момента, обуславливающие взаимосвязь психофармакологических и психосоциальных подходов к терапии и реабилитации шизофрении. С одной стороны, необходимость дли-

тельного приема медикаментов требует высокого уровня сотрудничества больного с врачом, принятия выработанной врачом терапевтической линии [1, 2]. Врач при этом должен разумно донести до больного всю концепцию лечения и все те опасные моменты, что связаны с прерыванием терапии. С другой стороны, в связи с созданием новых антипсихотических медикаментозных средств с высокой эффективностью и хорошей переносимостью, без тормозящего, угнетающего социального функционирование действия, — встают иные проблемы. Когда на основе медикаментозного лечения преодолевается острая психотическая симптоматика и намечается путь пациента к ресоциализации, с не меньшей «остротой» встают задачи, которые решаются средствами психосоциальных вмешательств, в том числе, психообразованием [4].

#### Два полюса спектра «обучение»

Современные теории шизофрении особое внимание уделяют расстройствам когнитивных функций. Эти расстройства считаются проявлением центральных с патогенетической точки зрения патологических процессов [32]. Тенденция настоящего времени — особая роль, уделяемая позна-

вательным процессам, знаниям и информации в самом широком смысле слова. Фундаментальным понятием, объединяющим большинство ключевых психосоциальных подходов при шизофрении, является «обучение» — кто обучается, чему обучается, как обучается и что является критерием успешного обучения [26, 67]. Во всех случаях больные и их родственники, на основе полученной информации, обучаются по-иному вести себя в тех или иных ситуациях. На этой широкой основе развивается множество разных методологий, программ и конкретных методик, строгая классификация которых выходит за рамки настоящей статьи.

В предыдущей публикации одного из авторов данной статьи [3] выделено два полюса этого широкого спектра, названного «обучением». На один из полюсов помещен классический когнитивный тренинг (когнитивная реабилитация), на другой — психообразование. В первом случае акцент в работе с пациентом (главным образом, индивидуальной) ставится на тренировке и развитии конкретной психической функции. В качестве критерия используется нормализация данной целевой функции. Во втором случае, при психообразовании, работа направлена на информирование и обучение, а также на адаптивную перестройку поведения пациента в социальной среде. Такая работа ориентируется на более сложные критерии успешности, о которых мы скажем ниже. Множество методов, используемых в современной психосоциальной работе, укладываются между этими полюсами, представляя собой ту или иную степень перехода от «узконаправленного» к «широкоформатному» подходу.

Термин «образование» (просвещение) подразумевает, что, независимо от конкретной формы вмешательства, в центре стоит определенная система знаний и навыков, формируемых у пациента и (или) его ближайшего окружения. Целевая группа получает знания в ходе поэтапно идущего процесса обучения. Образование всегда шире, чем просто передача знаний, и включает познавательные (когнитивные), эмоциональные и поведенческие составляющие. Удельный вес, взаимодействие этих составляющих — также определяет многообразие подходов в сфере психообразования.

#### Исследования в области психообразования: современные тенденции

В исследованиях в области психообразования в качестве независимых переменных (если употреблять экспериментальные термины) выступают форма и длительность программы. К основным формам психообразования относятся: индивидуальная, семейная (работа, проводимая с семьей больного) и групповая (включающая группу больных или семьи нескольких больных, так называемые, мультисемейные группы). В работах, сравнивающих индивидуальную и групповую формы психообразования, пока не найдено

существенных преимуществ первой, которые бы оправдывали ее высокие затраты [60]. В обзорах отделяют исследования психообразования для пациентов от исследований психообразования для семей больных. На практике большинство программ сочетают обе формы. По параметру длительности выделяют краткосрочную (если проводится менее 10 занятий) и «стандартную» (10 и более занятий) программу. В качестве исследовательской задачи выступает анализ влияния на конечный результат психообразования различной длительности и разных форматов [18, 64].

В классической когнитивной реабилитации первичной зависимой переменной является положительная динамика в определенной целевой функции (например, внимание [45]). Психообразование в качестве зависимых переменных, то есть мер, отражающих улучшение состояния больного, рассматривает клинически релевантные параметры, к числу которых относят: выраженность позитивных и негативных симптомов; количество рецидивов и устойчивость ремиссий; число и длительность госпитализаций; число обращений за помощью в систему здравоохранения; развитие социальных навыков и социальное функционирование в целом; способность пациента контролировать свои симптомы, комплаенс и качество жизни. Вообще говоря, «субъективному благополучию» и качеству жизни больного в настоящее время придается особое значение [48]. В этом смысле противопоставляют нормализацию целевой когнитивной функции, даже если таковая действительно происходит в ходе когнитивного тренинга, качеству жизни больного: нормализация целевой функции не влечет с необходимостью улучшение клинического состояния и качества жизни больного [63].

Среди клинически релевантных параметров выхода выделяют первичные и вторичные. Первичные — это количество обострений (рецидивов) и госпитализаций за определенный период времени (например, 9-18 месяцев). Вторичные — это приобретенное пациентами (и их родственниками) знание, психическое состояние пациента, общий уровень функционирования пациента и его семьи, установки в отношении медикаментозной терапии и общая удовлетворенность службами психиатрической помощи.

В первом исследовании эффективности семейной формы психообразования [27] изучалась большая группа больных (104 человека), находящихся в острой фазе заболевания. С родственниками части больных проводилась краткосрочная программа (6 занятий). Пациенты контрольной группы получали стандартную медикаментозную терапию, и с их родственниками психосоциальных мероприятий не проводилось. Спустя 6 месяцев после окончания занятий у пациентов основной группы зарегистрировано значимо меньше ( $p < 0,05$ ) рецидивов по сравнению с пациентами группы контроля. Более интенсивный курс, включавший ежедневные занятия на протяжении 3-х месяцев, а также более редкие занятия в после-

дующие 6 месяцев, был проведен Falloon и соавт. [24]. Данная работа расценивалась как стандарт, на который ориентировались последующие интервенционные исследования [57, 59, 68], и результатом чего стала доказательная эффективность подхода [21].

Выделено 467 публикаций, освещающих семейную форму психообразования [20]. Как оказалось, программы психообразования чрезвычайно многообразны, варьируют от нескольких дней до 2-х и более лет [34]. Разброс в плане содержания программ столь же широк, как и длительность и интенсивность. Прямое обучение сочетается с оптимизацией общения и формированием конструктивных копинг-стратегий, подключается также ряд тренингов: решение проблем, постановка целей, выработка адекватного отношения к лечению. Подобного рода работа с семьями больных продолжается повсеместно. Особое значение придают широкомасштабной работе с пациентами и их семьями, если пациенты при этом имеют сопутствующее расстройство в виде травматического опыта пребывания в зоне военных действий. Примером может служить известная в США программа REACH для пациентов и их родственников [58]. Запуску долгосрочных психообразовательных программ предшествует так называемый «мотивирующий» блок, построенный на принципах мотивирующих вмешательств [47].

В большинстве работ сравнение производится с контрольной группой, где осуществляется стандартная медикаментозная терапия [18]. Наиболее исчерпывающим обзором такого рода до сих пор считается работа, проведенная Pekkala и Merinder [52]. После тщательного отбора по строгим критериям (рандомизация выборки; исключение больных с коморбидностью; нормальное распределение данных или нормировка с помощью соответствующих преобразований; катамнез с потерей не более 50% больных), — было выделено 10 исследовательских групп, отвечающих вышеприведенным критериям [10, 12, 17, 28, 29, 41, 46, 53–56]. Психообразование, как показано, значительно повышает комплаенс, уменьшает число рецидивов (в среднем на 40%, то есть почти в 2 раза, при 9–18 месяцах катамнеза) и снижает число госпитализаций (в среднем на 15%). Психообразование способствует тому, что уменьшается выраженность негативных симптомов шизофрении [42]. В группах психообразования, однако, обнаружен более высокий процент потери больных в катамнезе.

В качестве контроля, помимо стандартной медикаментозной терапии, в исследованиях используются и другие психосоциальные вмешательства. Hogarty с соавт. [33] был, вероятно, первым, кто поставил вопрос о сравнительной эффективности психообразования и других психосоциальных методов. Целевой группой данного исследования были пациенты с шизофренией из семей с высокой эмоциональной экспрессивностью (ЕЕ). Пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, были разделены на группы. 1-я группа получала стандартную медикаментозную терапию. Осталь-

ные, в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, получали, соответственно — семейную терапию (2-я группа), тренинг социальных навыков (3-я группа), комбинацию в виде семейной терапии и тренинга социальных навыков (4-я группа). В течение года после завершения программы частота рецидивов в 1-ой группе составила 41% (что приблизительно соответствовало средним международным данным), во 2-й и 3-ей группе частота рецидивов составила 19-20%, в 4-й группе рецидивов не отмечалось.

Особое значение в этой связи придается психообразованию при работе с группами риска и с первым эпизодом шизофрении. Разработка эффективной помощи таким больным, выстраивание линии дальнейшей комплексной фармако- и психосоциальной терапии является приоритетным направлением. Одной из ключевых целей здесь является снижение эмоциональной экспрессивности у родственников пациента. Даже после успешного лечения первого эпизода шизофрении риск рецидива заболевания положительно связан с уровнем ЕЕ в семье [37]. А поскольку значительная часть больных (не менее половины) с первым приступом шизофрении может получать лечение во внебольничных условиях, вне отрыва от привычного социального окружения — семейное окружение должно быть саногенным, благоприятным для терапевтического процесса. Участие в программе психообразования приводит к снижению уровня ЕЕ в семье [12, 46], и такое снижение, как показано, является важным опосредующим фактором снижения частоты рецидивов и госпитализаций [35].

Контролируемое сопоставление нескольких методов психосоциальных вмешательств провели McFarlane и соавт. [43]. Были взяты следующие три метода: групповая форма работы, предполагающая семейную терапию с несколькими семьями больных, включающую психообразование (1-я группа, 16 пациентов); групповая форма работы, предполагающая только семейную терапию с несколькими семьями больных без каких бы то ни было элементов психообразования (2-я группа, 7 пациентов); семейная терапия, включающая психообразование, проводимая с каждой семьей в отдельности (3-я группа, 18 пациентов). Общее время лечения и ресурсы терапии были примерно одинаковы во всех трех группах. Группы тщательно выравнялись по возрасту (в среднем 29 лет), длительности заболевания (в среднем 6,4 года), количеству предшествовавших госпитализаций (в среднем 3,9), длительности ремиссий (в среднем 14 мес.), а также по показателям отношений в семье. Катамнестический период составил 4 года. За это время среди пациентов 3-й группы зафиксировано 78% рецидивов, в 1-й и 2-й группах рецидивы наблюдались, соответственно, в 50% и 57% случаев, что отвечает весьма низкому уровню — 12,5% и 14% в год. Таким образом, эффективность обоих вмешательств, если их проводить в формате работы с несколькими семьями больных, была приблизительно одинаковой, и превы-

шала эффективность терапии, проводимой в формате занятий с отдельной семьей.

### Исследования в области комбинированных вмешательств

Работам, комбинирующим психообразование с другими психосоциальными вмешательствами, регулярно посвящаются обзорные, в том числе мета-аналитические исследования. Несмотря на большое число таких работ [15, 38, 39], высококачественных контролируемых исследований, на основании которых можно было бы делать уверенные выводы о действенности таких программ, пока недостаточно.

Отметим аналитическую публикацию Herz и соавт. [29], сочетающую психообразование (в форме крупноформатных семинаров с последующей работой с семейными группами) с активным мониторингом и интенсивной психосоциальной терапией продромальных симптомов. В контрольной группе, помимо стандартной медикаментозной терапии, проводилась систематическая психологическая поддержка в формате индивидуальной работы с больным. Комбинированная программа, длившаяся 6 месяцев, привела к двукратному снижению числа рецидивов (с 34% до 17%), а также госпитализаций (с 39% до 22%). Важные результаты получены и в плане медикаментозной терапии: в экспериментальной группе удалось снизить дозу медикаментов с 665 мг до 425 мг аминазин-эквивалента в день, тогда как в контрольной группе доза оставалась неизменной. Снижение дозы не привело при этом к ухудшению симптоматики у пациентов.

North и соавт. [49] сообщили о работе по программе психообразования с группами общей численностью 56 человек. Программа включала и элементы эмоциональной поддержки, однако, без подключения полномасштабной психотерапии как формы вмешательства. Основной проблемой пациентов была выраженность негативной симптоматики. Двухлетний катамнестический период показал, что количество дней госпитализации снизилось с 84 до 76 в год.

Психообразование часто сравнивают с когнитивно-поведенческой терапией шизофрении, проводимой в индивидуальном формате [61]. Drugy и соавт. [22, 23] сообщают об успешном применении когнитивно-поведенческой терапии даже при остром психозе. Другим примером может служить получившая широкую известность программа с аббревиатурой STEPS (по-русски, «Шаги») [64]. Однако следует подчеркнуть, что столь интенсивная индивидуальная работа весьма дорога и малодоступна даже в странах с хорошо развитой сетью психосоциальных услуг, например, США и ФРГ [13].

Предпринимаются попытки перенести эмпирические находки такого рода программ в групповой формат и существенно снизить величину затрат на пациента [13]. Пациенты в периоде

обострения были рандомизированно распределены на группы — психообразование и когнитивно-поведенческая терапия. Каждая группа, состоявшая из 8 больных, занималась в течение 8 недель. В ходе катамнестического периода в 6 месяцев в группе когнитивно-поведенческой терапии зарегистрировано меньше госпитализаций и выявлен более низкий показатель позитивных и негативных симптомов по сравнению с группой психообразования. Программа психообразования, однако, проводилась с группами пациентов, не включавшими членов семей или других значимых лиц, чем, по-видимому, и можно объяснить ее низкую эффективность в данном конкретном исследовании.

Обширное исследование, выполненное в Дании, охватило 547 пациентов-хроников, участвовавших в «интегративной» психосоциальной программе в течение 2-х лет в ряде городов страны [36, 62]. Программа состояла из групповой формы психообразования с элементами тренинга социальных навыков. Авторы сознательно избегали обычной в исследованиях тенденции к стандартизации, гибко приспособив содержание и темп осуществления программы к запросам конкретных больных [36]. Контрольная группа получала только медикаментозную терапию. Результаты 2-х летнего катамнеза показали существенные различия между экспериментальной и контрольной группой по следующим показателям: позитивные и негативные симптомы, общий уровень когнитивного и аффективного функционирования. Такого рода данные представляются убедительными, однако, следует учесть огромную (приблизительно в 2,5 раза) разницу в плане времени работы профессионалов с пациентами экспериментальной и контрольной группы. Именно поэтому остается неясным, в какой мере неспецифические факторы, такие как общение с больным, рудиментарная социализация, могут здесь играть роль.

### Психообразование и вмешательства, улучшающие комплайенс

Проблема приверженности терапии при долгосрочном лечении никогда не теряет своей остроты. Тему комплайенса не относят всецело к разделу под названием «биологическая терапия», так как одной лишь проблемой соблюдения пациентом режима приема препаратов она не ограничивается. Обсуждаются вопросы осознанного и мотивированного участия пациента в лечении, проясняются роли пациента и врача в организации процесса выздоровления (recovery) и т.п. [7].

Психообразование, как указывалось, нацелено в конечном итоге на изменение поведения больного, что находит свое отражение в широком спектре клинико-социальных показателей, среди которых и такая клинически важная переменная как выполнение больным предписанного ему медикаментозного режима. Показано, что эффективность воздействия в наибольшей степени отражается в изменении тех показателей, на которых был

сделан акцент в период обучения, и которым было посвящено большее количество часов психообразовательной программы [16].

К таким показателям часто относят комплаенс. Врач должен донести до пациента концепцию лечения, защитив его от ненужных рисков (риск суицида при прерывании терапии). Существует ряд специальных вмешательств, улучшающих комплаенс. Среди них — известный за рубежом подход, основанный на так называемом «Contingency Management» (управление непредвиденными обстоятельствами) [31]. Желаемое поведение пациента поддерживается за счет подкреплений (наград) [40]. К вмешательствам, улучшающим комплаенс, относят и краткосрочное когнитивно-поведенческое вмешательство, комплаенс-терапию, разработанную Kemp с соавт. [Цит. по 6] и адаптированную отечественными специалистами для работы с больными шизофренией на этапе формирования ремиссии [6].

Среди фактов риска несоблюдения больным врачебных рекомендаций особое значение придается тем, что связаны с самим пациентом [30]. К группе таких факторов относят: бедный инсайт, недостаток мотивации [50], негативную установку по отношению к медикаментозному лечению [14], избыточный вес [65], опыт предшествующего нон-комплаенса [9], а также небольшой стаж заболевания [8]. Нон-комплаенс усиливается также при коморбидности с нарушениями, связанными со злоупотреблением веществами (70-80%) [66]. Каждый из этих факторов становится «мишенью» психосоциальных воздействий.

Однако не все лечебные учреждения располагают достаточными ресурсами и могут предоставить пациенту специальные вмешательства, улучшающие комплаенс, тогда как средствами психообразования это сделать возможно. Сравнивалось влияние различных психосоциальных программ на выполнение больными предписанного им медикаментозного режима [70]. Был сделан вывод об эффективности психообразования в данной связи. Большого успеха удавалось достичь в тех случаях, когда психообразование сопровождалось поведенческой терапией, различными тренингами (принятие решений, навыки преодоления кризисных ситуаций, социальная компетентность), а также систематической работой с семьей больного.

#### Время подключения психообразования

Известный исследователь шизофрении McGorry [44] предположил, что эффективность психообразования тем выше, чем раньше по ходу заболевания подключается данное вмешательство. Ряд работ был посвящен проверке этой гипотезы. В проводившихся ранее исследованиях не учитывалось то обстоятельство, что у ряда больных опоздание с началом психосоциальных вмешательств совпадает с задержкой в плане медикаментозной терапии. Взаимосвязь и влияние этих двух факторов было принято во внимание и разведено [19]. Показано, что запоздалое начало психосоциаль-

ных мероприятий ухудшает последующую негативную симптоматику пациентов независимо от времени начала фармакотерапии (которое, в свою очередь, оказывает еще более сильное влияние). В соответствии с предположением McGorry [44], шел поиск линейной связи между переменными. Группа Buchkremer [17], однако, сравнила выборки больных-хроников, начавших психообразование до 5-го года заболевания (1-я группа), между 5-м и 8-м годами (2-я группа) и начавших еще позднее (3-я группа). По сравнению с контрольной группой, статистически значимая эффективность психообразования была обнаружена лишь в группе пациентов, начавших заниматься по программе психообразования между 5-м и 8-м годами. Утверждается, что различия между пациентами разных выборок не могут объясняться сугубо биологическими причинами, и наблюдаемый результат должен интерпретироваться в психологическом ключе. Так, пациенты 1-й группы могли отрицать наличие заболевания и не иметь достаточной мотивации к психосоциальной терапии. С другой стороны, психологический опыт болезни у пациентов с длительной историей мог способствовать развитию и закреплению у них «выученной беспомощности» и ригидных, догматичных представлений о болезни, с трудом поддающихся коррекции [25].

#### Психообразование: влияние культуры

Эффективность психосоциальных мероприятий может зависеть от этнической, культурной и языковой среды, в которую погружен пациент. Практически все вышеописанные результаты были получены в городских популяциях США, Великобритании, Германии и стран северной Европы. Исследователь Вае и соавт. [11] сравнил результаты работы по программе психообразования в среде белых больных шизофренией (108 чел.), чернокожих (81 чел.) и мексиканцев (37 чел.). Все обнаруженные тенденции одинаково прослеживались во всех группах, однако темп улучшения социальных показателей у чернокожих пациентов оказался медленнее, чем у белых. В другом исследовании [51] интенсивная групповая работа с семьями больных, включавшая психообразование и когнитивный тренинг, сравнивалась с работой групп, в которых давалась только поддержка. В группы входили пациенты мексиканского происхождения старше среднего возраста (в среднем 49 лет) с длительной историей заболевания (в среднем 18 лет). Спустя 18 месяцев больные основной группы более строго придерживались рекомендаций касательно медикаментозного режима и демонстрировали меньшую выраженность психотических симптомов, чем больные, получавшие лишь поддержку. Различий в плане общей оценки поведения, социальных навыков и качества жизни выявлено не было.

Zheng и David [69] сравнили две идентичные группы больных психиатрической клиники Пекина, родственники одной из которых проходили

3-месячный курс психообразования. Спустя 9 месяцев в экспериментальной группе обнаруживался более высокий уровень знаний о болезни и меньшая выраженность позитивных симптомов, хотя процент рецидивов в обеих группах был практически одинаков. Негативный результат, не укладывающийся в общую оптимистическую картину, был получен в исследовании франкоязычной популяции Швейцарии [67]. Интенсивное психосоциальное вмешательство, включающее психообразование и когнитивную терапию, проводимую индивидуально и в группах, не принесло положительных результатов ни в отношении числа и длительности повторных госпитализаций, ни в отношении частоты суицидальных попыток. В отличие от большинства других исследований, пациенты проходили лечение не в специализированных университетских клиниках, а в стандартных поликлинических условиях.

### Заключение

Психообразование действительно способствует клиническому улучшению, что выражается в снижении числа рецидивов и госпитализаций, а также в повышении уровня социального функционирования пациента. Вместе с тем, необходимы более выверенные по дизайну, более четко проведенные и изложенные рандомизированные исследования, демонстрирующие эффективность психообразования.

Наиболее перспективны работы, комбинирующие психообразование с другими психосоциальными вмешательствами. Чем сложнее метод психосоциального обучения, чем дальше отстоит он

от «чистого» тренинга или от «чисто» просветительской работы, чем больше терапевтических компонентов он включает, тем больше количество переменных, требующих контроля в экспериментальном исследовании, и тем труднее, следовательно, доказать его действенность. Это отражает известное противоречие между внешней и внутренней валидностью клинического эксперимента — повышение внешней валидности (клинической релевантности) экспериментальных данных выше какого-то определенного уровня достигается только за счет снижения внутренней валидности (строгости контроля), и наоборот.

В тех же случаях, когда удается объективно проверить результаты такого рода комбинированных и менее стандартизированных (другими словами, более гибко приспособляемых к конкретному больному) психосоциальных программ, эти результаты часто оказываются лучше, чем у простых и легко поддающихся оценке методов [29, 43, 51, 53, 62].

Методы психосоциальной терапии и реабилитации, первоначально стоящие как бы на разных полюсах (направленные на улучшение отдельных когнитивных функций и «широкоформатное» воздействие при психообразовании), обнаруживают тенденцию к конвергенции, проявляющуюся, например, в обращении к целостным когнитивным блокам, в одних случаях, или, в других случаях — в выделении конкретных целей психообразовательных программ (например, комплайенс). Тот факт, что психообразовательные вмешательства коротки и недороги — делает их привлекательными в плане внедрения в широкую клиническую сеть.

### Литература

1. Бурыгина Л.А. (Burygina L.A.). Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями (рецидивами): диссертация ... кандидата медицинских наук. — Москва. — 2013.
2. Головина А.Г., Кравченко Н.Е. (Golovina A.G., Kravchenko N.E.). Психообразование как составляющая амбулаторной терапии подростков с психическими расстройствами. Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания. Материалы Всероссийского конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 9-11 июня 2016 г. [Электронное издание]: под общей ред. Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. — СПб.: Альта Астра. — 2016. — С. 231-232.
3. Гурович И.Я., Семенова Н.Д. (Gurovich I.Ya., Semanova N.D.). Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации шизофрении: Современные тенденции // Социальная и клиническая психиатрия. — 2007. — Т. 17. — № 4. — С. 78-86.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. (Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Storozhakova Ya.A.). Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М. — 2004. — 491 с.
5. Семенова Н.Д., Сальникова Л.И. (Semanova N.D., Sal'nikova L.I.). Проблема образования психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. — 1998. — Т. 8. — № 4. — С. 30-39.
6. Шлафер А. М. (Shlafer A. M.). Метод комплаенс-терапии в системе лечения больных шизофренией: диссертация ... кандидата медицинских наук. — Москва. — 2012.
7. Ястребова В.В., Солохина Т.А., Митихин В.Г., Алиева Л.М., Машошин А.И. (Yastrebova V.V., Solokhina T.A., Mitikhin V.G., Alieva L.M., Mashoshin A.I.). Приверженность лечению больных шизофренией и разработка мер по ее повышению. Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания. Материалы Всероссийского конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 9-11 июня 2016 г. [Электронное издание]: под общей ред. Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. — СПб.: Альта Астра. — 2016. — С. 214-218.

8. Acosta, F., Bosch, E., Sarmiento, G., Juanes, N., Caballero-Hidalgo, A. and Mayans, T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. — *Schizophr Res.* — 2009. — Vol. 107. — P. 213–217.
9. Ascher-Svanum H. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care // *The Journal of clinical psychiatry.* — 2006. — Vol. 67. — №. 3. — P. 453–460.
10. Atkinson J.M., Coia D.A., Gilmour W.H., Harper J.P. The impact of education groups for people with schizophrenia on social functioning and quality of life // *Br. J. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 168. — P. 199–204.
11. Bae S.-W., Brekke J.S., Bola J.R. Ethnicity and treatment outcome variation in schizophrenia // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 2004. — Vol. 192. — P. 623–628.
12. Bauml J., Kissling W., Pitschel-Walz G. Psychoedukative Gruppen für schizophrene Patienten: Einfluss auf Wissensstand und Compliance // *Nervenheilkunde.* — 1996. — Vol. 15. — P. 145–150.
13. Bechdolf A., Knost B., Kuntermann C. et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2004. — Vol. 110. — P. 21–28.
14. Beck E. M. et al. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication // *Schizophrenia research.* — 2011. — T. 132. — № 1. — P. 42–49.
15. Berhe T., Puschner B., Kilian R., Becker T. «Home treatment» für psychische Erkrankungen // *Der Nervenarzt.* — 2005. — Vol. 76. — P. 822–831.
16. Brekke J., Long J. Community-based psychosocial rehabilitation and prospective changes in functional, clinical and subjective experience variables in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 2000. — Vol. 26, N 3. — P. 667–680.
17. Buchkremer G., Klingberg S., Holle R. et al. Psychoeducational psychotherapy for schizophrenic patients and their key relatives or caregivers: Results of a two-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1997. — Vol. 96. — P. 483–491.
18. Colom F. et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission // *Archives of General Psychiatry.* — 2003. — T. 60. — №. 4. — P. 402–407.
19. de Haan L., Linszen D.H., Lenior M.E. et al. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: Delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication // *Schizophr. Bull.* — 2003. — Vol. 29. — P. 341–348.
20. Dixon L.B., Lehman A.F. Family interventions for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1995. — Vol. 21. — P. 631–643.
21. Dixon L., McFarlane WR, Lefley H, et al: Evidence-based practices for services to families of people with psychiatric disabilities // *Psychiatric Services.* — 2001. — 52. — P. 903–910.
22. Drury V., Birchwood M., Cochrane R., Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I. Impact on psychotic symptoms // *Br. J. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 169. — P. 593–601.
23. Drury V., Birchwood M., Cochrane R., Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. II. Impact on recovery time // *Br. J. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 169. — P. 602–607.
24. Falloon I.R.H., Boyd J.L., McGill C.W. Family care of schizophrenia. — New York: Guilford Press. — 1984. — 307 p.
25. Feldmann R., Hornung W.P., Prein B. et al. Timing of psychoeducational psychotherapeutic interventions in schizophrenic patients // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2002. — 252 p.
26. Fiszdon J.M., McClough J.F., Silverstein S.M. et al. Learning potential as a predictor of readiness for psychosocial rehabilitation in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* — 2006. — Vol. 143. — P. 159–166.
27. Goldstein M.J., Rodnick E.H., Evans J.R. et al. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1978. — Vol. 35. — P. 1169–1177.
28. Goulet J., Lalonde P., Lavoie G., Jodoin F. Effets d'une éducation au traitement neuroleptique chez de jeunes psychotiques // *Revue Canadienne de Psychiatrie.* — 1993. — Vol. 38. — P. 571–573.
29. Herz M.I., Lamberti J.S., Mintz J. et al. A program for relapse prevention in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57. — P. 277–283.
30. Higashi K. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review // *Therapeutic advances in psychopharmacology.* — 2013. — T. 3. — № 4. — P. 200–218.
31. Higgins S.T., Silverman K., Heil S.H. (ed.). Contingency management in substance abuse treatment. — Guilford Press. — 2008. — 286 p.
32. Hofer A., Baumgartner S., Bodner T. et al. Patient outcomes in schizophrenia II: The impact of cognition // *Eur. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 20. — P. 395–402.
33. Hogarty G.E., Anderson C.M., Reiss D.J. et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. I. One-year effects of a controlled study in relapse and expressed emotion // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1985. — Vol. 43. — P. 633–642.
34. Hogarty G.E., Anderson C.M., Reiss D.J. et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 48. — P. 340–347.
35. Hogarty G.E., McEvoy J.P., Munez M. et al. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1988. — Vol. 45. — P. 797–805.

36. Jeppesen P., Petersen L., Thorup A. et al. Integrated treatment of first-episode psychosis: effect of treatment on family burden: OPUS trial // *Br. J. Psychiatry*. — 2005. — Suppl. 48. — P. 85–90.
37. Kavanagh D.J. Recent developments in expressed emotion and schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. — 1992. — Vol. 160. — P. 601–620.
38. Kilian R., Lindenbach I., Angermeyer MC. «(...) manchmal zweifle ich an mir, wenn es mir nicht gut geht» Die Wirkung eines ambulanten psychoedukativen Gruppenprogramms aus der subjektiven Perspektive von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen // *Psychiatrische Praxis*. — 2001. — Vol. 28. — P. 168–173.
39. Lobban F., Barrowclough C., Jones S. The impact of beliefs about mental health problems and coping on outcome in schizophrenia // *Psychol. Med.* — 2004. — Vol. 34. — P. 1165–1176.
40. Lussier J. P. et al. A meta-analysis of voucher-based reinforcement therapy for substance use disorders // *Addiction*. — 2006. — T. 101. — №. 2. — P. 192–203.
41. Macpherson R., Jerrom B., Hughes A. A controlled study of education about drug treatment in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 168. — P. 709–717.
42. McFarlane W.R., Link B., Dushay R. et al. Psychoeducational multiple family groups: Four-year relapse outcome in schizophrenia // *Family Processes*. — 1995. — Vol. 34. — P. 127–144.
43. McFarlane W.R., Luckens E., Dushay R. et al. Multiple family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 52. — P. 679–687.
44. McGorry P.D. Psychoeducation in first-episode psychosis: A therapeutic process // *Psychiatry*. — 1995. — Vol. 58. — P. 313–328.
45. Medalia A., Aluma M., Tryon W., Merriam A.E. Effectiveness of attention training in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1998. — Vol. 24. — P. 147–152.
46. Merinder L.B., Viuff A.G., Laugesen H. et al. Patient and relative education in community psychiatry: A randomized controlled trial regarding its effectiveness // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. — 1999. — Vol. 34. — P. 287–294.
47. Miller J, Rollnick S: *Motivational Interviewing: Preparing People for Change*. New York, Guilford. — 2002. — 178 p.
48. Naber D., Moritz S., Lambert M. et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs // *Schizophr. Res.* — 2001. — Vol. 50. — P. 79–88.
49. North C.S., Pollio D.E., Sachar B. et al. The family as caregiver: A group psychoeducation model for schizophrenia // *Am. J. Orthopsychiatry*. — 1998. — Vol. 68. — P. 39–46.
50. Olfson M. et al. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia // *Psychiatric Services*. — 2000. — V. 51. — №. 2. — P. 216–222.
51. Patterson T.L., Bucardo J., McKibbin C.L. et al. Development and pilot testing of a new psychosocial intervention for older latinos with chronic psychosis // *Schizophr. Bull.* — 2005. — Vol. 31. — P. 922–930.
52. Pekkala E., Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2004. — P. 4.
53. Pitschel-Walz G., Boerner R., Mayer C. et al. Effects of psychoeducational groups for schizophrenic patients and their relatives on knowledge, compliance and relapse // *Pharmacopsychiatry*. — 1995. — Vol. 28. — P. 204.
54. Pitschel-Walz G. et al. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia: a meta-analysis // *Focus*. — 2015.
55. Razali M.S., Yahua H. Compliance with treatment in schizophrenia: A drug intervention program in a developing country // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1995. — Vol. 91. — №. 5. — P. 331–335.
56. Razali M.S., Yahua H. Health education and drug counseling in schizophrenia // *Int. Med. J.* — 1995. — Vol. 4. — P. 187–189.
57. Schooler N.R., Keith S.J., Severe J.B. et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 54. — P. 453–463.
58. Sherman M. D. et al. A new engagement strategy in a VA-based family psychoeducation program // *Psychiatric Services*. — 2015.
59. Smith J., Birchwood M.J. Specific and non-specific effects of educational intervention with families living with schizophrenic relatives // *Br. J. Psychiatry*. — 1987. — Vol. 150. — P. 645–652.
60. Solomon P., Draine J., Mannion E. et al. Impact of brief family psychoeducation on self-efficacy // *Schizophr. Bull.* — 1996. — Vol. 22. — P. 41–50.
61. Tarrier N., Kinney C., McCarthy E. et al. Two-year follow-up of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling in the treatment of persistent symptoms in chronic schizophrenia // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 2000. — Vol. 68. — P. 917–922.
62. Thorup A., Petersen L., Jeppesen P. et al. Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis—results from the Danish OPUS trial // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 79. — P. 95–105.
63. Twamley E.W., Jeste D.V., Bellack A.S. A review of cognitive training in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 2003. — Vol. 29. — P. 359–382.
64. Vickar G. M. et al. A randomized controlled trial of a private-sector inpatient-initiated psychoeducation program for schizophrenia // *Psychiatric services*. — 2015. — P.117–120.
65. Weiden P. J., Mackell J. A., McDonnell D. D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophrenia research*. — 2004. — T. 66. — №. 1. — P. 51–57.
66. Westermeyer J. Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course // *American Journal on Addictions*. — 2006. — T. 15. — №. 5. — P.345–355.
67. Zanello A., Merlo M. Le programme de rehabilitation cognitive et comportementale IPT (Integrated Psychological Treatment) dans un contexte psychiatrique ambulatoire // *Sante Mentale au Quebec*. — 2004. — Vol. 29. — P. 175–200.

68. Zastovny T.R., Lehnat A.F., Cole R.E., Kane C. *Family management of schizophrenia: A comparison of behavioral and supportive family treatment // Psychiatric Quarterly.* — 1992. — T. 63. — № 2. — P. 159-186.
69. Zheng L., David A. *Family education for people with schizophrenia in Beijing, China // Br. J. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 187. — P. 339-345.
70. Zygmunt A., Olfson M., Boyer C.A., Mechanic D. *Interventions to improve medication adherence in schizophrenia // Am. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159. — P.1653-1664.

#### Сведения об авторах

**Семенова Наталья Дмитриевна** — кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник Московского НИИ психиатрии филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: niyami2020@gmail.com

**Кузьменко Анастасия Юрьевна** — заведующая отделением интенсивного оказания психиатрической помощи филиала 4 (ПНД 15) ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 3 им. В.А. Гиляровского» ДЗМ. E-mail: pkb3-f4@zdrav.mos.ru

**Костюк Георгий Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 3 им. В.А. Гиляровского» ДЗМ, главный психиатр департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: pb3@zdrav.mos.ru

## Дискуссионные положения DSM-V и новые формы организации психиатрической помощи больным с эндогенными психическими расстройствами

Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г.  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический  
институт им. В. М. Бехтерева»

**Резюме.** Диагностика шизофрении на ранних этапах развития заболевания представляет значительные трудности, в связи с чем авторы статьи высказывают свой взгляд на рубрику «Синдром ослабленного психоза» (Attenuated Psychosis Syndrome), включенную в DSM-V, которая остается наиболее дискуссионной, и предлагают уделить большее внимание продромальным проявлениям шизофрении, рассматриваемых в ряде научных публикациях в рамках синдрома риска психоза.

Однако существующая фрагментация в деятельности медицинских учреждений в оказании психиатрической помощи затрудняет своевременное проведение необходимых диагностических и терапевтических мероприятий на ранних этапах психических расстройств, что делает целесообразным создание новых форм психиатрической помощи. Одной из них мог бы стать комплекс «круглосуточный стационар (с открытыми дверями) — дневной стационар», который, в свою очередь, может существовать в рамках модели Центра психического здоровья, функционирующего в структуре СПбНИПНИ им. В.М.Бехтерева, куда бы могли обращаться пациенты еще на этапе предболезни, наблюдаясь в дальнейшем, в случае необходимости, и на других этапах развития психического расстройства.

Именно такая форма организации психиатрического учреждения будет способствовать уточнению критериев стадийности расстройств шизофренического спектра, включая и рубрику DSM-V «Синдром ослабленного психоза (Attenuated Psychosis Syndrome)», поскольку позволяет организовать курацию больного одним врачом на различных этапах заболевания, что позволяет избежать различной оценки состояния при наблюдении пациента врачами разных психиатрических учреждений.

**Ключевые слова:** комплекс «круглосуточный стационар (с открытыми дверями) — дневной стационар», аттенуированные психотические состояния (синдром ослабленного психоза), продромальные проявления шизофрении, синдрома риска психоза.

### Debatable positions of DSM-V and new forms of the organization of the psychiatric help for patients with endogenic mental disorders

Kotsiubinsky A.P., Butoma B. G.  
The Saint-Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** Diagnostics of schizophrenia at early stages represents significant difficulties. In this connection authors of the article express their opinion about diagnostic section «Attenuated Psychosis Syndrome» including in DSM V, which is remaining to be most debatable and suggest to pay greater attention prodromal symptoms of schizophrenia which in a number of scientific publications are considered within the limits of a psychosis risk syndrome

However the existing fragmentation in activity of medical institutions in rendering the psychiatric help complicates duly carrying out of necessary diagnostic and therapeutic actions at early phase of mental disorders that demands a creation of new forms of the psychiatric help. One of them could become a complex «a round-the-clock hospital (with the open doors) — a day time hospital» which, in turn, can exist within the limits of the Mental Health Center functioning in structure of V. M. Bekhterev Psychoneurological Institute, where patients at a stage of preillness could address, being observed in the further, in case of need, and at the other stages of mental disorders.

Such form of the organization of psychiatric unit will promote specification of criteria for different stage of schizophrenia spectrum disorders including Attenuated Psychosis Syndrome of DSM-V as allows to organize patient's treatment process by one doctor at various stages of disease, that allows to avoid a various estimation of a condition at supervision of the patient by doctors of different psychiatric units.

**Key words:** a complex «a round-the-clock hospital (with the open doors) — a day time hospital, attenuated psychotic states, prodromal symptoms of schizophrenia, psychosis-risk syndrome.

В рамках предстоящего введения в клиническую практику DSM-V одним из наиболее дискуссионных является вопрос о так называемых **аттенуированных психотических состояниях (Attenuated Psychotic States)** [11]. Если ди-

агностика острого психоза у специалистов, как правило, не вызывает трудностей, то диагностика шизофрении на ранних этапах представляет значительные трудности [9]. Трудности диагностики на начальных этапах связано с тем, что нача-

ло шизофренического психоза не совпадает с первой госпитализацией и даже с появлением первых симптомов, которым предшествует продромальный период, на что указывал ещё В. А. Гиляровский [2]. Принято считать, что одно из первых описаний продрома шизофрении было дано W. Maer-Gross [16]. С уверенностью о продроме можно судить только ретроспективно после появления полной клинической картины заболевания.

В проспективных исследованиях, когда не ясно, действительно ли у человека с некоторыми психопатологическими особенностями в последующем разовьётся психоз, используются термины «синдром риска первого психоза», «состояние риска развития психоза», что в англоязычной литературе обозначается терминами «At-risk Mental State (ARMS)», «Ultra-risk Mental State (URMS)», «Clinical High Risk State (CHRS)». Клинические проявления стадийной модели шизофрении по P. D. McGorry et al. [18] подробно описаны в статье О. А. Скугаревского и М. М. Скугаревской [8]. Однако известно, что состояния риска развития психоза могут в дальнейшем трансформироваться не только в шизофрению, но также и в другие психозы (аффективные, ассоциированные с применением психоактивных веществ) [8], что предполагает дальнейшее изучение этого вопроса.

В рамках рассматриваемой темы следует уделить большее внимание продромальным проявлениям шизофрении, которые, как это показано в обзорной публикации Н.А.Мазаевой [6], рассматриваются в рамках синдрома риска психоза [17]. Не случайно Немецкое общество по исследованию шизофрении (German Research Network on Schizophrenia) детально рассматривает этот вопрос в предложенной им **постадийной модели клинического риска шизофрении**, в рамках которой смена клинических стадий предполагает синдромальную последовательность развития ПЭП (первого эпизода психоза) [15, 32]:

**1. Неспецифические продромальные симптомы**, которые невозможно отграничить от нарушений настроения, социального взаимодействия, активности и концентрации внимания в рамках аффективных расстройств [14].

**2. Предиктивные базисные симптомы**, впервые операционализированные в шкале BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms — Боннской шкале базисных симптомов) и представляющие собой особые совокупности когнитивно-перцептивных феноменов, отражающие текущий статус больного и в настоящее время широко используемые в международных исследованиях для раннего распознавания симптомов шизофрении [20; 28; 29; 33]. Позднее путем дименсионального анализа были разработаны более короткие версии этой шкалы для взрослых и детей (Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version — SPI-A и Child and Youth version — SPI-CY) [31], что сделало возможным определение выраженности базисных симптомов (на основании наибольшей частоты их возникновения в последние 3 мес.). Инструмент по оценке предрасполо-

женности к шизофрении (SPI-A) имеется и в русскоязычной версии [3].

Использование этих шкал в ретроспективном ABC-исследовании (Age-Beginning-Course) [13] и проспективном GER- исследовании раннего распознавания шизофрении с катamnестическим периодом около 10 лет [14] позволило выделить два, частично перекрывающихся, критерия риска развития психотических форм шизофрении [15,30]:

А) Критерий COPER (Cognitive-Perceptive Basis Symptoms), состоящий из 10 пунктов: перекрывание мыслей, персеверация мыслей, скачка мыслей, шперрунги (остановка /обрывы мыслей), снижение способности различать мысли и ощущения, фантазии и настоящие воспоминания, нестойкие идеи отношения, дереализация, нарушения зрительного восприятия (кроме гиперчувствительности к свету и нечеткого зрения), нарушение восприятия звуков (кроме гиперчувствительности к звукам/шумам).

Б) Критерий COGDIS (Cognitive Disturbances), состоящий из 9 пунктов: неспособность распределять внимание, перекрывание мыслей, скачка мыслей, шперрунги (остановки мыслей), нарушение рецептивной речи, нестойкие идеи отношения, нарушение абстрактного мышления, отвлечение внимания на детали, попадающие в поле зрения.

Наряду с этим, как отмечает А.Б.Смулевич [10], в качестве одного из ранних продромальных проявлений шизофрении могут выступать формирующиеся патохарактерологические расстройства.

Для определения прогностически значимых непсихотических (инициальных) психопатологических проявлений разработаны симптоматические шкалы CAARMS [35], SIPS, SOPS, COPS [17,19].

**3. Критерии очень высокого риска (Ultra-High Risk Criteria)** психотической шизофрении представляют собой сочетание невыраженных позитивных симптомов (бред, галлюцинации, формальные расстройства мышления), нескольких предиктивных базисных симптомов и краткие ограниченные неустойчивые психотические (переходные) симптомы, которые всегда включают генетический риск и соотносятся с функциональными отклонениями (снижение общего балла по шкале GAF минимум на 30 пунктов в течение минимум 1 месяца) [26]. При этом в качестве наиболее прогностически валидных выступает сочетание невыраженных позитивных расстройств с аномалиями субъективного восприятия (в особенности — с растерянностью/замешательством и расстройством самосознания «Я»).

Подтверждением «промежуточного» положения такого рода расстройств «субъективного восприятия» являются результаты Копенгагского 5-летнего катamnестического исследования 155 пациентов моложе 40 лет, в процессе которого в качестве одной из предполагаемых основных прогностических характеристик инициального периода изучались нарушения самовосприятия (Self-Disturbances — SD) [22; 23].

Аномалии SD (субъективного восприятия) на основании дименсионального подхода были сгруппированы в 3 кластера:

1) растерянность/замешательство (чувство отсутствия «включенности» в окружающий мир, отсутствие спонтанности «ухватывания/улавливания» здравого смысла, замешательство, отчуждение, то есть — преимущественно когнитивные расстройства);

2) расстройства самосознания «я» (аномалии пререфлексивного самосознания, осознания себя в качестве субъекта восприятия, то есть — преимущественно деперсонализационные расстройства);

3) сенсорные расстройства (различные непсихотические перцептивные аберрации, в основном визуально-акустические).

При катamnестическом обследовании через 5 лет логистический регрессивный анализ выявил, что предикторами последующей трансформации непсихотических расстройств в расстройства психотической шизофрении являются большое количество баллов по шкалам растерянность / замешательство и расстройство самосознания «Я». Пол, возраст и количество баллов по PANSS не являлись предикторами трансформации инициальной психопатологической симптоматики в шизофренические расстройства.

Полученные результаты согласуются с данными других количественных [14; 24; 27] и качественно-количественных исследований [20; 21; 25; 34].

Как представляется, речь при «критериях высокого риска» идет уже не о преморбидных, а постпреморбидных проявлениях заболевания, то есть о психопатологических феноменах в рамках развившегося шизотипического расстройства (малопрогредиентной шизофрении) или непсихотического этапа психотической шизофрении, точная дифференциация чего становится ясным при последующей динамике состояния этих индивидуумов. Иными словами, речь идет уже не о «высоком риске развития заболевания», а непосредственно о морбидных проявлениях развившегося психического расстройства.

**4. «Цветущая» (full-blown) фаза развития симптоматики шизофренического спектра, характеризующая превалированием психотических симптомов.**

Как отмечалось выше, в пятую версию диагностической статистической классификации психических и поведенческих расстройств (DSM-V), принятую в мае 2013 г., в раздел 3

(«Требует дальнейшего изучения») включен новый диагноз — «Синдром ослабленного психоза» (Attenuated Psychosis Syndrome). «Синдром ослабленного психоза» представляет собой состояние высокого клинического риска развития психоза и характеризуется наличием «ослабленных» по своей выраженности психотических симптомов. Следует отметить, что разработанные критерии этого синдрома фактически включают в себя проявления затяжного продрома психического расстройства и психопатологической симптоматики непсихотического этапа психотической шизофрении) и основаны на проспективных наблюдениях большой когорты подростков и молодых людей, у которых за несколько лет до психотической манифестации заболевания наблюдались различные субпсихотические симптомы и проблемы с адаптацией в школе или дома [12; 28].

В связи с отмеченной выше стадийностью развития расстройств шизофренического спектра «представляется актуальным продолжать исследования в направлении установления ... индивидуализации оценки риска путем стратификации, выделения и включения субпсихотических состояний в диагностические системы» [7].

Однако, фрагментация в деятельности медицинских учреждений на разных этапах оказания психиатрической помощи [5] затрудняет проведение необходимых диагностических и терапевтических мероприятий в рамках рассматриваемой нозологии, что требует создания новых форм психиатрической помощи. Одной из них мог бы стать комплекс «круглосуточный стационар (с открытыми дверями) — дневной стационар» [4], который, в свою очередь, может существовать в рамках Центра психического здоровья, функционирующего в структуре СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева, куда бы могли обращаться пациенты еще на этапе предболезни [1; 8], наблюдаясь в дальнейшем, в случае необходимости, и на других этапах развития психического расстройства.

На наш взгляд, именно такая форма организации психиатрического учреждения будет способствовать уточнению критериев стадийности расстройств шизофренического спектра [7], включая и рубрику DSM- V «Синдром ослабленного психоза (Attenuated Psychosis Syndrome)», поскольку позволяет организовать курацию больного одним врачом на различных этапах заболевания, что позволяет избежать различной оценки состояния при наблюдении пациента врачами разных психиатрических учреждений.

#### Литература

1. Аутохтонные непсихотические расстройства / под ред. А. П. Коцюбинского. — СПб. — СпецЛит. — 2015. — 495 с.
2. Гиляровский В. А. Психиатрия / Руководство для врачей и студентов. — Л.: Биомедгиз. — 1935. — 750 с.
3. Инструмент по оценке предрасположенности к шизофрении (SPI-A). Взрослая версия (SPI-A) / Ф. Шультце-Лютер и др.: пер. М. Скугаревская, А. Элисон // ISBN E-book: 9788895930572.
4. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г. Стационарное отделение (с открытыми дверями) и дневной стационар как новая организационная форма в современной концепции реабилитации психически больных // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии. Выпуск III / Под.

- ред. О. В. Лиманкина, С. М. Бабина. — Спб.: Изд-во «Таро». — 2016. — С.132-140.
5. Лиманкин О. В., Спикина А. А., Парфенов Ю. А., Отмахов А. П. Оценка эффективности ведения больных параноидной шизофренией в стационарном и амбулаторном звене // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т.26. — № 1. — С. 32-37.
  6. Мазаева Н. А. Ранние превентивные вмешательства при эндогенных болезнях: реальность и перспективы // Психиатрия и психофармакотерапия. Журн. им. П. Б. Ганнушкина. — 2010. — Т. 12. — Вып. 5. — С. 720-726.
  7. Медведев В. Э. Диагностика латентного течения и первого эпизода шизофрении (обзор зарубежной литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. Журн. им. П. Б. Ганнушкина. — 2012. — Т. 14. — Вып. 6. — С. 65-69.
  8. Семичев С. Б. Предположенные психические расстройства — Л.: Медицина. — 1987. — 1987. — 132.
  9. Скугаревский О. А., Скугаревская М. М. Возможности ранней диагностики и профилактики психозов // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. — 2015. — Т. 11. — №2. — С.10-24.
  10. Смулевич А. Б. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2012. — 331 с.
  11. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association. — 2013. — 970 p.
  12. Cannon T. D., Cadenhead K., Cornblatt B. [et al.]. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America // Arch. Gen. Psychiat. — 2008. — Vol. 65. — N.1. — P. 28-37.
  13. Häfner H., Maurer K., Luffler W. [et al.]. The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results // Soc. Psychiat. Epid. — 1998 — Vol.33. — N. 8. — P. 380-386.
  14. Klosterkötter J., Hellmich M., Steinmeyer E. M. [et al.]. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase // Arch. Gen. Psychiat. — 2001. — Vol. 58. — N.2. — P. 158- 164.
  15. Klosterkötter J., Schultze-Lutter F., Bechdolf A., Ruhrmann S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? // World Psychiat. — 2011. — Vol. 10. N. 3 (Oct). — P. 165-174.
  16. Mayer-Gross W. Die Klinik der Schizophrenie. Verlauf und Ausgang // Handbuch der Geisteskrankheiten / Hrsg. O. Bumke — Bd. 9. — Spez. Teil V. Die Schizophrenie. — Berlin: Springer, 1932. — P. 293- 578.
  17. McGlashan T. H., Walsh B., Wood S. The Psychosis-Risk Syndrom: Handbook for Diagnostic and Follow-up. — Oxford University Press, USA. — 2010. — 234 p.
  18. McGorry P. D., Hickie I. B., Yung A. R. [et al.]. Clinical staging of psychotic disorders: A heuristic framework for choosing earlier. Safer and more effective intervention // Aust. N.Z. Journ. Psychiat. — 2006. — Vol. 40. — P.616-622.
  19. Miller T. J., McGlashan T. H., Rosen J. L. [et al.]. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity // Amer. Journ. Psychiat. — 2002. — Vol. 159. — N. 5. — P. 863-865.
  20. Moller P., Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic dimension of experience and behaviour // Schizophr. Bull. — 2000. — Vol. 26. — N. 1. — P. 217. — 232.
  21. Nordentoft M., Thorup A., Petersen L. [et al.]. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard // Schizophr. Res. — 2006. — Vol. 83. — N. 1. — P. 29-40.
  22. Pamas J. Genetics and psychopathology of spectrum phenotypes // Acta Psychiat. Scand. — 2000. — Vol. 101. — P. 413-415.23.
  23. Pamas J, Bovet P., Zahavi D. Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications // World Psychiat. — 2002. — Vol. 101. — P.413 -415
  24. Pamas J., Handest P., Saebye D. [et al.]. Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness // Acta Psychiat. Scand. — 2003. — Vol. 108. — P. 126-133.
  25. Pamas J., Raballo A., Handest P. [et al.]. Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study// World Psychiat. — 2011. — Vol. 10. — N. 3. — P.2040-2044.
  26. Phillips L. J., Yung A. R., McGorry P. D. Identification of young people at risk of psychosis: validation of personal assessment and crisis evaluation clinic intake criteria // Aust. N. Z. Journ. Psychiat. — 2000. — Vol. 34. — Suppl. S. 164-169.
  27. Raballo A., Saebye D., Pamas J. Looking at the schizophrenia spectrum through the prism of self-disorders: an empirical study// Schizophr. Bull. — 2011. — Vol. 37. — N. 2. — P. 344-351.
  28. Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Salokangas R. K. [et al.]. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective prediction study // Arch. Gen. Psychiat. — 2010. — Vol.67. — N. 3. — P.241-251.
  29. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic. // Schizophr. Bull. — 2009. — Vol. 35. — N. 1. — P. 5- 8.
  30. Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Klosterkötter J. Can schizophrenia be predicted phenomenologically // Evolving psychosis. Different stages, different treatment / Eds. J. O. Johannessen, B. Martindale, J. Cullberg, London: Routledge, 2006. — P. 104-123.
  31. Schultze-Lutter F., Steinmeyer E. M., Ruhrmann S. [et al.]. The dimensional structure of self-reported «prodromal» disturbances in schizophrenia // Clin. Neuropsychiat. — 2008. — Vol. 5. — P.140-150.
  32. Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Bening J. [et al.]. Basic symptoms and ultra high risk criteria:

- symptom development in the initial prodromal state // Schizophr. Bull.* — 2010. — Vol. 36. — N. 1. — P. 182-191.
33. Simon A. E., Dvorsky D. N., Boesch J. [et al.]. *Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches // Schizophr. Res.* — 2006. — Vol. 81. — N. 1. — P. 83-90.
34. Woods S. W., Addington J., Cadenhead K. S. [et al.]. *Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study // Schizophr. Bull.* — 2009. — Vol. 35. № 5 — 894-908.
35. Yung A., R., Yuen H. P., McGorry P. D. [et al.]. *Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states // Aust. N. Z. Journ. Psychiat.* — 2005. — Vol. 39. — N. 11-12. — P. 964-971.

### Transliteration

1. *Autochthonous nonpsychotic disorders / Ed. A. P. Kotsyubinskiy.* — SPb.; SpetsLit, 2015. — 495 p.
2. Gilyarovskiy V.A. *Psychiatry / Handbook for clinicians and medicine students.* — Moscow, Leningrad; Biomedgiz, 1935. — 750 p.
3. *The tool for estimation the predisposition to schizophrenia (SPI-A). The adult version (SPI-A) / F. Shulttse-Ljuter et al. / transl. by M. Skugarevskaya and A. Elison / ISBN E-book: 9788895930572.*
4. Kotsyubinskiy A.P., Butoma B.G. *Stationary unit (with the open doors) and a day time hospital as the new organizational form in the modern concept of rehabilitation mentally ill patients // Psychotherapia i psychosocialnaya rabota. Vipusk. III / pod. red. O. V. Limankina, S. M. Babina.* — SPb.: Isd-vo «Taro», 2016. — S. 132-140
5. Limankin O.V., Spikina A.A., Parfenov Y.A., Otmakhov A.P. *Evaluation of the management effectiveness of patients with paranoid schizophrenia in inpatient and outpatient setting // Socialnay i klinicheskay psihiatrია.* — 2016. — Vol. 26. — № 1. — P. 32-37.
6. Masaeva N.A. *Early preventive interventions in endogenic illnesses: a reality and prospects // Psychiatria i psychopharmacologia. Zurn.i m. P. B. Gannuschkina 2012.* — T.12. — Vip. 5. — S. 720-726.
7. Medvedev V.E. *Diagnostics of latent current and the first episode of schizophrenia (the review of the foreign literature) // Psychiatria i psychopharmacologia. Zurn.im. P. B. Gannuschkina 2012.* — T.14. — Vip. 6. — S.65-66.
8. Semichev S.B. *Preillness psychiatric disorders.* — L.: Meditsina, 1987. — 132s.
9. Skugarevsky O.A., Skugarevskaya M.M. *Possibility of early detection and prevention of psychosis // Vestnik psikiatrii i psikhologii Chuvashii — 2015.* — T. l. 11. — №. 2. — S. 10-25.
10. Smulevich A.B. *Personality disorders. A trajectory in space of a mental and somatic pathology.* — M: Medical news agency, 2012. — 331s.

### Сведения об авторах

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

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

## Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения

Громов С.А., Липатова Л.В., Якунина О.Н.

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

**Резюме.** Цель исследования: научно обосновать возможность постепенного купирования психических расстройств у больных с длительным контролем эпилептических припадков при регрессе эпилептических паттернов на ЭЭГ и симптомов эпилептогенеза. Материалы и методы: исследование проведено на клиническом материале в 239 больных эпилепсией и 120 пациентов с многолетним контролем припадков. Используются методы клинического наблюдения, МРТ, ЭЭГ и 12 экспериментально-психологических методик. Результаты: установлено, что стойкий контроль припадков определяет положительную динамику показателей психической деятельности пациентов. Прекращение припадков определяет положительную динамику показателей психической деятельности пациентов. Степень регресса изменений личности следует учитывать при решении вопросов о сроке отмены лечения антиэпилептическими препаратами и практического выздоровления от эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, изменения личности, непсихотические психические расстройства, эпилептический характер, контроль (ремиссия) эпилептических припадков.

### Non-psychotic mental and cognitive disorders in epileptic patients with persistent seizure control and their dynamics in the treatment process

Gromov S.A., Lipatova L.V., Yakunina O.N.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** Scientific explanation of the gradual relief of mental disorders in patients with prolonged control of seizures in the regression of epileptic patterns on EEG and the symptoms of epileptogenesis. Materials and methods. We studied 239 patients with epilepsy (PE) and 120 patients with long-term control of seizures, used methods of clinical observation, MRI, EEG, and 12 experimental psychological methods. **Results.** It is established that a persistent seizure control determines the positive dynamics of indicators of mental activity of PE. Conclusion. The cessation of seizures determines the positive dynamics of indicators of mental state of PE. The degree of regression of personality changes should be considered in decision making about the withdrawal period treatment of anti-epileptic drugs and practical recovery from epilepsy.

**Key words:** epilepsy, personality changes, non-psychotic mental disorders, epileptic character, control (remission) of epileptic seizures.

Современное медикаментозное противоэпилептическое лечение эпилепсии обусловило получение в последние годы контроля припадков почти у половины больных даже в условиях амбулаторного лечения. Именно у этой категории пациентов стал рассматриваться вопрос о возможности выздоровления от эпилепсии и сроках отмены лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Сложность его решения заключается в том, что в литературе акцент ставится преимущественно на купировании припадков, при этом не учитывают, что при эпилепсии развивается эпилептическая энцефалопатия, для которой кроме припадков и пароксизмальных изменений на ЭЭГ характерным является факт развития изменений личности (F07.02) и непсихотических психических расстройств (F06.822). Поэтому для решения вопроса о выздоровлении от эпилепсии надо получить не только контроль эпилептических припадков, но также добиться регресса психических рас-

стройств и такого важного фактора эпилептогенеза как регресса эпилептических паттернов на ЭЭГ, т.е. решение проблемы о выздоровлении от эпилепсии надо начать с нейрона, который генерирует эпилептические припадки, пароксизмальность на ЭЭГ и изменения личности. Изложенное выше находит подтверждение в современной отечественной и зарубежной литературе [1-5].

Целью настоящего исследования явилось стремление научно обосновать, на основе результатов клинико-психологического пролонгированного исследования пациентов со стойкой многолетней ремиссией припадков (до 10 лет) и эпилепсии, также регрессом пароксизмальной активности на ЭЭГ, возможность постепенного купирования психических расстройств с восстановлением психической деятельности головного мозга у наблюдаемых лиц.

Полученные ранее данные позволили разработать классификацию ремиссий эпилептических припадков и эпилепсии, которая приведена в та-

блице № 1. Из таблицы видно, что «регресс изменений личности» представлен в графе «ремиссии эпилепсии». В этой же графе выделены «ремиссия припадков» и «регресс эпилептиформной активности на ЭЭГ». Разработки по ремиссии припадков и регрессе эпилептических паттернов на ЭЭГ нами уже были приведены и представлены в литературе [3, 4, 6]. В настоящей работе проведен анализ материалов клинико-психологических исследований у пациентов со стойким многолетним контролем припадков, полученным в процессе АЭП.

Многие авторы, (психиатры, психологи, реже неврологи) диагностируют у больных эпилепсией «эпилептический характер», в который включают большое количество отдельных, зачастую полярных, амбивалентно-противоречивых черт. Психиатры предпочитают говорить о «непсихотических психических расстройствах, не достигающих степени парциального или тотального слабоумия». Однако личностные изменения характерные для эпилепсии стали уже даже достоянием классической литературы («эпилепсия Достоевского»). Существует ряд гипотез, объясняющих этиопатогенез этих изменений у больных эпилепсией [7].

Многолетний опыт работы с больными эпилепсией и результаты проведенных с позиции доказательной медицины клинико-психологических исследований убеждают, что изменения личности, в том числе и нарушения когнитивных функций, у этой категории больных являются, наряду с припадками, очень важным клиническим симптомокомплексом.

Правомерно рассмотреть один из главных вопросов, почему при эпилепсии развиваются характерные только для этого заболевания изменения личности (излишняя педантичность, забывчивость, незыблемость выработанных правил и норм порядка, жесткое соблюдение форм ответов «да» и «нет», нетерпимость к критике и т.д.)? Можно предположить, что эпилептизация нейронов, и формирование эпилептической энцефалопатии еще до возникновения припадков, оказывает негативное дезинтегрирующее влияние на деятельность головного мозга. При этом, если еще не

затормаживает умственные способности, то, несомненно, растормаживает, а, может быть, и активизирует чисто инстинктивные процессы, управляемые подкорковыми образованиями головного мозга.

Таким образом, эпилептический характер может формироваться еще до возникновения эпилептических припадков. При обследовании таких пациентов, чаще детей, на ЭЭГ обычно регистрируют спонтанную пароксизмальную активность, т.е. имеет место доклинический эпилептогенез. Развитие эпилептических припадков усугубляет течение болезненного процесса. Наряду с патофизиологическими механизмами, дезинтегрирующими и ослабляющими деятельность головного мозга, включаются и социальные факторы: социально-трудовая и семейная дезадаптация, чувство ущербности и т.д. Несомненно, были правы те авторы, которые отмечали прямую связь развития изменения личности с длительностью заболевания, с локализацией эпилептических очагов, в частности с поражением височной доли [8]. Следует отметить, что в таком случае имеет место наложение сразу двух неблагоприятных факторов: локализационного и временного.

Получение контроля над припадками сложный, трудоемкий и длительный процесс. Последние годы этой проблеме уделяется большое внимание. В монографиях «Ремиссии эпилепсии» и «Контролируемая эпилепсия» мы приводили классификацию ремиссий припадков и заболевания (эпилепсии), и рассматривали критерии возможного выздоровления [3, 6]. К одному из основных критериев, наряду с отсутствием приступов и изменений на ЭЭГ, был отнесен и регресс изменений личности. Поэтому проведение у больных психологического исследования является непременным условием, позволяющим более объективно судить о степени компенсации болезненного процесса. Ремиссию эпилепсии, т.е. заболевания, авторы определяют как полное купирование любых видов клинических пароксизмов, отсутствие характерных для эпилепсии изменений на ЭЭГ и изменений личности. Процесс становления ремиссии припадков при эпилепсии сло-

**Таблица 1. Классификация ремиссий эпилептических припадков и ремиссий эпилепсии (С.А. Громов, 2004)**

Название ремиссии	Вид ремиссии	Клиническая форма ремиссии	Лекарственная зависимость ремиссии
Ремиссии эпилептических припадков	Нестойкая (до 1года)	Ремиссия припадков	На фоне лечения АЭП
	Стойкая (более 1года)		
Ремиссии эпилепсии	Неполная	Купирование всех видов пароксизмов	На фоне лечения или сокращения дозы на 1/3 от суточной.
	Полная	Стойкая ремиссия всех видов припадков. Регресс эпилептиформной активности на ЭЭГ Регресс изменений личности	Постепенная отмена лечения  Без лечения (не менее 1 года)
Практическое выздоровление (снятие диагноза)	Компенсация болезни	Регресс болезни	Отмена

жен и не всегда прямолинеен. Поэтому необходимо уделять большое внимание изучению тех факторов, которые приводят к срыву ремиссии. Перечень этих факторов известен и чаще всего начинается с нарушения режима лечения с уменьшением дозы или прекращения приема медикаментозной терапии, недосыпания, злоупотребления алкоголя и др. Частота срывов ремиссии под влиянием неблагоприятных факторов является показателем неустойчивости процесса выздоровления и требует повышенного контроля над самочувствием пациента. Помимо поиска новых лекарственных средств, большое значение имеет совершенствование всех методов диагностики эпилепсии, так как часто не диагностируются абсансы. Полное и углубленное обследование больных эпилепсией на всех стадиях заболевания предполагает клиническое, биохимическое, электрофизиологическое (ЭЭГ), нейровизуализационное и психологическое исследование. Психологическое исследование является одним из важных составляющих этого комплекса. Данные, полученные с его помощью, раскрывают особенности, отражающие состояние мозговой деятельности пациента и уровень его социально-психологической адаптации.

Имеется ряд работ, посвященных психологическому обследованию пациентов с ремиссией эпилептических припадков [8]. Важность таких исследований несомненна, т.к. уровень восстановления психической деятельности выступает в качестве одного из критериев глубины и качества ремиссии эпилепсии [9, 10, 11]. Степень компенсации патологического процесса обуславливает возможности расширения социально-трудовой адаптации пациентов при решении вопроса о практическом выздоровлении от эпилепсии [12].

Прекращение припадков определяет положительную динамику показателей психической деятельности пациентов, причем, чем больше срок ремиссии, тем стабильнее полученные результаты. При обсуждении сроков, необходимых для восстановления психической деятельности у больных с уменьшением частоты пароксизмов, высказывается мнение, что для компенсаторной перестройки функций коры головного мозга нужно 3-4 года. Прогрессирование заболевания, как правило, приводит к нарушению психической деятельности больных. Существовала точка зрения о том, что эпилептическая активность оказывает положительное воздействие на психические функции, однако она является несостоятельной и научно необоснованной. При ремиссии эпилептических припадков и эпилепсии в целом уровень восстановления психической деятельности характеризует глубину и устойчивость ремиссии, степень компенсации болезненного процесса и возможности социально-трудовой адаптации пациентов [13-15, 19].

Возникает еще один чисто врачебный вопрос: можно ли в процессе лечения остановить или добиться регресса развившихся в процессе формирования болезни непсихотических психических расстройств (F06.822) и изменений личности (F07.02).

Ответить на этот вопрос можно положительно, при одном непереносимом условии — полном контроле не только над припадками, но и над самим эпилептическим процессом, т.е. эпилептизацией нейронов. Ответ на этот вопрос дают результаты проведенных нами клинико-психологических исследований при длительной многолетней ремиссии припадков (более 10 лет).

С.А. Громов, на основании анализа опубликованных ранее гипотез о механизмах развития изменений личности и полученных новых данных, предложил эволюционно-патогенетическую гипотезу патогенеза развития «изменений личности по эпилептическому типу» у больных эпилепсией [4]. В адаптированном варианте её можно представить следующим образом. Под влиянием экзо- или эндогенных факторов происходит эпилептизация нейронов с формированием эпилептического очага и возникновением припадков. Это дезинтегрирует деятельность корковых отделов и всего головного мозга в целом и растормаживает глубокие отделы мозга («кладовую инстинктов»), которые функционально выходят из-под осмысленного контроля больного, возникают аффективные и поведенческие нарушения, протекающие по гипер- или гипостеническому типу, конституционально заложенному в конкретном индивидууме (человеке). Полученный в процессе лечения больных контроль над припадками обеспечивает постепенную компенсацию и восстановление физиологических механизмов защиты мозга от болезни с дальнейшим регрессом изменений личности, что подтверждается данными динамики показателей регресса пароксизмальных изменений на ЭЭГ в процессе многолетнего наблюдения (10 лет). Имеются и другие гипотезы [7, 13, 16-18, 20].

Доказано, что регресс пароксизмальной активности и клинической симптоматики ведет к улучшению психической деятельности [1]. Это обеспечивается применением современных АЭП, обладающих психотропным и тонизирующим действием [5]. Определенный эффект достигается и в результате расширения комплекса противоэпилептической терапии с включением в него психосоциальных воздействий.

### Материалы и методы

Психологическое исследование выполнено в условиях специализированного стационара, отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева. Материал исследования составил 239 взрослых больных эпилепсией с различными клиническими проявлениями и 120 пациентов с ремиссией эпилептических припадков. Средняя длительность заболевания до наступления ремиссии составила 12 лет, а продолжительность самой ремиссии от 1 года до 18 лет. До наступления ремиссии у пациентов наблюдались припадки различного характера. Большие судорожные приступы наблюдались у 51 пациента, смешанные (сочетание судорожных приступов с простыми и

сложными абсансами) — у 65 человек, джексоновские — у 4. Частые припадки были у 37,2% пациентов, редкие — у 62, 8%, т.е. преобладали лица с редкими приступами. В период восстановительного лечения в стационаре динамическое психологическое исследование проведено у 105 пациентов.

В работе использовались 12 экспериментальных — психологических методик. Для оценки когнитивной сферы использованы следующие методики: цифровая корректурная проба, методика «10 слов» и тест визуальной ретенции Бентона, методика «Исключение лишнего предмета», методика Векслера и отдельные её субтесты. Для оценки особенностей эмоционального реагирования и поведения применялись: методика самооценки функционального состояния (САН), семантический дифференциал Д.Фельдеса (СДФ), методика для психологической диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), Миннесотский многопрофильный личностный опросник (ММРП) и др.

### Результаты

При изучении нарушений когнитивных функций больных эпилепсией установлено, что для них характерно ослабление мнестической деятельности, как в системе слухового, так и зрительного анализатора, что соответствует жалобам больных и данным клинического наблюдения. У больных эпилепсией в процессе заболевания развивается эпилептическая энцефалопатия, ослабевает не только кратковременная память, но снижается объем и долговременной памяти, что ведет к обеднению запаса знаний, снижению уровня общей осведомленности. Заметно снижен у больных темп умственной работоспособности. Конкретные результаты экспериментально-психологического исследования показывают, что снижение успешности интеллектуальной деятельности больных эпилепсией связано с частотой и характером припадков, ранним началом заболевания и длительным его течением, наличием структурно-морфологических поражений головного мозга. У больных эпилепсией обнаруживаются качественные и количественные изменения когнитивных функций, снижение их познавательных возможностей. В результате этого нарушается не только адекватное отражение и восприятие внешнего мира, но эмоциональная оценка и отношение больного к нему.

Из анализа результатов исследования с помощью личностных методик видно, что качественное своеобразие личности больных эпилепсией в большей степени связано с характером пароксизмальных состояний, а интенсивность проявления отдельных черт личности зависит от длительности заболевания и частоты припадков. Структура личности больных эпилепсией обусловлена не только клиническими факторами, в ней отражаются возрастные и гендерные особенности [14,15, 19].

Одна из задач исследования заключалась в выявлении динамики психологических показателей

у больных эпилепсией в процессе комплексного противозепилептического лечения в стационаре и ремиссии эпилептических припадков. При стационарном лечении значительные сдвиги в сторону улучшения обнаружались в показателях перцептивных функций, в функциональных характеристиках памяти и внимания.

**Таблица 2. Результаты исследования памяти, внимания, темпа умственной работоспособности у больных эпилепсией в процессе восстановительного лечения в стационаре**

Методики и их показатели	Результаты исследования		p
	Первичного	повторного	
Цифровая корректурная проба: - время выполнения (сек.) - количество ошибок	796,50±31,43	710,06±26,43	0,05
	16,61±1,46	11,86±1,16	0,05
Методика "10 слов": - количество воспроизведенных слов за 5 предъявлений	34,82±0,61	36,75±0,54	0,05
Тест визуальной ретенции: - оценка - количество ошибок	5,46±0,22	6,56±0,23	0,01
	7,71±0,44	5,32±0,42	0,01

Как видно из табл. № 2, значительные сдвиги в сторону улучшения обнаружались в показателях перцептивных функций, в функциональных характеристиках памяти и внимания. **Сравнение первичной** и повторной оценки выполнения теста визуальной ретенции в группе больных, которые отчетливо ощущали положительный эффект лечения, показало улучшение этого показателя на 1% уровне статистической значимости.

Таким образом, динамическое исследование некоторых когнитивных функций у больных эпилепсией в процессе комплексной противозепилептической терапии в стационаре обнаружило положительные сдвиги, даже при небольших сроках купирования припадков, причем выявилась вариативность результатов, обусловленная как клиническими, так и демографическими факторами. В процессе лечения в стационаре у пациентов обнаруживается динамика эмоциональных и поведенческих характеристик, выявляемых личностной методикой ММРП.

Особый интерес представляет изучение динамики психологических показателей в процессе становления ремиссии эпилептических припадков. В табл. № 3 представлены результаты исследования методикой ММРП больных эпилепсией в процессе становления ремиссии. Проведенное исследование показало, что становление ремиссии эпилептических припадков сопровождается положительной динамикой в системе отношения к себе, своему заболеванию и лечению. Так

68% больных в период ремиссии припадков перестали тяготиться своим заболеванием, поверили в выздоровление, а некоторые стали считать себя вполне здоровыми людьми и не испытывали дискомфорта от диагноза и необходимости приема лекарств. Большинство пациентов положительно относились к поддерживающей терапии, верили в нее. Снижился уровень стигматизации и самостигматизации пациентов [9]. Если в период выраженных пароксизмальных проявлений больные отмечали у себя такие качества, как неуверенность в себе, нерешительность, отсутствие самостоятельности, повышенную раздражительность и эмоциональную возбудимость, то при ремиссии припадков эти же больные характеризовали себя как лиц, уверенных в своих силах и возможностях. Они приобрели большую самостоятельность, решительность, способность к более продуктивному общению с окружающими.

**Таблица 3. Результаты обследования больных эпилепсией в процессе становления ремиссии методикой ММРІ**

Шкалы методики ММРІ	Показатели шкал методики		
	до ремиссии	при ремиссии 3-6 лет	p
Шкала L	49,0±2,6	48,0±3,7	-
Шкала F	67,0±1,3	60,5±1,9	0,05
Шкала K	53,2±3,8	54,5±2,4	-
Шкала 1	68,5±9,2	62,5±7,9	0,05
Шкала 2	85,7±3,8	65,5±5,4	0,05
Шкала 3	64,5±5,2	55,5±3,3	0,05
Шкала 4	74,5±5,3	61,0±3,0	0,05
Шкала 5	50,0±4,6	53,5±5,6	-
Шкала 6	73,0±2,7	64,5±3,0	0,05
Шкала 7	72,7±3,7	64,0±5,8	0,05
Шкала 8	74,2±4,6	61,7±4,6	0,05
Шкала 9	59,5±2,5	56,0±4,8	-
Шкала 0	63,0±4,3	54,7±4,2	0,05

По данным методики ММРІ, у пациентов в процессе становления ремиссии припадков уменьшается неудовлетворенность собой, напряженность аффекта, ригидность когнитивных функций, склонность к формированию идей отношения. Это выражается в снижении показателей шкалы F (67,0±1,3 и 60,5±1,9), шкалы 6 и 8; отмечается повышение фона настроения (сниже-

ние показателей по шкале 2 — депрессии: 85,7±3,8 и 65,5±5,4). Поведение пациентов становится более упорядоченным, уравновешенным, о чем свидетельствует снижение оценок по шкале 4 импульсивности (74,5±5,3 и 61,0±3,0).

У пациентов в стадии стойкой ремиссии эпилептических припадков психологическое исследование проводилось в динамике, с интервалом 1-2 года по мере увеличения длительности ремиссии. В табл. № 4 представлены результаты исследования памяти, внимания, темпа умственной работоспособности у пациентов при увеличении сроков ремиссии припадков от 1-3 лет, до 4-7 лет.

При увеличении периода отсутствия припадков происходит постепенное, довольно медленное улучшение и стабилизация таких характеристик психической деятельности, как устойчивость внимания, темп умственной работоспособности и зрительно-моторной координации, объем и качество слухоречевой и зрительной памяти. Причем, достигая достаточно высокого уровня, некоторые психологические показатели стабилизируются, и статистическая достоверность различий пропадает.

Результаты динамического исследования методикой ММРІ пациентов с ремиссией эпилептических припадков при увеличении ее сроков также демонстрируют достаточную стабильность психических проявлений обследуемых в когнитивной и эмоциональной сфере (табл. № 5).

В группе пациентов с ремиссией эпилептических припадков на фоне нормализации психических проявлений сглаживаются различия в особенностях личности, обусловленных локализацией эпилептического очага. Так, если у больных эпилепсией при наличии припадков более выраженные личностные нарушения обнаруживаются при височных пароксизмах, то при ремиссии припадков не выявляется существенных различий в структуре личности пациентов в зависимости от характера приступов, которыми они страдали до становления ремиссии.

При срывах ремиссии под влиянием различных причин происходит ухудшение психологических показателей: повышаются оценки по шкалам депрессии и тревоги, замедляется темп умственной работоспособности (увеличивается время выполнения цифровой корректурной пробы), уси-

**Таблица 4. Динамика показателей памяти, внимания, темпа умственной работоспособности у пациентов при увеличении сроков ремиссии эпилептических припадков**

Группы больных	Психологические методики				
	Цифровая корректурная проба		Методика «10 слов»	Тест визуальной ретенции	
	Время выполнения (сек.)	Кол-во ошибок	Количество слов за 5 предъявлений	Оценка	Количество ошибок
Больные с ремиссией 1-3 года	671,7±41,8	20,0±3,5	38,2±1,0	6,8±0,4	5,2±0,7
Больные с ремиссией 4-7 лет	612,7±36,6	13,4±1,9	39,0±0,8	7,5±0,4	4,1±0,7

**Таблица 5. Результаты обследования пациентов при увеличении сроков ремиссии эпилептических припадков методикой ММРІ**

Шкалы методики ММРІ	Показатели шкал методики		
	При ремиссии 1-3 года	При ремиссии 4-7 лет	р
Шкала L	54,7±2,6	54,2±2,1	-
Шкала F	58,8±2,7	58,8±2,8	-
Шкала K	56,0±1,9	57,2±2,0	-
Шкала 1	53,0±1,7	54,1±1,7	-
Шкала 2	62,8±1,5	62,0±2,1	-
Шкала 3	51,5±1,6	53,0±2,0	-
Шкала 4	56,4±1,9	56,6±1,6	-
Шкала 5	56,0±2,1	55,4±1,7	-
Шкала 6	60,1±1,7	57,7±2,0	-
Шкала 7	59,0±1,6	59,4±1,5	-
Шкала 8	62,5±2,2	60,7±2,4	-
Шкала 9	59,4±2,1	58,6 ±2,3	-
Шкала 0	53,8±1,6	52,0±1,1	-

ливается неустойчивость внимания, что может быть обусловлено ослаблением компенсаторных возможностей пациентов.

#### Заключение.

Результаты проведенного исследования показали важность и актуальность решения проблемы изменений (расстройств) личности и непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией на стадии стойкого контроля припадков. Эти симптомы являются важным клиническим синдромом комплексом эпилептической энцефалопатии, развивающейся при хроническом течении заболевания. Механизм их развития во многом идентичен патогенезу эпилептических пароксизмов, реализуется через эпилептизацию нейронов с последующим дезинтегрирующим влиянием на функционирование головного мозга и при неконт-

ролируемой эпилепсии приобретающих пролонгированное течение.

Результаты психологического исследования доказывают неоднородность структуры расстройств личности больных эпилепсией, её обусловленность клиническими, психологическими, социально-демографическими факторами, наличием частых неконтролируемых припадков, особенно при височной форме заболевания.

Прогноз формирования изменений личности при правильно подобранной противоэпилептической терапии зависит от получения контроля над припадками. Регресс изменений личности на этой стадии, по полученным нами данным, происходит на протяжении 3-5 и более лет и патогенетически идет синхронно с регрессом пароксизмальных нарушений на ЭЭГ. Эти показатели могут быть основой для решения вопроса о степени компенсации болезни.

В процессе становления и закрепления ремиссии происходили существенные изменения в сфере эмоционального реагирования и поведения пациентов. По ряду шкал методики ММРІ результаты достигали статистического уровня значимости. У пациентов повысился фон настроения, более упорядоченным и уравновешенным стало поведение, уменьшились напряженность аффекта, ригидность эмоционального реагирования и когнитивных функций, а также склонность к формированию комплекса неполноценности и идей отчуждения.

Таким образом, прекращение припадков определяет положительную динамику показателей психической деятельности пациентов, причем, чем больше срок ремиссии, тем стабильнее, получаемые результаты. Регресс изменений личности следует учитывать в качестве важного критерия при решении вопроса о сроках отмены лечения АЭП и практическом выздоровлении от эпилепсии со снятием диагноза.

#### Литература

- Болдырев А.И. Психические особенности больных эпилепсией. — М.: Медицина. — 2000. — С. 382.
- Горбачева Н.И., Фридлянский А.И. Экспериментально-психологическое обследование больных эпилепсией в состоянии терапевтической ремиссии. — Вопросы патопсихологии. — 1970. — С.176-184.
- Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение. — СПб.: «ИИЦ Балтика». — 2004. — 302 с.
- Громов С.А. Контролируемая эпилепсия: этапы компенсации эпилептичности и вопросы выздоровления. — Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов конференции. Под редакцией: проф. Незнанова Н.Г., проф. Михайлова В.А. СПб. — 2015. — С. 5-9.
- Громов С.А. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение. С.А. Громов, Л.В. Липатова, Н.Г. Незнанов. — СПб.: «ИИЦ ВМА». — 2008. — 392 с.
- Громов С.А., Попов Ю.В., Федотенкова Т.Н. Ремиссии эпилепсии. — СПб.: Издательство СПбНИПИ им.В.М. Бехтерева. — 1995. — 186 с.
- Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. — 1999. — 419 с.
- Лепендина О.К. Некоторые вопросы психического состояния и социальной адаптации больных эпилепсией во время ремиссии. — Журн. невропатол. и психиатр. — 1984. — № 6. — С. 871-875.
- Михайлов В.А., Громов С.А., Вассерман Л.И. и др. Качество жизни и стигматизация больных эпилепсией. — Эпилепсия. Под ред. Н.Г. Незнанова. — 2010. — С. 891-936.
- Незнанов Н.Г. Эпилепсия, качество жизни, лечение. Н.Г. Незнанов, С.А. Громов, В.А. Михайлов. — СПб.: «Издательство ВМА». — 2005. — 294 с.

11. Попов Ю.В. Вопрос о выздоровлении от эпилепсии и его реабилитационно-деонтологические аспекты. Медико-психологические аспекты реабилитации детей с психическими нарушениями. — 1978. — С.134-138.
12. Федотенкова Т.Н., Якунина О.Н. Динамика клинико-психологических показателей у больных эпилепсией в зависимости от терапевтического эффекта в процессе длительного наблюдения. Медико-психологические аспекты эпилепсии: Межвуз. сб. науч. тр. Мордов. ун-т. Саранск. — 1987. — С.83-88.
13. Эпилепсия, изменения личности, лечение. С.А. Громов, М.Я. Киссин, О.Н. Якунина, Е.С. Ерошина. — СПб.: Балтика. — 2006. — 320 с.
14. Якунина О.Н., Липатова Л.В. Гендерные и возрастные психологические особенности больных эпилепсией. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов конференции под редакцией: проф. Незнанова Н.Г., проф. Михайлова В.А. — 2015. — С. 218-220.
15. Якунина О.Н., Липатова Л.В. Клинико-психологические возрастные особенности больных эпилепсией. Вестник психотерапии (научно-практический журнал). — 2012. — № 44 (49). — С.30-40.
16. Annegers J.F., Hauser W.A., Elveback I.R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. — *Epilepsia*. — 1979. — V. 20. — P. 729-737.
17. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). — *Epilepsia*. — V. 55. — P.475-482.
18. Froschler W. Psychische Storungen bei Epilepsie. Z. Allgemeinmed. — 1979. — V. 55. — N.8. — P. 488 — 496.
19. Gromov S. Classification of epilepsy remission. *Epilepsie — Blatter. Kily*. — 1997. — Bd 10. — P. 72.
20. Reynolds E.H., Trimble M.R. *Epilepsy and psychiatry*. Edinburg — London. — 1981. — P. 254.

## Transliteration

1. Boldyrev A.I. The mental characteristics of patients with epilepsy. — M.: Meditsina. — 2000. — 382 p.
2. Gorbacheva N.I., Fridlyanskii A.I. Eksperimental'no-psikhologicheskoe obsledovanie bol'nykh epilepsiei v sostoyanii terapevticheskoi remissii. — *Voprosy psichologii*. — 1970. — P.176-184. (In Russ.).
3. Gromov S. Controlled epilepsy. Clinic, diagnostics, treatment. — SPb.: «ИТБ Балтика», 2004. — 302 p. (In Russ.).
4. Gromov S.A. Controlled epilepsy: a stages compensation epiactivity and issues of recovery. — *Epileptologiya v sisteme neironauk. Sbornik materialov konferentsii. Pod redaktsiei: prof. Neznanova N.G., prof. Mikhailova V.A.* SPb. — 2015. — P.5-9. (In Russ.).
5. Gromov S. A., Lipatova L.V., Neznanov N.G. Epilepsy, patient's rehabilitation, treatment. — SPb.: «ИТБ ВМА». — 2008. — 392 p.
6. Gromov S.A., Popov Yu.V., Fedotenkova T.N. Remission of epilepsy. — SPb.: Izdatel'stvo SPbNIPi im.V.M. Bekhtereva. — 1995. — 186 p. (In Russ.).
7. Kazakovtsev B.A. Mental disorders in epilepsy. — M. — 1999. — 419 p.
8. Lependina O.K. Some of the questions the mental state and social adaptation of patients with epilepsy in remission. — *Zhurn. nevropatol. i psikhiatr.* — 1984. — V.6. — P.871-875 (In Russ.).
9. Mikhailov V.A., Gromov S.A., Vasserman L.I. i dr. Quality of life and stigmatization of patients with epilepsy. — *Epilepsiya. Pod red. N.G. Neznanova — SPb.* — 2010. — P. 891-936. (In Russ.).
10. Neznanov N.G. Epilepsy, Quality of life, Treatment. — SPb.: «Izdatel'stvo VMA». — 2005. — 294 p.
11. Popov Yu.V. The Question about recovery from epilepsy and rehabilitation and deontological aspects. — L. - 1978. — P.134-138. (In Russ.).
12. Fedotenkova T.N., Yakunina O.N. Dynamics of clinical and psychological parameters in patients with epilepsy, depending on the therapeutic effect during long-term follow-up. — *Mediko-psikhologicheskie aspekty epilepsii: Mezhdvuz. sb. nauch. tr. Morдов. un-t. Saransk.* — 1987. — P.83-88.
13. Gromov S.A., Kиссин M.Ya., Yakunina O.N., Eroshina E.S. Epilepsy, personality changes, treatment. — SPb.: Baltika. — 2006. — 320 p. (In Russ.).
14. Yakunina O.N., Lipatova L.V. Gender and age psychological features of patients with epilepsy. — *Epileptologiya v sisteme neironauk. Sbornik materialov konferentsii. Pod redaktsiei: prof. Neznanova N.G., prof. Mikhailova V.A.* SPb. — 2015. — P. 218-220 (In Russ.).
15. Yakunina O.N., Lipatova L.V. Clinical and psychological age characteristics of patients with epilepsy. — *Vestnik psikhoterapii (nauchno-prakticheskii zhurnal)*. — 2012. -V. 44 (49). — P. 30-40 (In Russ.).
16. Annegers J.F., Hauser W.A., Elveback I.R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. — *Epilepsia*. — 1979. -V. 20. — P.729-737.
17. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). — *Epilepsia*. — 2014. — V. 55(4). — P.475-482.
18. Froschler W. Psychische Storungen bei Epilepsie. — Z. Allgemeinmed. — 1979. — V. 55(8). — P. 488 — 496.
19. Gromov S. Classification of epilepsy remission. — *Epilepsie — Blatter. Kily*. — 1997: — Bd 10. — Suppl. — P. 72-73. (In Russ.).
20. Reynolds E.H., Trimble M.R. *Epilepsy and psychiatry*. — Edinburg — London. — 1981. -254 p.

*Сведения об авторах*

**Громов Сергей Александрович** — д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор, главный научный сотрудник отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. Служебный тел.: (812) 412-37-84. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru

**Липатова Людмила Валентиновна** — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru

**Якунина Ольга Николаевна** — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: Yakunina.O.N@rambler.ru

# Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами

## Сообщение 2

### Сравнительный анализ личностных характеристик, показателей агрессии и гнева, копинг-стратегий, смысложизненных ориентаций, стигматизации, качества жизни

Илюк Р.Д., Ильюшкина Е.В., Святенко В.С., Джалилова З.О., Громыко Д.И., Ерофеева Н.А., Берно-Беллекур И.В., Торбан М.Н., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М.  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

**Резюме.** Проведено сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик у 46 пациентов с опиоидной зависимостью (ОЗ) и 57 — с опиоидной зависимостью и ВИЧ-инфекцией (ОЗВИЧ). Контрольную группу (КГ) составили 90 здоровых испытуемых. Все опиоидзависимые являлись потребителями инъекционных наркотиков. В Сообщении 2 изложены результаты исследования с использованием опросников: показателей и форм агрессии А. Басса и А. Дарки (BDHI), характеристик и ориентации гнева Ч.Д. Спилбергера (STAXI), копинг-стратегий Р. Лазаруса (WCQ), смысложизненных ориентаций (PII), а также 16-факторного опросника Р.Б. Кеттелла (16PF), опросника качества жизни (КЖ) Всемирной организации здравоохранения «ВОЗКЖ-100» (WHOQOL-100), модифицированной шкалы стигматизации Линка (LINK). Установлено, что у потребителей опиоидов, независимо от их ВИЧ-статуса, по сравнению с КГ выше: показатели «физической и вербальной агрессии», «индекса агрессивности», «раздражения», «чувства вины» (BDHI); «склонности к раздражительности и гневу как личностной особенности», «экспрессии гнева вовне» (STAXI); стигматизации/дискриминации по признакам наркозависимости и ВИЧ-инфицированности (LINK); в поведении доминируют дезадаптивные копинг-стратегии — «дистанцирование», «самоконтроль», «бегство-избегание» (WCQ); в профиле личности преобладают «подозрительность» (L), «тревожность» (O), «напряженность» (Q<sub>4</sub>) (16PF).

У всех опиоидзависимых ниже контрольных значений: показатели по всем шкалам осмысленности жизни (PII); КЖ в «физической», «психологической» сферах, «уровень независимости», «социальные отношения», а также по интегральный показатель КЖ (WHOQOL-100); реже выявляются копинг-стратегии — «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» (WCQ); в профиле личности снижены «нормативность поведения» (G), «чувствительность» (I), «мечтательность» (M), «конформизм» (Q<sub>2</sub>), «самоконтроль» (Q<sub>3</sub>), «адекватность самооценки» (MD) (16PF). По сравнению с ОЗ у ОЗВИЧ отмечались: более высокие показатели «обиды», «чувства вины», «индекса враждебности» (BDHI); «склонности к раздражительности и гневу как личностной особенности», «экспрессии гнева вовне» (STAXI); стигматизации/дискриминации ВИЧ-инфицированных (LINK); более низкие значения: «общий уровень интеллекта» (B), «эмоциональная устойчивость» (C), «самоконтроль» (Q<sub>3</sub>) (16PF); показатели КЖ в «психологической сфере», «уровень независимости» (WHOQOL-100); «цель в жизни», «процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни», «локус-контроля-жизнь» (PII).

**Ключевые слова:** опиоидная зависимость, ВИЧ, личностные особенности, агрессия и гнев, копинг-стратегий, стигматизация, смысложизненные ориентации, качество жизни.

## A comparative study of the psychosocial, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users

### Part 2

#### Comparative analysis of personal characteristics, indicators of aggression, anger, coping strategies, stigma, quality and purpose of life

Ilyuk R.D., Ilyushkina E.V., Svyatenko V.S., Jalilova Z.O., Gromyko D.I., Erofeeva N.A., Berno-Bellekur I.V., Kiselev A.S., Neznanov N.G., Torban M.N., Krupitsky E.M.  
V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Sankt-Petersburg, Russia

**Summary.** Our comparative study of psychosocial, behavioural, and clinical characteristics involved 46 HIV-negative individuals with opioid dependence (HIV-IDUs), 57 HIV-positive opioid-dependent individuals (HIV+IDUs) and a control group of 90 healthy subjects (CG). All opioid dependent participants were

injecting drug users (IDUs). Results reported in Part 2 are based on our analysis of the following tests: The Buss—Durkee Hostility Inventory (BDHI), State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI), Folkman and Lazarus' Ways of Coping Questionnaire (WCQ), Purpose-in-Life Test (PIL), Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF), WHO Quality of Life questionnaire (WHOQOL-100), and the modified Link's Stigma Scale (LINK). Our analysis demonstrated that IDUs (independently of their HIV status) showed higher results on the BDHI's subscales of assault, verbal hostility, irritability, guilt and the total score; STAXI's subscales of trait anger and anger expression-out; LINK's drug use and HIV-related stigma and discrimination; behaviour is dominated by non-adaptive coping strategies of distancing, self-control, escape-avoidance (WCQ) and the vigilance (L), apprehension (O), tension (Q<sub>4</sub>) personality characteristics (16PF) compared to the control group. All participated IDUs demonstrated lower results compared to that in the control group on all subscales and the total score of the Purpose-in-Life test and lower quality of life in the domains of physical and psychological health, social relationships and level of independence, as well as the total score of WHOQOL-100.

Coping strategies of the positive reappraisal and 'planful' problem solving (WCQ) are more rare and the personality characteristics of rule-consciousness (G), sensitivity (I), abstractedness (M), self-reliance (Q<sub>2</sub>), perfectionism (Q<sub>3</sub>), and motivational distortion (MD) (16PF) are decreased compared to the control group. Compared to HIV-negative IDUs, HIV-positive IDUs demonstrated higher scores on the 'resentment' and 'guilt' subscales, and the overall hostility index (BDHI); 'trait anger' and 'anger expression-out' subscales of the STAXI; HIV-related stigma and discrimination (LINK) and lower scores on the reasoning (B), emotional stability (C), and perfectionism (Q<sub>3</sub>) subscales of the 16PF; psychological and level of independence domains of WHOQOL-100; purpose in life, locus of control-life, and life process or emotional richness of life (PIL).

**Key words:** opioid dependence, HIV, personal characteristics, aggression, hostility, anger, coping strategies, stigma, quality of life, purpose of life.

**Н**аркотическая зависимость, отягощенная ВИЧ-инфекцией и психическими расстройствами, — это сложное состояние, которое сопровождается значительными изменениями в здоровье и социальном функционировании наркопотребителей, особенно если речь идет об инъекционном употреблении психоактивных веществ (ПАВ) наркотиков [30].

Интегративная, многоосевая оценка всего комплекса нарушений является одним из важнейших направлений изучения функционирования больных со сложной комбинацией заболеваний и позволяет целостно подходить к пониманию этиопатогенеза коморбидных расстройств.

Нами проведено комплексное исследование биопсихосоциальных характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами. Ранее, в *Сообщении 1* были опубликованы результаты сравнительного анализа клинических, социально-психопатологических показателей, а также поведения, связанного с риском инфицирования ВИЧ [11].

Формирование общей картины сочетанных заболеваний невозможно без оценки индивидуально-психологических особенностей личности, жизненных позиций пациентов, субъективного восприятия различных факторов, связанных со здоровьем, адаптивного поведения, а также без учета мнений больных о социальных установках людей по отношению к ним и способа реагирования на заболевание.

В *Сообщении 2* изложены результаты сравнительного изучения личностных характеристик, смысловых ориентаций, показателей агрессии, гнева, стигматизации, способов владающего поведения, а также качества жизни у зависимых от опиоидов с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами.

**Объект исследования.** Обследованы 193 человека (117 мужчин и 76 женщин): с диагно-

зом «опиоидная зависимость» (ОЗ) — 46 пациентов, «опиоидная зависимость и ВИЧ-инфекция» (ОЗВИЧ) — 57, контрольная группа (КГ) — 90 человек.

**Критерии включения:** возраст от 18 до 60 лет, наличие опиоидной зависимости (F11.20; F11.21), сочетание опиоидной зависимости (F11.20; F11.21) и ВИЧ-инфекции (B20–B24), инъекционное потребление наркотиков, срок воздержания от наркотика от 7 до 21 суток перед началом исследования.

**Критерии невключения:** в исследование не включались респонденты, не давшие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, с диагнозами: шизофрения, биполярное аффективное расстройство, эпилепсия, с выраженной неврологической симптоматикой, тяжелой соматической патологией, с наличием зависимости от других ПАВ, исключая зависимость от табака. Не включались в исследование пациенты, принимающие психотропные средства или психоактивные вещества, способные повлиять на оценки в исследовании, а также пациенты, начавшие психотерапию.

**Методы исследования:** В работе использовались следующие психометрические инструменты: 16-факторный личностный опросник Р.Б. Кеттелла (16PF) [15], опросник «Характеристики и ориентации гнева» Ч.Д. Спилбергера (STAXI) (в адаптации С.Л. Соловьевой) [34, 63], опросник «Показатели и формы агрессии» А. Басса и А. Дарки (BDHI) [42], опросник смысловых ориентаций (адаптирован Д.А. Леонтьевым (PIL)) [25, 44], опросник для изучения копинг-стратегий Р.С. Лазаруса (WCQ) [59, 7], модифицированная шкала стигматизации/дискриминации методики Б.Г. Линка (LINK) [60], опросник Всемирной организации здравоохранения «Качество жизни-100» (ВОЗКЖ-100, WHOQOL-100), (адаптирован в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте им. В.М. Бехтерева) [14].

**Дизайн исследования:** сравнительное, кросс-секционное.

**Методы статистической обработки.** Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета SPSS v. 21. Количественные показатели в каждой группе предварительно были проверены на соответствие распределения нормальному закону при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение всех этих показателей было близким к нормальному, то для сравнения групп применялся дисперсионный анализ (ANOVA) с *post-hoc* тестом Бонферрони для попарных сравнений. Для всех количественных показателей рассчитывались средние и среднеквадратические отклонения (SD). Для качественных показателей приведены частоты и доли в процентах. Для сравнения качественных признаков были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Различия принимались статистически значимыми при уровне значимости менее  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

**Показатели социально-демографического статуса.** В группу ОЗ вошли 31 (67,39%) мужчина и 15 (32,61%) женщин. Средний возраст респондентов — 23,80 года (SD = 4,91), средняя длительность употребления опиоидов составила 70,2 (SD = 14,45) месяца. Возраст начала потребления опиоидов — 17,80 года (SD = 3,41), время формирования абстинентного синдрома — 1,71 года (SD = 0,62). В группу ОЗВИЧ включены 32 (56,14%) мужчины и 25 (43,86%) женщин. Средний возраст респондентов — 26,07 года (SD = 4,39), средняя длительность употребления опиоидов — 80,6 (SD = 20,09) месяца. Возраст начала потребления опиоидов — 19,22 года (SD = 3,33), время формирования абстинентного синдрома — 1,46 года (SD = 0,57). Средняя длительность ВИЧ-инфекции — 49,7 (SD = 9,30) месяца. Группа контроля (КГ)  $n = 90$  была представлена волонтерами без соматической, инфекционной, наркологической и психиатрической патологии, в нее вошли 54 (60,00%) мужчины и 36 (40,00 %) женщины. Средний возраст респондентов КГ — 22,74 года (SD = 5,09). Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту выявлено не было.

Показатели социального, клинического и психопатологического статуса, а также поведения, связанного с риском передачи ВИЧ, у исследуемых групп изложены в *Сообщении 1* [11].

**Результаты исследования личностных особенностей при помощи 16-факторного опросника Р.Б. Кеттелла (16PF) (табл. 1).** Для выявления основных черт личности использовался адаптированный вариант личностного опросника Р. Кеттелла (форма С). По сравнению с КГ, в группах ОЗ и ОЗВИЧ отмечаются достоверно более низкие показатели по факторам «G» (низкая–высокая нормативность поведения), «I» (жесткость–чувствительность), «M» (практичность–мечтатель-

ность), «Q<sub>2</sub>» (конформизм–нонконформизм), «Q<sub>3</sub>» (низкий самоконтроль–высокий самоконтроль), «MD» (низкая — высокая самооценка). Самые высокие значения в группах ОЗ и ОЗВИЧ показатели регистрировались по факторам «L» (доверчивость–подозрительность), «O» (спокойствие–тревожность), «Q<sub>4</sub>» (расслабленность–эмоциональная напряженность), и они были выше, чем в контрольной группе. У пациентов с ОЗ выше по сравнению с КГ факторы «E» (покорность–доминантность), «F» (рассудительность — безрассудство), «N» (робость–смелость). В группе ОЗВИЧ отмечались более низкие показатели, в сравнении с ОЗ и КГ, по факторам «B» (общий уровень интеллекта), «C» (эмоциональная неустойчивость–эмоциональная устойчивость), «Q<sub>3</sub>» (низкий самоконтроль–высокий самоконтроль). Значения фактора «N» (прямолинейность–дипломатичность) у ОЗВИЧ выше, чем в КГ.

Таким образом, в группах опиоидзависимых выявлено снижение всего комплекса коммуникативных, эмоциональных, интеллектуальных и адаптивно-регуляторных личностных характеристик, а коморбидный ВИЧ- позитивный статус еще в большей степени ухудшает самоконтроль, когнитивное функционирование, увеличивает показатели аффективности, дисфоричности и фрустрированности. В целом результаты тестирования свидетельствуют о наличии у пациентов с опиоидной зависимостью личностной дисфункциональности, которая максимально выражена у группе ОЗВИЧ.

**Результаты исследования показателей гнева, выявленных при помощи опросника STAXI Ч.Д. Спилбергера (табл. 2).** Пациенты ОЗ и ОЗВИЧ имеют более высокие уровни «склонности к раздражительности и гневу как личностной особенности» и «экспрессии гнева вовне» по сравнению с КГ, что свидетельствует о наличии у данных больных выраженных переживаний гнева, в развитии которых важную роль играют индивидуально-психологические характеристиками, при этом гнев проецируется вовне.

В группе ОЗВИЧ показатели «склонности к раздражительности и гневу как личностной особенности» и «экспрессии гнева вовне», выше чем у больных с ОЗ; кроме того, у ВИЧ-позитивных респондентов уровни «экспрессия гнева контроль» ниже, а «гнев-темперамент» выше, чем в КГ. Увеличение интенсивности эмоций гнева как личностно-динамической особенности, а также большая степень ориентации гнева наружу на фоне меньшей способности контролировать и подавлять гнев, может свидетельствовать о более выраженном снижении адаптивных возможностей ВИЧ-инфицированных наркозависимых.

**Результаты исследования агрессии при помощи опросника А. Басса и А. Дарки (BDHI) (табл. 3).** У пациентов с ОЗ и ОЗВИЧ, по сравнению с КГ, выше уровни «физической агрессии», «вербальной агрессии», «раздражения», «чувства

**Таблица 1. Средние значения показателей 16-факторного личностного опросника Р.Б. Кеттелла (16PF) у опиоидзависимых с ВИЧ-положительным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)**

Показатели	ОЗ (n = 46)		ОЗВИЧ (n = 57)		КГ (n = 90)	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Фактор А (замкнутость–общительность)	6,35	1,23	6,61	1,76	6,48	1,25
Фактор В (общий уровень интеллекта)	5,61 <sup>1</sup>	1,53	4,89 <sup>1,3</sup>	1,05	5,67 <sup>3</sup>	1,53
Фактор С (эмоциональная неустойчивость–эмоциональная устойчивость)	5,83 <sup>1</sup>	1,16	4,93 <sup>1,3</sup>	1,12	5,50 <sup>3</sup>	1,30
Фактор Е (покорность–доминантность)	5,70 <sup>2</sup>	1,38	5,53	1,17	5,06 <sup>2</sup>	1,06
Фактор F (рассудительность–безрассудство)	5,54 <sup>2</sup>	1,07	5,21	1,06	4,80 <sup>2</sup>	1,01
Фактор G (низкая–высокая нормативность поведения)	4,98 <sup>2</sup>	1,20	4,91 <sup>3</sup>	1,11	6,01 <sup>2,3</sup>	1,43
Фактор Н (робость–смелость)	6,57 <sup>2</sup>	1,42	6,32	1,43	5,72 <sup>2</sup>	1,55
Фактор I (жесткость–чувствительность)	5,22 <sup>2</sup>	0,92	5,05 <sup>3</sup>	0,97	6,06 <sup>2,3</sup>	1,86
Фактор L (доверчивость–подозрительность)	7,61 <sup>2</sup>	1,14	7,86 <sup>3</sup>	0,93	6,06 <sup>2,3</sup>	1,29
Фактор М (практичность–мечтательность)	5,15 <sup>2</sup>	1,46	5,09 <sup>3</sup>	1,41	6,36 <sup>2,3</sup>	1,72
Фактор N (прямолинейность–дипломатичность)	6,41	1,65	6,47 <sup>3</sup>	1,58	5,72 <sup>3</sup>	2,01
Фактор О (спокойствие–тревожность)	7,63 <sup>2</sup>	1,74	7,63 <sup>3</sup>	1,33	6,37 <sup>2,3</sup>	1,18
Фактор Q1 (консерватизм–радикализм)	5,98	2,04	5,82	1,64	6,58	1,99
Фактор Q2 (конформизм–нонконформизм)	5,48 <sup>2</sup>	1,41	5,54 <sup>3</sup>	1,45	6,26 <sup>2,3</sup>	1,53
Фактор Q3 (низкий самоконтроль–высокий самоконтроль)	5,83 <sup>1,2</sup>	1,57	5,16 <sup>1,3</sup>	1,03	6,80 <sup>2,3</sup>	2,01
Фактор Q4 (расслабленность–эмоциональная напряженность)	7,09 <sup>2</sup>	1,05	7,23 <sup>3</sup>	1,20	5,40 <sup>2,3</sup>	1,80
Фактор MD адекватность самооценки (низкая –высокая самооценка)	5,87 <sup>2</sup>	1,34	5,68 <sup>3</sup>	1,40	6,61 <sup>2,3</sup>	1,63

Статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ) по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ.

**Таблица 2. Средние значения показателей опросника STAXI Ч.Д. Спилбергера у опиоидзависимых с ВИЧ-положительным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)**

Показатели	ОЗ (n = 46)		ОЗВИЧ (n = 57)		КГ (n = 90)	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Сиюминутное состояние гнева	10,26	0,61	10,32	0,71	10,09	0,32
Склонность к раздражительности и гневу как личностная особенность	16,80 <sup>1,2</sup>	2,72	19,00 <sup>1,3</sup>	4,54	14,79 <sup>2,3</sup>	3,36
Гнев-темперамент	7,72	1,65	8,30 <sup>3</sup>	2,04	7,143	2,60
Гнев-реакция	8,65	2,07	8,89	2,13	8,14	1,95
Экспрессия гнева внутрь	13,52	2,59	14,07	2,76	13,50	2,97
Экспрессия гнева вовне	15,611,2	2,47	16,86 <sup>1,3</sup>	1,91	13,98 <sup>2,3</sup>	2,83
Экспрессия гнева контроль	20,02	2,94	18,98 <sup>3</sup>	2,73	20,41 <sup>3</sup>	3,89

Статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ) по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ.

**Таблица 3. Средние значения показателей опросника показателей и форм агрессии А. Басса и А. Дарки (BDHI) у опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)**

Показатели	ОЗ (n = 46)		ОЗВИЧ (n = 57)		КГ (n = 90)	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Физическая агрессия	64,09 <sup>2</sup>	16,61	63,49 <sup>3</sup>	15,14	50,60 <sup>2,3</sup>	14,36
Вербальная агрессия	53,222	18,18	53,77 <sup>3</sup>	15,26	46,72 <sup>2,3</sup>	12,79
Косвенная агрессия	65,00	18,59	64,09	25,16	64,50	21,29
Негативизм	48,70	20,93	47,37	23,49	48,89	15,61
Раздражение	52,63 <sup>2</sup>	17,07	54,65 <sup>3</sup>	12,06	42,99 <sup>2,3</sup>	12,79
Подозрительность	54,04	15,87	58,67 <sup>3</sup>	16,01	47,30 <sup>3</sup>	20,99
Обида	53,701	17,03	64,32 <sup>1,3</sup>	18,12	49,9 <sup>2,3</sup>	21,62
Чувство вины	51,89 <sup>1,2</sup>	16,01	67,35 <sup>1,3</sup>	17,28	40,46 <sup>2,3</sup>	10,92
Индекс агрессивности	56,64 <sup>2</sup>	13,55	57,30 <sup>3</sup>	11,02	46,77 <sup>2,3</sup>	8,72
Индекс враждебности	53,87 <sup>1</sup>	12,07	61,49 <sup>1,3</sup>	14,54	48,61 <sup>3</sup>	18,17

Статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ) по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ.

**Таблица 4. Средние значения показателей теста смысловых ориентаций (PIL) у опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)**

Показатель	ОЗ		ОЗВИЧ		КГ	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Цель в жизни	23,96 <sup>1***,2***</sup>	4,03	20,54 <sup>3***</sup>	2,92	30,43	4,81
Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни	19,93 <sup>1*,2***</sup>	2,96	18,35 <sup>3***</sup>	2,83	29,96	3,88
Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией	17,93 <sup>2***</sup>	2,62	17,25 <sup>3***</sup>	3,66	25,97	3,25
Локус-контроля — Я	17,83 <sup>2***</sup>	2,58	17,14 <sup>3***</sup>	1,95	21,27	2,74
Локус-контроля — Жизнь	22,00 <sup>1***,2***</sup>	2,72	19,28 <sup>3***</sup>	3,71	30,73	3,79
Общий показатель	77,57 <sup>2***</sup>	12,39	76,23 <sup>3***</sup>	12,47	98,99	8,70

Статистически значимые различия между группами по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ, значения достоверности: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

вины» и «индекса агрессивности», что указывает на высокую готовность к проявлению негативных чувств, выражению их как напрямую (словесно или с применением физической силы против другого лица), так и опосредованно.

В группе ОЗВИЧ выше показатели «обида», «чувства вины» «индекса враждебности» по сравнению с ОЗ и КГ, а также «подозрительности» по сравнению с КГ. ВИЧ-инфицированные опиоидзависимые чаще, чем другие респонденты, переживают негативные эмоции в связи несправедливым к ним отношением, оскорблениями, что выражается в раздражении, недоверчивом отношении к окружающим. Высокие показатели чувства вины у пациентов обеих групп указывают на ощущаемые ими угрызения совести, убеждение в том, что они

является «плохими» людьми, а их поведение не соответствует морально-нравственным нормам.

#### **Результаты исследования смысловых ориентаций опиоидзависимых при помощи опросника СЖО (PIL) (табл. 4).**

Сравнительный анализ данных, полученных с помощью опросника СЖО выявил ряд достоверных различий между группами. Показатели «Цель в жизни», «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни», «Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией», «Локус-контроля — Я», «Локус-контроля — Жизнь» и «Общий показатель» в группах ОЗВИЧ и ОЗ были ниже, чем в КГ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у опиоидзависимых отме-

чаются затруднения в формировании планов на будущее, утрата направленности своих действий, отсутствии уверенности в своих силах, способности жить в соответствии со своими целями и представлениями. Прожитая часть жизнь оценивается респондентами негативно, а процесс жизни воспринимается как неинтересный и эмоционально не насыщенный. В группах опиоидзависимых низкий уровень убежденности в том, что они могут контролировать свою жизнь, свободно принимать решения и их реализовывать. У обследуемых с ОЗВИЧ значения по шкалам «Цель в жизни», «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни», «Локус-контроля — Жизнь», были меньше по сравнению с ОЗ, что указывает на еще более низкий уровень смысла понимания существования, осмысленности целей, удовлетворенности своей жизнью в настоящем, уверенности в том, что жизнь неподвластна сознательному контролю.

В группах ОЗ и ОЗВИЧ общий уровень осмысленности, насыщенности и удовлетворенности жизнью ниже по сравнению с КГ.

**Результаты исследования копинг-стратегий с использованием опросника Р.С. Лазаруса (WCCQ) (табл. 5).**

По данным сравнительного анализа установлены следующие значимые различия: больные ОЗ и ОЗВИЧ чаще, чем в КГ, прибегают к стратегиям «дистанцирование», «самоконтроль», «бегство-избегание», «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка». В группе ОЗВИЧ уровень применения копинг-стратегий «конфронтативный копинг» и «поиск социальной поддержки», выше, чем в КГ.

Таким образом, опиоидзависимые, как правило, используют неэффективные способы совладающего поведения, которые направлены на уход от проблемы, избегание, подавление и сдерживание эмоций, неконструктивное разрешение трудностей, необходимость приложения усилий для регулирования своих мыслей и действий. Данные пациенты меньше склонны фокусироваться на существующих проблемах, искать в них позитивный смысл. У ВИЧ-инфицированных респондентов регистрируется высокий уровень конфликтных способов разрешения и преодоление ситуации, при этом они в большей степени склонны к поиску информационной и действенной поддержки со стороны близких, социального окружения.

**Результаты исследования стигматизации/дискриминации при помощи модифицированной шкалы методики Б.Г. Линка (LINK) (табл. 6).** Модифицированная «целевая» шкала методики Б.Г. Линка предназначена для измерения косвенной, «проективной» готовности респондентов стигматизировать/дискриминировать людей по статусу «наркозависимость» и «ВИЧ-инфицированный». Методика позволяет оценить мнение обследуемых групп о том, как большинство людей, а не сами респонденты, относится к ВИЧ-позитивным и

наркозависимым в различных сферах жизни: по вопросам трудоустройства, бракосочетания, безопасности, доверия и т. д.

Результаты сравнительного исследования стигматизации/дискриминации респондентов выявили следующие значимые различия: показатели стигматизации/дискриминации по признакам наркозависимости и ВИЧ-инфицированности в группах ОЗ и ОЗВИЧ выше, чем в КГ; пациенты ОЗВИЧ по сравнению с пациентами ОЗ демонстрируют более высокий уровень стигматизации ВИЧ-инфицированных.

**Результаты исследования качества жизни при помощи «ВОЗКЖ-100», (WHOQOL-100) (табл. 7).** По данным анализа показателей опросника ВОЗ КЖ-100 установлено, что в группе ОЗВИЧ субъективное восприятие качества жизни статистически значимо ниже по сравнению с КГ в субсферах: «G-удовлетворенность здоровьем и КЖ», «F1—физическая боль и дискомфорт», «F2—жизненная активность, энергия, усталость», «F3—сон и отдых», «F4—положительные эмоции», «F5—познавательные функции» «F6—самооценка», «F7—образ тела и внешность», «F8—отрицательные эмоции», «F10—выполнение повседневных дел», «F11—зависимость от лекарств и лечения», «F12—работоспособность», «F13—личные отношения», «F14—практическая социальная поддержка», «F15—сексуальная активность», «F16—физическая безопасность», «F18—финансовые ресурсы», «F20—приобретение новой информации», «F21—возможности использования отдыха», «F24—духовность, личные убеждения». При этом только в данной группе по сравнению с КГ отмечается снижение показателей в субсферах «F5», «F7», «F10», «F14», «F15», «F16», «F18», «F19», «F20», «F21», «F24». В обеих группах опиоидзависимых значения субсфер «G», «F1», «F2», «F3», «F4», «F6», «F8», «F9», «F11», «F12», «F13» были достоверно ниже, чем в КГ. Показатель субферы «F9—подвижность» по сравнению с КГ достоверно снижен лишь в группе ОЗ.

Между группами ОЗ и ОЗВИЧ было выявлено меньше статистически достоверных различий. В группе ОЗ, по сравнению с ОЗВИЧ, выше следующие показатели: «G-удовлетворенность здоровьем и КЖ», «F1—физическая боль и дискомфорт», «F2—жизненная активность, энергия, усталость», «F7—образ тела и внешность», «F8—«отрицательные эмоции», «F10—выполнение повседневных дел», «F11—зависимость от лекарств и лечения», «F12—работоспособность», «F21—возможности использования отдыха».

Данные, полученные по субсферам опросника ВОЗКЖ-100, находят свое отражение и в интегральных показателях. В обеих группах опиоидзависимых показатели качества жизни в «физической сфере», «психологической сфере», «уровне независимости», «социальных отношениях», «общем качестве жизни» статистически значимо хуже, чем в КГ. У респондентов в группе ОЗВИЧ при сравнении с КГ удовлетворенность КЖ статистически значимо ниже по всем сферам, вклю-

**Таблица 5. Средние значения показателей опросника для изучения копинг-стратегий Р.С. Лазаруса (WCQ) у опиоидзависимых с ВИЧ-положительным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)**

Показатели	ОЗ (n = 46)		ОЗВИЧ (n = 57)		КГ (n = 90)	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Конфронтативный копинг	9,63	2,77	10,07 <sup>3</sup>	2,67	8,64 <sup>3</sup>	2,76
Дистанцирование	8,432	2,64	8,32 <sup>3</sup>	2,45	7,02 <sup>2,3</sup>	1,36
Самоконтроль	14,092	3,42	14,26 <sup>3</sup>	3,25	12,47 <sup>2,3</sup>	2,92
Поиск социальной поддержки	10,93	2,18	12,18 <sup>3</sup>	3,31	10,76 <sup>3</sup>	2,90
Принятие ответственности	8,17	1,29	10,65	11,58	8,23	1,28
Бегство–избегание	10,74 <sup>2</sup>	3,92	10,18 <sup>3</sup>	4,64	6,57 <sup>2,3</sup>	2,52
Планирование решения проблемы	8,39 <sup>2</sup>	2,04	8,40 <sup>3</sup>	1,77	11,40 <sup>2,3</sup>	2,10
Положительная переоценка	8,70 <sup>2</sup>	1,68	8,44 <sup>3</sup>	2,42	11,31 <sup>2,3</sup>	3,35

Статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ) по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ.

**Таблица 6. Средние значения показателей модифицированной шкалы стигматизации Б.Г. Линка (LINK) у опиоидзависимых с ВИЧ-положительным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)**

Показатели	ОЗ (n=46)		ОЗВИЧ (n=57)		КГ (n=90)	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
ВИЧ-стигма	10,52 <sup>1,2</sup>	1,07	14,60 <sup>1,3</sup>	1,85	5,14 <sup>2,3</sup>	0,91
Нарко-стигма	14,93 <sup>2</sup>	1,54	15,19 <sup>3</sup>	1,57	6,61 <sup>2,3</sup>	1,15

Статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ) по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ.

чая показатель «общее качество жизни». При этом ОЗВИЧ по сравнению с ОЗ оценивают значительно ниже благополучие в «психологической» сфере и «уровне независимости». В отличие от групп ОЗ и КГ, снижение удовлетворенности КЖ в сферах «окружающая среда» и «духовная сфера» регистрируется только в группе ОЗВИЧ.

### Обсуждение

Большинство выполненных ранее исследований затрагивают лишь отдельные аспекты психосоциального функционирования опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом [5, 6, 8, 22, 57, 58, 40, 35, 62, 54]. В тоже время, биопсихосоциальная парадигма предусматривает целостный подход к изучению особенностей формирования, диагностики, лечения и реабилитации аддиктивных расстройств.

В проведенном исследовании впервые была осуществлена попытка максимально охватить и сравнить социально-психологические, поведенческие и клинические характеристики опиоидзависимых с ВИЧ-положительным и ВИЧ-негативным статусами. Ранее в Сообщении 1 были опубликованы данные, свидетельствующие о более неблагоприятном социальном и психопатологическом

состоянии ВИЧ-инфицированных опиоидзависимых потребителей инъекционных наркотиков, по сравнению с опиоидзависимыми, не инфицированными ВИЧ. В группах наркозависимых отмечен высокий уровень риска ВИЧ-инфицирования при употреблении наркотиков, риск передачи инфекций половым путем, который максимально выражен в группе ОЗВИЧ [11].

В Сообщении 2 представлены результаты исследования личностных характеристик, показателей агрессии, гнева, смысловых ориентаций, копинг-стратегий, стигматизации/дискриминации, а также качества жизни опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом.

Изучение индивидуально-психологических свойств личности с учетом принадлежности человека к той или иной группе демонстрирует индивидуальное своеобразие конкретной личности и позволяет с большей долей вероятности прогнозировать ее реальное поведение в определенных жизненных ситуациях [15]. Исследования, освещающие вопросы личностных особенностей зависимых от ПАВ, широко представлены в научной литературе [32, 27, 17, 28, 24]. В настоящее время обсуждается вопрос о возможности выделения особого, специфического «наркоманического дефекта» или «зависимой личности» [27, 18]. Достоверно установлено, что у больных с зависимо-

Таблица 7. Средние значения показателей опросника «ВОЗЖ-100» (WHOQOL-100) у опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным (ОЗВИЧ), ВИЧ негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)

Показатель	ОЗ	ОЗВИЧ		КГ		
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
G–общее качество жизни и состояние здоровья	12,91 <sup>1***,2***</sup>	2,14	10,88 <sup>3***</sup>	2,16	15,66	2,34
F1–физическая боль и дискомфорт	13,15 <sup>1**,2***</sup>	2,35	11,37 <sup>3***</sup>	1,99	15,11	2,64
F2–жизненная активность, энергия, усталость	13,70 <sup>1*,2*</sup>	2,72	12,26 <sup>3***</sup>	3,07	15,19	3,16
F3–сон и отдых	13,70 <sup>2***</sup>	4,70	13,68 <sup>3***</sup>	4,67	17,18	3,48
F4–положительные эмоции	13,20 <sup>2**</sup>	2,65	12,32 <sup>3***</sup>	3,43	15,11	3,33
F5–познавательные функции	14,30	2,39	13,70 <sup>3***</sup>	2,43	15,28	2,27
F6–самооценка	14,76 <sup>2*</sup>	1,95	13,93 <sup>3***</sup>	2,85	15,81	2,19
F7–образ тела и внешность	15,39 <sup>1*</sup>	2,80	13,61 <sup>3***</sup>	3,62	15,91	3,20
F8–отрицательные эмоции	14,78 <sup>1*,2*</sup>	2,58	13,33 <sup>3***</sup>	3,56	16,23	3,26
F9–подвижность	16,46 <sup>2*</sup>	2,77	16,84	3,06	17,81	2,56
F10–выполнение повседневных дел	15,91 <sup>1*</sup>	2,62	14,42 <sup>3***</sup>	3,37	16,90	2,64
F11–зависимость от лекарств и лечения	15,85 <sup>1*,2***</sup>	3,78	13,70 <sup>3***</sup>	4,20	18,52	3,06
F12–работоспособность	16,76 <sup>1*,2*</sup>	2,90	15,05 <sup>3***</sup>	3,55	18,18	2,40
F13–личные отношения	14,78 <sup>2*</sup>	3,13	14,14 <sup>3***</sup>	3,07	16,19	3,03
F14–практическая социальная поддержка	14,41	3,00	14,02 <sup>3**</sup>	3,18	15,70	3,16
F15–сексуальная активность	13,59	3,17	13,35 <sup>3*</sup>	3,80	14,94	3,08
F16–физическая безопасность	14,30	2,13	13,65 <sup>3*</sup>	2,07	14,67	2,66
F17–окружающая среда дома	13,83	2,93	13,00	3,52	14,37	3,65
F18–финансовые ресурсы	12,00	2,50	10,67 <sup>3**</sup>	2,99	12,32	3,39
F19–медицинская и социальная помощь	12,43	3,00	12,04	2,95	13,02	3,24
F20–приобретение новой информации	14,54	2,47	13,86 <sup>3***</sup>	2,58	15,48	2,14
F21–возможности использования отдыха	15,28 <sup>1*</sup>	3,64	13,67 <sup>3***</sup>	3,56	16,10	2,78
F22–окружающая среда	13,39	3,00	13,16	2,66	14,10	3,25
F23–транспорт	13,67	2,97	13,49	3,06	14,00	3,64
F24–духовность, личные убеждения	14,78	2,85	13,98 <sup>3**</sup>	3,55	15,63	2,98
Физическая сфера	13,51 <sup>2***</sup>	2,57	12,44 <sup>3***</sup>	2,55	15,82	2,13
Психологическая сфера	14,49 <sup>1*,2*</sup>	1,79	13,38 <sup>3***</sup>	2,62	15,67	1,78
Уровень независимости	16,24 <sup>1*,2***</sup>	2,35	15,00 <sup>3***</sup>	3,00	17,85	1,71
Социальные отношения	14,26 <sup>2**</sup>	2,59	13,83 <sup>3***</sup>	2,82	15,61	2,15
Окружающая среда	13,68	1,65	12,94 <sup>3***</sup>	1,92	14,25	1,62
Духовная сфера	14,78	2,85	13,98 <sup>3**</sup>	3,55	15,63	2,98
Общее качество жизни (КЖ-100)	86,97 <sup>2***</sup>	11,01	81,58 <sup>3***</sup>	14,39	94,85	8,17

Статистически значимые различия между группами по результатам дисперсионного анализа: <sup>1</sup> ОЗ–ОЗВИЧ, <sup>2</sup> ОЗ–КГ, <sup>3</sup> ОЗВИЧ–КГ, значения достоверности: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

стью от ПАВ, и, в частности, у опиоидзависимых, регистрируются специфические индивидуально-психологические характеристики, такие, как эгоцентризм, незрелость, неспособность заботиться о себе, замкнутость, нарушения в регулировании эмоций, обособленность, недостаточный контроль влечений и поведения, которые увеличивают вероятность возникновения зависимости от различных видов наркотических средств и ухудшают прогноз заболевания [23, 33, 41]. Воздействие вирусной инфекции на центральную нервную систему усугубляет общее состояние и снижает адаптационные возможности личности [48].

Результаты настоящего исследования, полученные с помощью 16-факторного опросника Р.Б. Кеттелла, подтверждают существование комбинаций дисфункциональных индивидуально-психологических черт у пациентов с опиоидной зависимостью, которые можно представить в виде базовых блоков личностных свойств. Коммуникативные свойства личности опиоидзависимых характеризуются избирательностью в межличностных отношениях, причем круг близкого окружения у них достаточно узкий. Активность в установлении и сохранении новых контактов невысокая. Отношение к людям настороженное, подозрительное, недоверчивое. Отмечается склонность к рискованному поведению, а также готовность подчиняться мнению и требованиям группы. В эмоциональной сфере выявляются повышенная тревожность, раздражительность, мнительность, низкая стрессоустойчивость, излишняя эмоциональная напряженность, низкий контроль эмоций и поведения, зависимость от настроений, страх, недовольство собой, неуверенность, чувство вины. Интеллектуальные возможности характеризуются меньшей оперативностью и некоторой ригидностью мышления. В мыслительных процессах преобладают прагматичность и конкретность. Адаптивность регуляторных свойств личности (самодисциплина и моральная нормативность) снижена, в социальном поведении преобладают меньшая критичность, а также пренебрежение общепринятыми правилами и нормами. В группе опиоидзависимых в личностном профиле доминируют смелость, напористость, импульсивность и склонность к риску. В группе ВИЧ-инфицированных потребителей опиоидов отмечались худшие показатели в интеллектуально-эмоциональной сфере, у них максимально выражены низкий самоконтроль, аффективность, фрустрированность, ригидность и конкретность мышления, что связано с воздействием инфекционных и токсических агентов.

Данные опросника STAXI свидетельствуют о том, что характерной особенностью личности опиоидзависимых является гнев, который определяет деструктивность эмоционального реагирования на раздражители и направлена на окружающий мир. У опиоидзависимых с ВИЧ-инфекцией, на фоне наименьшей способности контролировать и подавлять гнев, индивидуально-динамические показатели гнева максимально интенсивны и вы-

ражены, что является одним из механизмов формирования агрессии.

Ранее было показано, что выраженные состояния гнева, снижение контроля гнева и экспрессия гнева в корне свойственны зависимым от ПАВ [55, 47, 46, 49]. Гнев, как негативное эмоциональное состояние, тесно связан с агрессией, потенцирует конфликтно-агрессивные паттерны поведения [16, 49].

Агрессия занимает значительное место в структуре аддиктивных расстройств и проявляются семейными, межличностными конфликтами, различными формами насилия [55, 47, 46, 10, 61]. Существует тесная взаимосвязь между потреблением ПАВ и характером агрессии, при этом различные виды зависимости от ПАВ существенно отличаются друг от друга в выраженности показателей агрессии [10, 61]. В ряде исследований отмечено, что у больных с героиновой зависимостью часто наблюдается склонность к агрессии [51], а наибольшие значения данного показателя отмечались у потребителей героина, имевших судимости [52]. Склонность к насилию среди ВИЧ-инфицированных и лиц с высоким риском ВИЧ-инфицирования выше, чем в целом среди населения [43]. Осознание ВИЧ-инфицированности как неизлечимой болезни вызывает у больных негативные эмоции и агрессивные реакции [21].

В данной работе установлено, что в группах ОЗВИЧ и ОЗ отмечается высокий уровень агрессивности, а также готовность к использованию физической и вербальной агрессии. Данные формы агрессии сопровождаются наличием выраженной раздражительности и чувства вины. Агрессивность при потреблении ПАВ связана, с нашей точки зрения, не только с высокими показателями гнева и инфекционно-токсическим воздействием на ЦНС, но с конфликтом между необходимостью принадлежать к обществу и потребностью сопротивляться его запретам, связанным с приемом ПАВ. Поскольку потребление ПАВ часто сопровождается срывами циклов реализации потребностей (невозможность достать желаемое вещество, противодействие окружения и органов правопорядка, стигматизация наркопотребителей), агрессия приобретает длительный и стойкий характер, перерастая в агрессивность как черту личности, что может быть причиной повышения показателя шкалы STAXI — «склонность к раздражительности и гневу как личностная особенность». У больных ОЗВИЧ агрессивные тенденции поддерживаются значительным уровнем подозрительности и враждебности, обиды, что, возможно связано, как с медико-социальными проблемами, дискриминацией, так и с осознанием наличия тяжелой неизлечимой инфекционной патологии.

ВИЧ-положительный статус является для пациентов серьезной психологической травмой и ассоциируется у большинства из них со смертным приговором, что оказывает влияние на поведение и жизненные позиции больного [12].

Исследование смысложизненных ориентаций показало, что у опиоидзависимых обеих групп

регистрируется низкий уровень осмысленности существования, недостаточная целеустремленность, отсутствие планов на будущее. Эмоциональная оценка процесса жизни больными чаще носит отрицательный характер, у них отмечается отсутствие уверенности в своих силах и способности контролировать свою жизнь в соответствии с представлениями о ней. Наркозависимые не удовлетворены результатами прожитой части жизни. Наличие ВИЧ-инфекции у потребителей опиоидов усугубляет негативное восприятие их жизненных перспектив и смысла существования, приводит к большей потере контроля над жизнью, пересмотру целей, планов на будущее, в данной группе регистрируется наименьшая удовлетворенность собственной жизнью. Низкие показатели смысловых ориентаций у больных с опиоидной зависимостью были выявлены ранее и описаны в ряде работ [9, 38].

Неспособность сформулировать жизненные цели, снижение адаптационно-компенсаторных возможностей организма и уровня личности, потребление ПАВ, могут приводить к формированию неэффективных стратегий совладания с субъективно трудными жизненными ситуациями.

В данной работе с помощью опросника Лазаруса было показано, что в поведении обеих групп наркопотребителей преобладают дезадаптивные копинг-стратегии: дистанцирование и избегание в отношениях с окружающими, спонтанное решение возникающих проблем, которые в немалой степени обусловлены характерологическими особенностями наркозависимой личности. Больные ОЗ и ОЗВИЧ демонстрируют снижение способности положительно оценивать происходящие события, не стремятся принимать ответственность на себя, что в целом приводит к ухудшению социального функционирования. У пациентов ОЗВИЧ, по сравнению с группой контроля, выделяются некоторые специфические копинг-стратегии, в частности готовность к конфронтации — неадаптивной агрессивно-ориентированной стратегии поведенческой активности, приводящей к конфликтным напряженным отношениям с окружающими, что подтверждается высокими значениями «индекса враждебности» (BDHI) и проявлений гнева (STAXI). Вместе с тем для них же являются характерными поиск социальной, эмоциональной и информационной поддержки социума. Отмечаемые поведенческие реакции данной группы пациентов связаны с характером заболеваний, вышперечисленными личностными особенностями и пониманием возможных опасных последствий ВИЧ-инфицированности как на индивидуальном, так и на социальном уровнях. Доминирование неадаптивных форм совладающего поведения у потребителей опиоидов было продемонстрировано в других исследованиях [36].

Стигматизация расстройств, обусловленных потреблением психоактивных веществ и ВИЧ-инфекцией, является серьезной медико-психологической и социальной, но и особенно актуальной для наркологии проблемой [1]. Выде-

ление больных среди других, «клеймение» их на основании некоторых неприемлемых отклонений от нормы приводят к отчуждению и дискриминации стигматизируемых, преследованиям и другим отвергающим или враждебным действиям, что обуславливает ухудшение медико-социального состояния [60, 53, 13, 31].

Согласно нашим данным, полученным с помощью модифицированной шкалы Б.Г. Линка, потребители опиоидов обеих групп больше стигматизируют наркозависимых и ВИЧ-инфицированных, чем опрошенные из контрольной группы. Такой высокий уровень стигматизирующего отношения обусловлен отрицательным опытом взаимодействия ОЗ и ОЗВИЧ с социальным окружением, так как известно, что стигматизация по признакам наркозависимости и ВИЧ-инфицированности лишает ряда прав и не позволяет дискриминируемым реализовать множество жизненных перспектив. Низкая готовность респондентов контрольной группы стигматизировать изучаемых больных, возможно, определяется молодым возрастом испытуемых, образованием, отсутствием опыта общения с наркопотребителями, а также их толерантностью к информации о том, что связано с наркотиками, наркологическим заболеванием и ВИЧ-инфекцией. Стигматизация ВИЧ-инфицированных обследуемыми из группы ОЗ, вероятнее всего, связана с наличием угрозы ВИЧ-инфицирования и переносом на себя негативного отношения общества к ВИЧ-инфицированным, с которым они сталкивались в повседневной жизни. Наиболее высокий уровень стигматизации по ВИЧ-инфекции отмечается в группе ОЗВИЧ. Данный факт указывает на то, что эти пациенты максимально ощущают на себе действие ВИЧ-стигмы, которая приписывает стигматизируемым набор нежелательных характеристик, таких, как опасность, агрессивность, ненадежность, непредсказуемость, и сопровождается значительной социальной изоляцией и дискриминацией. Высокие уровни стигматизации и самостигматизации у потребителей опиоидов подтверждаются показателями, свидетельствующими о наличии выраженных переживаний «обида» и «вины» (BDHI).

Следует отметить, что у пациентов обеих групп происходит «наслоение» стигм как по диагнозу «наркозависимость», так и по диагнозу ВИЧ, что вероятно является следствием особенно негативного отношения социума к инфицированным наркологическим больным. Двойная стигматизация отягощает биопсихосоциальный статус пациентов и существенно снижает качество их жизни [3].

Одним из приоритетных методологических подходов биопсихосоциального направления является изучение показателя качества жизни (КЖ) [20, 39]. Качество жизни является интегральной характеристикой физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанной на его субъективном восприятии [29]. В последнее время в ряде исследований продемонстрировано, что у наркозависи-

мых отмечается низкий уровень КЖ [45, 19, 4, 64, 50]. ВИЧ-статус, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на все сферы КЖ инфицированного человека [56, 26, 2, 37].

В данной работе для оценки качества жизни использовался опросник «ВОЗКЖ-100» — многомерный инструмент, позволяющий получить основанную на индивидуальном восприятии оценку качества жизни респондента в целом и по отдельным сферам и субсферам [14].

Результаты проведенного исследования показывают, что потребители опиатов, вне зависимости от ВИЧ-статуса, имеют низкий уровень удовлетворенности качеством своей жизни и состоянием здоровья: показатели в «физической сфере», «психологической сфере», «уровне независимости», «социальных отношениях», и «общем качестве жизни» у них достоверно хуже, чем у здоровых испытуемых. Снижение удовлетворенности КЖ в группах наркозависимых возможно вызвано физическим дискомфортом, снижением самооценки, нехваткой положительных эмоций, зависимостью от медикаментозной поддержки и медицинских вмешательств. В группах ОЗ и ОЗВИЧ отмечается снижение способности справляться с работой, восстанавливать и поддерживать близкие личные взаимоотношения с окружающими, а также регистрируются беспокойство о своей внешней привлекательности. По сравнению с ОЗ, у ОЗВИЧ собственное самочувствие и качество жизни воспринимаются хуже: их в большей степени беспокоят высокая утомляемость, сниженная жизненная активность, отрицательные эмоции и неприятные физические ощущения, что может быть обусловлено как инфекционно-соматическими и психическими нарушениями (депрессия, тревога), так и индивидуально-психологической дезадаптацией. Данное состояние сопровождается более выраженной необходимостью в получении лекарств и лечения. У серопозитивных наркозависимых хуже работоспособность, больше проблем с выполнением повседневных дел, меньше возможностей отдыхать и испытывать удовольствие. Образ тела и внешность воспринимаются более ими негативно. У ВИЧ-инфицированных потребителей опиоидов удовлетворенность качеством жизни, при сравнении с нормативными показателями, достоверно хуже во всех сферах, и, кроме того, по целому ряду субсфер регистрируется снижение показателей исключительно в данной группе. Это свидетельствует о том, что ВИЧ-позитивные пациенты меньше чувствуют поддержку и практическую помощь со стороны близкого окружения, у них меньше возможностей по организации своего досуга и отдыха и удовлетворения сексуальных потребностей. Для пациентов группы ОЗВИЧ характерны низкая удовлетворенность финансовыми ресурсами, отсутствие ощущения физической безопасности и защищенности. У таких больных хуже когнитивное функционирование, больше проблем с приобретением новой информации, а также с получением медицинской и социальной помощи. Су-

ществующий медико-социальный статус снижает удовлетворенность в «духовной» сфере.

Результаты исследования, представленные в обеих наших статьях, свидетельствуют о том, что при опиоидной зависимости нарушения носят комплексный характер и затрагивают все стороны биопсихосоциального функционирования пациентов. ВИЧ-позитивный статус существенно снижает адаптационно-компенсаторные возможности организма, утяжеляет состояние соматического, психического и социального здоровья наркозависимых, обуславливает формирование специфичных только для данной группы аддиктивных и психопатологических расстройств, а так же индивидуально-психологических и поведенческих отклонений. Существующая комбинация заболеваний увеличивает риск наркопотребления и распространения инфекционных заболеваний, ухудшает прогноз.

Многомерная клинико-психологическая диагностика при сложной коморбидной патологии позволяет не только комплексно оценивать состояние больного человека, но также помогает обозначить основные принципы и направления медико-социальных воздействий. Система оказания медицинской и социальной помощи должна быть доступной и соответствовать потребностям и особенностям как инфицированных, так и не инфицированных потребителей наркотиков. Усилия необходимо направлять на уменьшение проявлений всего комплекса заболеваний, индивидуализацию диагностических, фармакологических, психотерапевтических и социально ориентированных интервенций. Взаимодействие с пациентами должно основываться на уважительном отношении, конфиденциальности, толерантности к их медико-социальному, юридическому и финансовому статусу, а также на взаимном доверии, сотрудничестве и недопустимости ограничения прав больных людей. Следует применять технологии, ориентированные на улучшение коммуникативных, эмоциональных, интеллектуальных характеристик наркопотребителей, выработку навыков самоконтроля, снижение уровня стигматизации, агрессии и рискованных форм поведения, а также на обретение новых жизненных смыслов, целей и ценностей. Социально-терапевтическое воздействие нужно сконцентрировать на повышении образования, профориентации, информационной поддержке, трудоустройстве, организации групп самопомощи и терапевтических сообществ. Объединение усилий пациентов, семьи, специалистов медицинских учреждений и социальных служб позволит более эффективно реализовывать программы восстановления здоровья и социальной адаптации наркологических больных.

## Литература

1. Александров А.А. Стигматизация в наркологии // *Медицинская панорама*. — 2006. — № 6. — С. 42–46.
2. Барков Д.А., Улюкин И.М. Психологические показатели и качество жизни больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины // *Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*. — СПб.: ВМедА, 2006. — С. 40. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа [http://www.infectology.ru/conference/22\\_24\\_03\\_2006/11-51.pdf](http://www.infectology.ru/conference/22_24_03_2006/11-51.pdf)
3. Беляева В.В., Покровский В.В., Кравченко А.В. Консультирование при ВИЧ-инфекции. Пособие для врачей различных специальностей. — М. — 2003. — 77 с.
4. Бойко Е.О. Качество жизни и социальное функционирование больных наркологическими заболеваниями и шизотипическим расстройством: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2009. — 34 с.
5. Бородина О.И., Козлов А.П. Социально-поведенческие риски ВИЧ-инфицирования потребителей инъекционных наркотиков // *Журнал социологии и социальной антропологии*. — 2007. — Т. 10. — № 3. — С. 112–131.
6. Бутс Р.Е., Квятковский К.Ф., Легман В.Е. и др. Рискованное поведение и ВИЧ/СПИД в Украине // *К.: МБФ «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине»*. — 107 с.
7. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р. и др. Методика для психологической диагностики споров со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. Пособие для врачей и мед. психологов. — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2009. — 37 с.
8. Должанская Н.А., Бузина Т.С. Профилактика парентеральных инфекций в связи с употреблением психоактивных веществ // *Руководство по наркологии / ред. Н.Н. Иванец — М.: Медпрактика*. — 2002. — Т. 24. — С. 390–397.
9. Зениова Н.И., Каклюгин Н.В. Динамика смысловых ориентаций у лиц с опийной зависимостью, участвующих в реабилитационных программах религиозного и нерелигиозного типа // *Вестник Московского Университета*. — Сер. 14. — Психология. — 2012. — № 3. — С. 49–59.
10. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Ильюшкина Е.В., Берно-Беллекур И.В., Агрессивное поведение и гнев в структуре зависимостей от различных ПАВ // *Психическое здоровье*. — 2012. — № 12 (79) — С. 118–127.
11. Илюк Р.Д., Джалилова З.О., Громыко Д.И., Ильюшкина Е.В., Святенко В.С., Ерофеева Н.А., Берно-Беллекур И.В., Торбан М.Н., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М. Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом. Сообщение 1: Сравнительный анализ клинических, социально-психопатологических показателей, а также поведения, связанного с риском инфицирования ВИЧ // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2015. — № 3. — С. 44–56.
12. Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М. Экзистенциальный кризис у ВИЧ-инфицированных наркозависимых как психотерапевтический ресурс // *Психотерапия в системе медицинских наук в период становления доказательной медицины: Сборник тезисов научной конференции с международным участием*. — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2006. — С. 163.
13. Кабанов М.М., Бурковский Г.В. Редукция стигматизации и дискриминации психически больных // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2000. — Т. 1. — С. 3–8.
14. Кабанов М.М., Бурковский Г.В., Коцюбинский А.П. и др. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике. Пособие для врачей и психологов. — СПб. — 1998. — 55 с.
15. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла. Учебно-методическое пособие. — СПб.: Речь. — 2007. — 104 с.
16. Кассинов Г., Тафрейт Р.Ч. Психотерапия гнева: полное практическое руководство / Пер. с англ.: Гневко М., Никонова А. — М.: АСТ; СПб.: Сова. — 2006. — 477 с.
17. Козлов А.А. Клинические проявления изменений личности у больных наркоманиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 1994. — 28 с.
18. Козлов А.А., Рохлина М.Л. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2000. — № 7. — С. 23–27.
19. Колотилин М.Г. Сравнительный анализ клинико-психопатологических расстройств и качества жизни при формировании опиоидной наркомании для разработки дифференцированных подходов к терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2014. — 23 с.
20. Комаров Е.В., Шабанов П.Д. Лечение алкогольной зависимости и тревожных расстройств с помощью пропротена 100 и качество жизни пациентов // *Психофармакология и биологическая наркология*. — 2009. — Т. 9. — Вып. 1–2. — С. 25–46.
21. Корнеева Г.К. Психологические особенности смысловой сферы личности ВИЧ-инфицированных осужденных в условиях лишения свободы: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — Рязань. — 2004. — 24 с.
22. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Вышинский К.В. и др. Социально-демографические и поведенческие особенности потребителей наркотиков и оценка их численности в городах Северо-Западного федерального округа // *Жур-*

- нал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 5. — Вып. 2: Аддиктивные расстройства. — С. 51–57.
23. Лавриненко В.И., Садилов Г.Н., Джанмедов А.М. Некоторые психологические особенности лиц, потребляющих одурманивающие средства // Актуальные вопросы наркологии: Тезисы республиканского совещания наркологов 24–25 апреля 1989 года. — Ашхабад. — 1989. — С. 32–34.
  24. Ланда А.Н. Некоторые вопросы изучения личности и познавательных функций у больных опийной наркоманией // Некоторые проблемы наркологии и токсикологии: Сборник научных трудов. — М. — 1989. — С. 102–110.
  25. Леонтьев Д.А. Тест смысло-жизненных ориентаций (СЖО). — 2-е изд. — М.: Смысл. — 2000. — 18 с.
  26. Литвинцев С.В., Барков Д.А., Соловьев Е.Ю., Колотилин М.Г. Качество жизни при наркотической зависимости и инфицированности ВИЧ и гепатитами В и С // Наркология. — 2004. — №3. — С. 48.
  27. Менделевич В.Д., Садыкова Р.Г. Психология зависимой личности. — Казань. — 2002. — 240 с.
  28. Найденова Н.Г., Радченко А.Ф., Власова И.Б. Клиническая диагностика опийной интоксикации // Актуальные вопросы лечения и реабилитации в психиатрии и наркологии. — М.; Томск; Краснодар. — 1992. — С. 76–79.
  29. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Нева. — 2002. — 320 с.
  30. Профилактика и лечение ВИЧ/СПИДа у потребителей наркотиков: глобальная перспектива. — 2010. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/globalRussian.pdf>
  31. Рехтина Н.В. Дифференциация факторов и условий качества жизни в контексте распространения социально-обусловленных заболеваний (на примере исследования ВИЧ-положительных) // Известия Алтайского государственного университета. — 2010. — № 2/2 (66). — С. 223–226.
  32. Рохлина М.Л. Наркоманическая личность // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 7. — С. 23–26.
  33. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина. — 2005. — 304 с.
  34. Соловьева С.Л., Меркурьева А.А., Ковалева М.В. Результаты исследования психометрических свойств русскоязычной версии методики Спилберга (STAXI) // Сибирский психологический журнал. — 2000. — № 3. — С. 90–93.
  35. Станько Э.П., Игумнов С.А., Гелда А.П. Эпидемиология наркозависимости и ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2014. — № 4. — С. 15–21.
  36. Тухтарова И.В. Копинг-стратегии, механизмы психологической защиты и психосоциальная адаптация больных с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2003. — 23 с.
  37. Филоненко Н.Г. Научное обоснование основных направлений повышения качества жизни ВИЧ-инфицированных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: ННИИОЗ РАМН. — 2009. — 24 с.
  38. Хохлова К.А. Особенности психологической адаптации наркозависимых на этапе реабилитации // Практическая психология. — 2006. — № 2. — С. 17–18.
  39. Яковлева Н. Психологические особенности ВИЧ-положительных подростков // Журнал «СПИД. Секс. Здоровье». — 2009. — № 02. — С. 15.
  40. Abad N., Baack B.N., O'Leary A. et al. A Systematic Review of HIV and STI Behavior Change Interventions for Female Sex Workers in the United States // AIDS and Behavior. — 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]. — Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711295>
  41. Budhachandra Y., Ramesh K., Sumitra G. Personality profile among Human Immunodeficiency Virus (HIV) positives and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) patients of injecting drug users // Kathmandu University Medical Journal. — 2007. — № 5. — P. 38–41.
  42. Buss A.H., Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility // J. Cons. Psychol. — 1957. — Vol. 21. — P. 343–349.
  43. Cohen M., Deamant C., Barkan S. et al. Domestic violence and childhood sexual abuse in HIV-infected women and women at risk for HIV // Am. J. Public Health. — 2000. — Vol.90. — P. 560–565.
  44. Crumbaugh J.S. Cross-validation of Purpose-in-Life test based on Frankl's concepts // Journal of Individual Psychology. — 1968. — Vol. 24. — № 1. — P. 74–81.
  45. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Lammertyn J. et al. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment // Qual. Life Res. — 2011, February. — Vol.20. — P. 139–150.
  46. De Mojá C.A., Spielberger C.D. Anger and drug addiction // Psychological Reports. — 1997. — № 81. — P. 152–154.
  47. Eftekhari A., Turner A.P., Larimer M.E. Anger expression, coping, and substance use in adolescent offenders // Addict. Behav. — 2004. — Vol. 29, № 5. — P. 1001–1008.
  48. Ellis R., Langford D., Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair // Nat. Rev. Neurosci. — 2007, Jan. — № 8. — P. 33–44.
  49. Fernandez E., Scott S. Anger treatment in chemically-dependent inpatients: evaluation of phase effects and gender // Behav. Cogn. Psychotherapy. — 2009. — Vol. 37. — № 4. — P. 431–447.
  50. Fischer J.A., Conrad S., Clavarino A.M. et al. Quality of life of people who inject drugs: characteristics and comparisons with other population samples // Qual. Life Res. — 2013. — № 22. — P. 2113–21.
  51. Gerra G., Di Petta G., D'Amore A. et al. Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent

- patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2006. — Vol.30. — P. 1291–1298.
52. Gerra G., Garofano L., Pellegrini C. et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients // *Addiction Biology*. — 2005. — № 10. — P. 275–281
  53. Goffman E. *Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity* // Englewood Cliffs. — 1963. — P. 147.
  54. Goldstein R.B., Johnson M.O., Rotheram-Borus M.J. et al. The NIMH Healthy Living Project Team. Psychological Distress, Substance Use, and Adjustment among Parents Living with HIV // *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*. — 2005. — Vol.18. — P. 362–373.
  55. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Kiselev A.S. et al. Hostility and anger in patients dependent on different psychoactive drugs // *Activitas Nervosa Superior*. — 2012. — № 54. — P. 125–134.
  56. Korr W.S., Ford B.C. Measuring quality of life in the mentally ill // *Qual Life Res.* — 2003. — Vol. 12. — P. 17–23.
  57. Kozlov A.P., Shaboltas A.V., Toussova O.V. et al. HIV incidence and factors associated with HIV acquisition among injection drug users in St. Petersburg, Russia // *AIDS*. — 2006. — Vol. 4. — № 20. — P. 901–906.
  58. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Egorova V.Y. et al. HIV risk behavior and psychiatric symptoms among heroin addicts in St. Petersburg, Russia // *Journal of AIDS, Cancer and Public Health*. — 2006. — Vol. 10. — № 1. — P. 53–59.
  59. Lazarus R.S., Folkman S. *Manual for Ways of Coping Questionnaire*. — Palo Alto: Consulting Psychologists Press. — 1988. — P. 33.
  60. Link B.G., Struening E.L., Rahay M. et al. On Stigma and Its consequences: evidence from a longitudinal Study of MEN With Dual Diagnoses of Menyal Illness and Substance Abuse // *Jour. of Health and Social Behavior*. — 1997. — Vol. 38. — P. 177–190.
  61. Nichols T.R., Mahadeo M., Bryant K., Botvin G.J. Examining anger as a predictor of drug use among multiethnic middle school students // *J. Sch. Health*. — 2008. — Vol.78. — P. 480–486.
  62. Remien R.H., Rabkin J.G. Psychological aspects of living with HIV disease: A primary care perspective // *Western Journal of Medicine*. — 2001. — Vol.175. — P. 332–335.
  63. Spielberger C.D. *State-trait anger expression inventory research edition* // *Professional manual*. — Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. — 1988.
  64. Srivetsava S., Bhatia M.S., Rajender G., Angad S. Quality of life in substance use disorders // *Delhi psychiatry journal*. — 2009. — Vol. 12. — № 1. — P. 114–120.

## Transliteration

1. Aleksandrov A.A. Stigmatizaciya v narkologii // *Medicinskaya panorama*. — 2006. — № 6. — S. 42–46.
2. Barkov D.A., Ulyukin I.M. Psihologicheskie pokazateli i kachestvo zhizni bol'nyh VICH-infekcij. Infekcionnye bolezni: problemy zdravoohraneniya i voennoj mediciny // *Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 110-letiyu kafedry infekcionnyh boleznej Voenno-medicinskoj akademii im. S.M. Kirova*. — SPb.: VMedA. — 2006. — S. 40. — [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa [http://www.infectology.ru/conference/22\\_24\\_03\\_2006/11-51.pdf](http://www.infectology.ru/conference/22_24_03_2006/11-51.pdf)
3. Belyaeva V.V., Pokrovskij V.V., Kravchenko A.V. Konsul'tirovanie pri VICH-infekcii. Posobie dlya vrachej razlichnyh special'nostej. — M. — 2003. — 7 s.
4. Bojko E.O. Kachestvo zhizni i social'noe funkcionirovanie bol'nyh narkologicheskimi zabojevaniami i shizotipicheskim rasstrojstvom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — M. — 2009. — 34 s.
5. Borodina O.I., Kozlov A.P. Social'no-povedencheskie riski VICH-inficirovaniya potrebitelej in»ekcionnyh narkotikov // *Zhurnal sociologii i social'noj antropologii*. — 2007. — T. 10. — № 3. — S. 112–131.
6. Buts R.E., Kvyatkovskij K.F., Legman V.E. i dr. Riskovannoe povedenie i VICH/SPID v Ukraine // K.: MBF «Mezhdunarodnyj Al'yans po VICH/SPID v Ukraine». — 107 s.
7. Vasserman L.I., Iovlev B.V., Isaeva E.R. i dr. *Metodika dlya psihologicheskoy diagnostiki sposobov sovladaniya so stressovymi i problemnymi dlya lichnosti situacijami. Posobie dlya vrachej i med. psihologov*. — SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2009. — 37 s.
8. Dolzhanskaya N.A., Buzina T.S. Profilaktika parenteral'nyh infekcij v svyazi s upotrebleniem psihoaktivnyh veshchestv // *Rukovodstvo po narkologii*. / red. N.N. Ivanec. — M.: Medpraktika, 2002. — T. 24. — S. 390–397.
9. Zencova N.I., Kaklyugin N.V. Dinamika smyslozhiznennyh orientacij u lic s opijnoj zavisimost'yu, uchastvuyushchih v rehabilitacionnyh programmah religioznogo i nereligioznogo tipa // *Vestnik Moskovskogo Un-ta*. — Ser. 14. — Psihologiya. — 2012. — № 3. — S. 49–59.
10. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Ilyushkina E.V., Berno-Bellekur I.V. Aggression and anger in the structure of drug and alcohol dependency // *Mental Health*. — 2012. — №12 (79) — C. 118–127.
11. Ilyuk R.D., Jalilova Z.O., Gromyko D.I., Ilyushkina E.V., Svyatenko V.S., Erofeeva N.A., Berno-Bellekur I.V., Torban M.N., Kiselev A.S., Neznakov N.G., Krupitsky E.M. A comparative study of the socio-psychological, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users. Part 1. // V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. — 2015. — № 3. — S. 44–56.

12. Ilyuk R.D., Krupitsky E.M. *Ekzistencial'nyj krizis u HIV-inficirovannykh narkozavisimyykh kak psihoterapevticheskij resurs // Psihoterapiya v sisteme medicinskih nauk v period stanovleniya dokazatel'noj mediciny: Sbornik tezisev nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. — SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2006. — S. 163.*
13. Kabanov M.M., Burkovskij G.V. *Redukciya stigmatizacii i diskriminacii psihicheski bol'nykh // V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. — 2000. — T. 1. — S. 3–8.*
14. Kabanov M.M., Burkovskij G.V., Kocyubinskij A.P. *i dr. Ispol'zovanie oprosnika kachestva zhizni (versiya VOZ) v psihiatricheskoy praktike. Posobie dlya vrachej i psihologov. — SPb., 1998. — 55 s.*
15. Kapustina A.N. *Mnogofaktornaya lichnostnaya metodika R. Kettella. Uchebno-metodicheskoe posobie. — SPb.: Rech', 2007. — 104 s.*
16. Kassinov G., Tafrejt R.CH. *Psihoterapiya gneva: polnoe prakticheskoe rukovodstvo / Per. s angl.: Gnevko M., Nikonova A. — M.: AST; SPb.: Sova, 2006. — 477 s.*
17. Kozlov A.A. *Klinicheskie proyavleniya izmenenij lichnosti u bol'nykh narkomaniyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — M., 1994. — 28 s.*
18. Kozlov A.A., Rohlina M.L. // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. — 2000. — № 7. — S. 23–27.*
19. Kolotilin M.G. *Sravnitel'nyj analiz kliniko-psihopatologicheskikh rasstrojstv i kachestva zhizni pri formirovanii opioidnoj narkomanii dlya razrabotki differencirovannykh podhodov k terapii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — M., 2014. — 23 s.*
20. Komarov E.V., Shabanov P.D. *Lechenie alkogol'noj zavisimosti i trevozhnykh rasstrojstv s pomoshch'yu proprotena 100 i kachestvo zhizni pacientov // Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. — 2009. — T. 9. — Vyp. 1–2. — S. 25–46.*
21. Korneeva G.K. *Psihologicheskie osobennosti smyslovoj sfery lichnosti VICH-inficirovannykh osuzhdennykh v usloviyah lisheniya svobody: avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. — Ryazan', 2004. — 24 s.*
22. Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Vyshinskij K.V. *i dr. Social'no-demograficheskie i povedencheskie osobennosti potrebitel'ey narkotikov i ocenka ih chislenosti v gorodah Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. — 2012. — T. 112. — № 5. — Vyp. 2: Adiktivnye rasstrojstva. — S. 51–57.*
23. Lavrinenko V.I., Sadikov G.N., Dzhanmedov A.M. *Nekotorye psihologicheskie osobennosti lic, potrebyayushchih odurmanivayushchie sredstva // Aktual'nye voprosy narkologii: Tezisy respubl. soveshchaniya narkologov 24–25 aprelya 1989 goda. — Ashkhabad, 1989. — S. 32–34*
24. Landa A.N. *Nekotorye voprosy izucheniya lichnosti i poznavatel'nykh funkcij u bol'nykh opijnoj narkomaniej // Nekotorye problemy narkologii i toksikologii: Sbornik nauchnykh trudov. — M., 1989. — S. 102–110.*
25. Leont'ev D.A. *Test smyslozhiznennykh orientacij (SZHO). — 2-e izd. — M.: Smysl, 2000. — 18 c.*
26. Litvincev S.V., Barkov D.A., Solov'ev E.YU., Kolotilin M.G. *Kachestvo zhizni pri narkoticheskoy zavisimosti i inficirovannosti VICH i gepatitami B i C // Narkologiya. — 2004. — №3. — S. 48.*
27. Mendeleevich V.D., Sadykova R.G. *Psihologiya zavisimoy lichnosti. — Kazan', 2002. — 240 s.*
28. Najdenova N.G., Radchenko A.F., Vlasova I.B. *Klinicheskaya diagnostika opijnoj intoksikacii // Aktual'nye voprosy lecheniya i rehabilitacii v psihiatrii i narkologii. — M.; Tomsk; Krasnodar, 1992. — S. 76–79.*
29. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine. — SPb.: Neva, 2002. — 320 s.*
30. *Profilaktika i lechenie VICH/SPIDa u potrebitel'ey narkotikov: global'naya perspektiva. — 2010. — [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/globalRussian.pdf>*
31. Rekhtina N.V. *Differenciaciya faktorov i uslovij kachestva zhizni v kontekste rasprostraneniya social'no-obuslovlennykh zabolevanij (na primere issledovaniya VICH-polozhitel'nykh) // Izvestiya Altajskogo gosudarstvennogo universiteta. — 2010. — № 2/2 (66). — S. 223–226.*
32. Rohlina M.L. *Narkomanicheskaya lichnost' // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. — 2000. — № 7. — S. 23–26.*
33. Sivolap YU.P., Savchenkov V.A. *Zloupotreblenie opioidami i opioidnaya zavisimost'. — M.: Medicina, 2005. — 304 s.*
34. Solov'eva S.L., Merkur'eva A.A., Kovaleva M.V. *Rezultaty issledovaniya psihometricheskikh svojstv russkojazychnoj versii metodiki Spilbergera (STAXI) // Sibirskij psihologicheskij zhurnal. — 2000. — № 3. — S. 90–93.*
35. Stan'ko E.H.P., Igumnov S.A., Gelda A.P. *Epidemiologiya narkozavisimosti i VICH-infekcii sredi potrebitel'ey in'ekcionnykh narkotikov // Voprosy organizacii i informatizacii zdravoohraneniya. — 2014. — № 4. — S. 15–21.*
36. Tuhtarova I.V. *Koping-strategii, mekhanizmy psihologicheskoy zashchity i psihosocial'naya adaptaciya bol'nykh s VICH-infekciej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — SPb., 2003. — 23 s.*
37. Filonenko N.G. *Nauchnoe obosnovanie osnovnykh napravlenij povysheniya kachestva zhizni VICH-inficirovannykh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — M.: NNIOZ RAMN, 2009. — 24 s.*
38. Hohlova K.A. *Osobennosti psihologicheskoy adaptacii narkozavisimyykh na eh tape rehabilitacii // Prakticheskaya psihologiya. — 2006. — № 2. — S. 17–18.*
39. Yakovleva N. *Psihologicheskie osobennosti VICH-polozhitel'nykh podrostkov // Zhurnal «SPID. Seks. Zdorov'e». — 2009. — № 02. — S. 15.*
40. Abad N., Baack B.N., O'Leary A. et al. *A Systematic Review of HIV and STI Behavior Change Interventions for Female Sex Workers in the United States // AIDS and Behavior. — 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]. — Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711295>*
41. Budhachandra Y., Ramesh K., Sumitra G. *Personality profile among Human Immunodeficien-*

- cy Virus (HIV) positives and Acquired Immuno-deficiency Syndrome (AIDS) patients of injecting drug users // Kathmandu University Medical Journal. — 2007. — № 5 (1), Jan–Mar. — P. 38–41.
42. Buss A.H., Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility // J. Cons. Psychol. — 1957. — Vol. 21 (4). — P. 343–349.
  43. Cohen M., Deamant C., Barkan S. et al. Domestic violence and childhood sexual abuse in HIV-infected women and women at risk for HIV // Am. J. Public Health. — 2000. — 90 (4). — P. 560–565.
  44. Crumbaugh J.S. Cross-validation of Purpose-in-Life test based on Frankl's concepts // Journal of Individual Psychology. — 1968. — Vol. 24. — № 1. — P. 74–81.
  45. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Lammertyn J. et al. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment // Qual. Life Res. — 2011, February. — 20 (1). — P. 139–150.
  46. De Mojá C.A., Spielberger C.D. Anger and drug addiction // Psychological Reports. — 1997, Aug. — № 81 (1). — P. 152–154.
  47. Eftekhari A., Turner A.P., Larimer M.E. Anger expression, coping, and substance use in adolescent offenders // Addict. Behav. — 2004. — Vol. 29, № 5. — P. 1001–1008.
  48. Ellis R., Langford D., Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair // Nat. Rev. Neurosci. — 2007, Jan. — №. 8 (1). — P. 33–44.
  49. Fernandez E., Scott S. Anger treatment in chemically-dependent inpatients: evaluation of phase effects and gender // Behav. Cogn. Psychotherapy. — 2009. — Vol. 37. — № 4. — P. 431–447.
  50. Fischer J.A., Conrad S., Clavarino A.M. et al. Quality of life of people who inject drugs: characteristics and comparisons with other population samples // Qual. Life Res. — 2013, Oct. — № 22 (8). — P. 2113–21.
  51. Gerra G., Di Petta G., D'Amore A. et al. Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2006. — Sep. 30. — 30 (7). — P. 1291–1298.
  52. Gerra G., Garofano L., Pellegrini C. et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients // Addiction Biology. — 2005. — № 10 (3). — P. 275–281
  53. Goffman E. Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity // Englewood Cliffs. — 963. — P. 147.
  54. Goldstein R.B., Johnson M.O., Rotheram-Borus M.J. et al. The NIMH Healthy Living Project Team. Psychological Distress, Substance Use, and Adjustment among Parents Living with HIV // The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice. — 2005. — 18(5). — P. 362–373.
  55. Ilyuk R.D., Gromyco D.I., Kiselev A.S. et al. Hostility and anger in patients dependent on different psychoactive drugs // Activitas Nervosa Superior. — 2012. — № 54, Vol. 3–4. — P. 125–134.
  56. Korr W.S., Ford B.C. Measuring quality of life in the mentally ill // Qual Life Res. — 2003. — Vol. 12. — P. 17–23.
  57. Kozlov A.P., Shaboltas A.V., Toussova O.V. et al. HIV incidence and factors associated with HIV acquisition among injection drug users in St. Petersburg, Russia // AIDS. — 2006, Apr. — Vol. 4. — № 20 (6). — P. 901–906.
  58. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Egorova V.Y. et al. HIV risk behavior and psychiatric symptoms among heroin addicts in St. Petersburg, Russia // Journal of AIDS, Cancer and Public Health. — 2006. — Vol. 10. — № 1. — P. 53–59.
  59. Lazarus R.S., Folkman S. Manual for Ways of Coping Questionnaire. — Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1988. — P. 33.
  60. Link B.G., Struening E.L., Rahay M. et al. On Stigma and Its consequences: evidence from a longitudinal Study of MEN With Dual Diagnoses of Menyal Illness and Substance Abuse // Jour. of Health and Social Behavior. — 1997. — Vol. 38, June. — P. 177–190.
  61. Nichols T.R., Mahadeo M., Bryant K., Botvin G.J. Examining anger as a predictor of drug use among multiethnic middle school students // J. Sch. Health. — 2008. — Sep. — 78 (9). — P. 480–486.
  62. Remien R.H., Rabkin J.G. Psychological aspects of living with HIV disease: A primary care perspective // Western Journal of Medicine. — 2001. — 175 (5). — P. 332–335.
  63. Spielberger C.D. State-trait anger expression inventory research edition // Professional manual. — Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. — 1988.
  64. Srivetsava S., Bhatia M.S., Rajender G., Angad S. Quality of life in substance use disorders // Delhi psychiatry journal. — 2009. — Vol. 12. — № 1. — P. 114–120.

#### Сведения об авторах

**Илюк Руслан Дмитриевич** — к.м.н., в.н.с., научный руководитель отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. DE-mail: ruslan.iluk@mail.ru

**Джалилова Зара Ордыхановна** — психиатр-нарколог отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: 61558297@mail.ru

**Святенко Владислав Сергеевич** — м.н.с. отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: 9248819@gmail.com

**Ильюшкина Елена Витальевна** — м.н.с. отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: iliushkinalena@yandex.ru

**Громыко Дмитрий Иванович** — к.м.н., с.н.с. отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: dmngrom@list.ru

**Ерофеева Наталья Анатольевна** — м.н.с. отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: nkazmenkova@mail.ru

**Торбан Михаил Наумович** — с 2006 по 2010 м.н.с. отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: torban5@gmail.com

**Берно-Беллекур Игорь Валентинович** — с 2003 по 2014 м.н.с. отделения аддиктивных расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: berno-bellekur@mail.ru

**Киселев Алексей Сергеевич** — специалист по биомедицинской статистике Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: biomedstat2010@gmail.com

**Незнанов Николай Григорьевич** — д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

**Крупницкий Евгений Михайлович** — д.м.н., профессор, руководитель отдела наркологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: krueator@gmail.com

## Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств)

Караваяева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В.  
ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ

**Резюме.** В статье рассмотрены современные подходы к психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) на основе изучения доказательных исследований. Сформулированы основные противопоказания, мишени, этапы. Представлены алгоритмы проведения основных психотерапевтических методов, применяемых для лечения пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня (когнитивно-поведенческая психотерапия, интерперсональная психотерапия, личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия). Указаны степень доказательности эффективности применений конкретных психотерапевтических методов и сила рекомендаций.

**Ключевые слова:** тревожно-фобические расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревога, тревожные состояния, невротические расстройства, принципы лечения, алгоритм терапии, лечение тревожных нарушений, психотерапия невротических расстройств, когнитивно-поведенческая психотерапия, интерперсональная психотерапия, личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия.

### Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorders) psychotherapy.

Karavaeva T.A., Vasileva A.V., Poltorak S.V.  
St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** Article presents modern approaches to the psychotherapy of neurotic level anxiety disorders with the use of the evidence based outcome-oriented research. It considers the main targets, steps and contraindications for psychotherapy. Algorithms of the main psychotherapeutic methods used for the treatment of patients with neurotic level anxiety disorders (CBT, interpersonal and personality-oriented (reconstructive) psychotherapy) are described. The article reviews and appraises the strength and weight of the research findings of the definite methods effectiveness and strength of the recommendations.

**Key words:** anxiety, anxiety-phobic disorders, panic disorder, generalized anxiety disorder, anxiety states, treatment guidelines, therapy algorithm, anxiety disorder treatment, neurotic disorder psychotherapy, cognitive-behavioral psychotherapy, interpersonal psychotherapy, personal-oriented (reconstructive) psychotherapy

Для теории и практики медицины в последние десятилетия характерно повышение внимания к изучению тревожных расстройств невротического уровня, методов их лечения, профилактике, что связано с ростом их во всем мире. В основном это объясняется повышением общего уровня напряжения, обусловленным научно-техническим прогрессом, увеличением окружающей информации, усложнением многозадачности, несовершенством механизмов психофизической адаптации [1,4,11,21]. Среди тревожных расстройств невротического уровня наиболее распространены среди населения тревожно-фобические, паническое и генерализованное расстройства [8,10,19,20].

Представлению о роли в этиопатогенезе тревожных расстройств невротического уровня биологических, психологических и социальных механизмов, выступающих в неразрывном динамическом взаимодействии, соответствует комплекс-

ный подход к лечению этих нарушений, оптимально сочетающий в себе терапевтические методы, относимые к трем основным типам — биологическим (психофармакотерапия, физиотерапия), психологическим (психотерапия и психологическая коррекция) и социальным (социотропные вмешательства) [2,7,9,17].

Учитывая важность и преобладание в патогенезе невротических расстройств психологических факторов, в качестве одного из основных методов в сложном терапевтическом комплексе является психотерапия, представленная в современной лечебной практике десятками методами и форм, убедительная оценка эффективности которых чрезвычайно сложна в связи с многими факторами: неразработанностью общей теории психотерапии, трудностью выполнения принципов доказательности в исследованиях, неоднозначностью критериев оценки эффективности психотерапии и другими [7,16]. В настоящей работе рассмотре-

ны алгоритмы методов психотерапии, имеющие доказанную эффективность для тревожных расстройств невротического уровня — когнитивно-поведенческая психотерапия, интерперсональная психотерапия, личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия [2,14,15,18].

Целью работы являлась разработка принципов и алгоритмов психотерапевтического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) на основе доказательных исследований.

Методы, использованные для сбора/ селекции доказательств: поиск в электронных базах данных. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет. Источники для анализа доказательств: обзоры опубликованных мета-анализов; систематические обзоры с таблицами доказательств.

Для создания алгоритмов психотерапевтических подходов к терапии тревожных нарушений невротического уровня применялась следующая рейтинговая система оценки доказательности, согласно иерархии достоверности научных данных (при этом следует иметь в виду, что невысокий уровень доказательности — не всегда свидетельство ненадежности данных):

А) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению, которые получены на основании одного, хорошо спланированного, или нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) или большого систематического обзора (мета-анализа) РКИ.

В) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предположение. Доказательства получены на основании по крайней мере одного контролируемого исследования или систематического обзора когортных исследований или РКИ.

С) Доказательства из неконтролируемых исследований или описания случаев/мнений экспертов

С1 — Неконтролируемые исследования

С2 — Описания случаев

С3 — Мнение экспертов или клинический опыт

Д) Неоднородные результаты

Положительные РКИ перевешиваются примерно равным количеством исследований с отрицательным результатом

Е) Отрицательные доказательства

Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства или метода лечения в определенной ситуации.

Ф) Недостаточно доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для оценки ее валидности, что определяло уровень доказательности, присваиваемый публика-

ции, который влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
1	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как А, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов
2	группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные, как В, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как А
3	группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные, как С1, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как В
4	Доказательства уровня С2 или С3 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как С1

Психотерапевтические мероприятия при тревожных расстройствах невротического уровня проводятся как в индивидуальной, так и в групповой форме [2,3,5,15,18]. В настоящее время вопрос об их соотношении может решаться в соответствии с представлениями о первичных (способствующих возникновению) и вторичных (способствующих сохранению) механизмах невротической симптоматики. Поскольку первичные механизмы в большей степени связаны с внутриличностными конфликтами и историей жизни больного, а вторичные — с трудностями его межличностных отношений и актуальной жизненной ситуацией, то закономерным является сосредоточение внимания в индивидуальной психотерапии на проблематике первого и в групповой психотерапии — второго рода. Такое разграничение терапевтической проблематики носит, несомненно, условный характер, а выбор метода для решения этих задач определяется на основании комплексной оценки пациента: его личностных особенностей, внутренних установок, характера мышления, индивидуального поведенческого репертуара и др. Однако применение психотерапевтических методов не всегда оправданно и имеет ряд противопоказаний, к которым относятся [2,4]:

1) страх перед самораскрытием и сильная опора на «отрицание» как форму психологической защиты;

2) недостаточная мотивация к изменениям;

3) низкая интерперсональная сенситивность;

4) отсутствие возможности посещения занятий (по организационным и индивидуальным причинам);

5) сниженная способность участвовать в процессе активной вербализации и слушания, что является существенной частью любой группы;

Таблица 1. Основные модули когнитивно-поведенческой психотерапии	
Название модуля	Содержание направлений психотерапевтической работы
Психообразовательный модуль	Информация о сути когнитивно-поведенческой терапии Информация о природе тревожных расстройств, включающая их описание и характеристики Тренинг по осознанию беспокойства (с записями о времени и содержании беспокоящих мыслей)
Модуль, направленный на осознание собственной низкой толерантности к неопределенности и на ее преодоление	Установление связи между низкой толерантностью к неопределенности и преувеличенным беспокойством Осознание и принятие неизбежности ситуаций неопределенности в жизни человека Развитие способности распознавать различные ситуации манифестации состояния не-толерантности к неопределенности Выявление ситуаций, провоцирующих состояния беспокойства по поводу неопределенности, и погружение в них на основе метода экспозиции
Модуль, направленный на переоценку ценности беспокойства	Выявление всех аргументов в пользу беспокойства Выявление контраргументов и анализ негативных последствий беспокойства Формулировка новых убеждений относительно беспокойства как неэффективной стратегии совладания с опасностью
Модуль направленный на решение проблем	Подготовка к неизбежности определенности в процессе решения проблем Определение существующих проблем и формулировка цели по их преодолению Выработка различных возможных путей достижения этих целей Выбор оптимального пути Применение выбранных средств и оценка результата
Модуль, направленный на преодолении когнитивного избегания и выработку способности переносить неприятные мысли и образы	Обсуждение образов пугающих ситуаций Описание чувств и субъективная оценка уровня тревоги Тренировка устойчивости к этим образам и чувствам на основе метода экспозиции
Модуль, направленный на профилактику рецидивов	Закрепление всех полученных знаний и навыков Обсуждение возможных триггеров и провокаций, которые могут способствовать возвращению старого неэффективного стиля совладания Обсуждение способов поведения в ситуациях, в которых проявляется старый стиль реагирования

б) характерологические особенности пациентов, которые не позволяют им конструктивно работать в группе и извлекать из этой работы пользу (которые постоянно отыгрывают свои эмоции вовне в качестве защитной реакции, а не наблюдают за своим психологическим состоянием; или пациенты с серьезным негативизмом или ригидностью).

Одним из наиболее частых методов для лечения тревожных расстройств невротического уровня является когнитивно-поведенческая психотерапия. Когнитивно-поведенческое направление в психотерапии возникло вследствие осознания недостаточности воздействий только на внешнее поведение пациента, понимания необходимости в ряде случаев модификации познавательной (когнитивной) сферы с целью повышения эффективности терапии. Это направление ставит перед собой задачу воздействовать прямо на когнитивные процессы (мысли, ожидания, установки) [9,14,15].

**Алгоритм когнитивно-поведенческой психотерапии** (Уровень доказательности — А. Сила рекомендаций — 1)

**Когнитивная модель фобий.** При фобиях имеется предчувствие физического или психологического ущерба в специфических ситуациях. Если пациент в состоянии избежать подобной ситу-

ации, он не ощутит угрозы и сохранит спокойствие. Если же он попадет в такую ситуацию, то почувствует субъективные и физиологические симптомы тревоги. Страх перед отдельными ситуациями основан на преувеличенном представлении пациента об особых пагубных свойствах этих ситуаций (например, страх высоты, страх собак). При оценочных фобиях имеется страх неудачи в социальных ситуациях. Поведенческие и физиологические реакции на потенциальную «опасность» (отвержение, недооценка, неудача) могут мешать функционированию пациента до такой степени, что могут вызывать как раз то, чего он боится [15].

**Когнитивная модель панического расстройства.** Пациенты с паническим расстройством склонны рассматривать любой необъяснимый симптом или ощущение как признак неминуемой катастрофы. Главной чертой людей с паническими реакциями является наличие убеждения в том, что их витальные системы — сердечно-сосудистая, респираторная, центральная нервная — потерпят крах. Пациенты с паническими расстройствами имеют специфический *когнитивный дефицит*: они неспособны реалистично воспринимать свои ощущения и катастрофически их интерпретируют [12, 14]

**Когнитивная модель генерализованного тревожного расстройства.** В мышлении тревожного пациента доминируют темы опасности, то есть он предполагает события, которые окажутся пагубными для него, для его семьи, для его имущества и для других ценностей. Тревожные индивиды испытывают трудность в распознавании сигналов безопасности и других свидетельств, которые уменьшают угрозу опасности [13].

**Мишенями** когнитивно-поведенческой психотерапии для тревожных расстройств невротического уровня являются: низкая толерантность к неопределенности; позитивные убеждения относительно беспокойства; отсутствие ориентации на решение проблем; когнитивное избегание.

Для лечения тревожно-фобического, панического и генерализованного тревожного расстройств используются следующие **техники** в рамках когнитивно-поведенческой психотерапии.

**Когнитивное реструктурирование.** Проводятся вмешательства по коррекции ошибочных представлений и интерпретаций телесных ощущений. Может дополняться экспозицией *in vivo* для получения дополнительной информации, которая будет опровергать ошибочные суждения.

**Тренировка дыхания.** Показана в случае выраженного гипервентиляционного компонента в структуре ПА. В связи с тем, что на фоне стресса возникает диспноэ, которое оценивается, как угрожающее здоровью и провоцирует или усиливает страх, вызванный внешними тревожными стимулами, рекомендуется проводить тренинг по контролю дыхания с последующей когнитивной реатрибуцией значения симптомов. Тренинг может дополняться принудительной гипервентиляцией с приобретением навыков контроля симптоматики за счет дыхания в мешке.

**Прикладная релаксация.** Использование прогрессивной мышечной релаксации и обучение пациентов навыкам контроля за своим физическим состоянием.

**Интероцептивная экспозиция.** Проведение упражнений, обеспечивающих ощущения, сходные с паническим приступом, к примеру, ингаляция углекислого газа, проведение сердечно-сосудистых нагрузочных проб или физических упражнений, гипервентиляция, вращение в кресле, повторные инфузии лактата натрия.

**Экспозиция *in vivo*** проведение повторных приближенных к условиям реальности поведенческих тренировок, особенно показано при наличии агорафобии. Может проводиться в различном режиме, с участием психотерапевта или специально обученной медсестры или самостоятельно, дозированно или массивно, с длительным погружением в ситуацию или с возможностью из нее уйти.

**Привлечение/отвлечение внимания.** Внимание пациента при экспозиции может полностью сосредотачиваться на фобических переживаниях, когда пациент полностью сосредотачивается на своих ощущениях и мыслях, напоминая себе о необходимости не отвлекаться. Другой вариант, отвлечения внимания путем выполнения когни-

тивных заданий по типу счета, рифмования слов, инструктируя себя о необходимости отвлекаться от тревожных мыслей и образов.

Другим эффективным методом для лечения тревожных расстройств невротического уровня является **краткосрочная интерперсональная психотерапия**. Целью этого метода психотерапии являются конструктивные изменения, прежде всего, в межличностной сфере. Они достигаются через раскрытие, анализ, осознание и переработку межличностных проблем пациента и коррекцию его неадекватных отношений, установок, эмоциональных и поведенческих стереотипов на основе анализа и использования межличностного взаимодействия [5, 18].

В процессе психотерапии, ориентированной на коррекцию неадекватных интеракций, конфликтные отношения пациента утрачивают свой центральный характер. Это влечет за собой снижение выраженности симптоматики. Вторично наблюдается уменьшение и внутриличностной проблематики. Задачи психотерапии также фокусируются, в основном, на трех составляющих самосознания: самопонимании (когнитивный аспект), отношении к себе (эмоциональный аспект) и саморегуляции (поведенческий аспект). Использование в лечении больных с тревожными расстройствами групповой интерперсональной психотерапии позволяет воздействовать на более специфические психотерапевтические «мишени», характерные для данной группы больных — нарастание ограничительного поведения, приводящего к сужению социальных связей, выраженность симптомов социофобического характера, дефицитарность коммуникативной системы и др. Преимущество межличностного подхода заключается в том, что пациент выходит из состояния изоляции, создаются условия для установления контактов с другими людьми, возникает возможность для формирования более адекватной самооценки.

Проведение данного вида психотерапии способствует активизации и усилению фактора универсализации, который у данного контингента больных проявляется в изменении и снижении чувства уникальности собственного расстройства, связанного со страхом смерти, сумасшествия, потери контроля. В конечном итоге, это приводит к изменению устойчивых неадаптивных стереотипов поведения [5].

При краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии основные терапевтические интервенции проводятся на динамически-современном уровне развития группы в противоположность генетически-регрессивному. Как правило, акцентируется внимание на легко поддающихся наблюдению преходящих выражениях осознаваемых потребностей и поведенческих паттернов, групповых ролей, симпатий и антипатий, а также на особенностях структуры группы.

**Алгоритм краткосрочной групповой интерперсональной психотерапии** (Уровень доказательности — В. Сила рекомендаций — 2)

Учитывая три плоскости ожидаемых изменений (когнитивную, эмоциональную и поведенческую), задачи краткосрочной групповой психотерапии можно сформулировать следующим образом:

Таблица 2

А. В познавательной (когнитивной) сфере пациент получает представление о мере своего участия в возникновении, повторении и развитии своих конфликтных ситуаций, т.е. как он сам своим поведением и своим способом эмоционального реагирования, способствует этому. Осознавая влияние собственных установок и ценностей на процесс взаимоотношений с другими людьми, у него появляется возможность предотвратить повторение патогенной ситуации, используя конструктивные формы поведения, приобретенные во время групповой психотерапии.

Б. В эмоциональной сфере задачи охватывают следующие основные аспекты: получение эмоциональной поддержки и формирование более благоприятного отношения к себе, непосредственное переживание нового эмоционального опыта, вербализацию и эксплорацию собственных эмоций, что формирует определенный оптимизм, создает условия для отреагирования как положительных, так и отрицательных эмоций и способствует дезактуализации фобических и тревожных переживаний, выравниванию аффекта.

В. В поведенческой сфере могут задачи быть определенными как формирование эффективной саморегуляции за счет приобретения новых форм поведения, связанных с сотрудничеством, взаимопомощью, ответственностью и самостоятельностью, которые способствуют оптимальной адаптации, более успешному социальному функционированию в реальной жизни и предупреждению рецидивов неконструктивного поведения.

**Метод** краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии ориентирован на: достижение симптоматического улучшения у пациентов; улучшение эмоционального состояния пациентов; улучшение их социального функционирования; увеличение уровня адекватной социальной адаптации.

Групповая интерперсональная психотерапия как терапевтический процесс имеет следующие фазы развития [5]:

- диагностический этап;
- фаза зависимого и поискового поведения;
- фаза возникновения, обострения и разрешения внутригрупповых конфликтов;
- фаза формирования групповой сплоченности;
- фаза приобретения членами группы способности эффективно решать свои проблемы.

На **диагностическом этапе** проводится отбор участников в краткосрочную интерперсональную психотерапевтическую группу, первая встреча психотерапевтов и будущего члена группы может быть благоприятной основой создания взаимного доверия в работе группы.

На этом этапе особое внимание уделяется выявлению межличностного контекста тревожно-фобического, панического и генерализованного

тревожного расстройств, особенно событиям, которые, являясь психотравмирующими, спровоцировали появление симптомов. Для этих больных характерны конфликты в семейной и профессиональной сферах, а также такие межперсональные проблемы как одиночество, изоляция, застенчивость, неумение завязывать и поддерживать близкие отношения, мнительность, трудности в отношениях с авторитетами, неуверенность в себе, зависимость от других и т.п. Во время беседы должна осуществляться диагностика личности, стиля межличностного общения претендента. Всесторонняя оценка помогает решить, насколько пациент соответствует характеру и целям организуемой краткосрочной интерперсональной группы, позволяет прогнозировать его поведение в группе, способность выстраивать и поддерживать отношения с другими участниками.

**План терапии:** занятия в группе проходят 5 раз в неделю по 1,5 часа в течение 4 недель.

Во многих исследованиях подчеркивается значение диагностического этапа групповой психотерапии, с помощью которого достигается осуществление большинства критериев, обеспечивающих эффективность проведения краткосрочных психотерапевтических групп:

- постановка конкретных и достижимых целей, ориентация на уменьшение проблем и трудностей, на понимание себя и реальности, определение связей между невротической симптоматикой и наличием интерперсональных проблем, а не на глубокие структурные изменения личности.

- гомогенность состава участников по характеру имеющихся у пациентов проблем, а также относительная гомогенность по нозологическому признаку. Это повышает сплоченность группы, для формирования которой требуется меньше времени, способствует проявлению психотерапевтического фактора универсализации.

- тщательный отбор пациентов и их прелиминарная подготовка к работе в группе, осуществляемая на диагностическом этапе.

**1. Фаза зависимого и поискового поведения.** Первая фаза групповой психотерапии представляет собой период образования группы как таковой и совпадает с началом лечения и адаптацией пациентов к новым условиям. Пациенты имеют различные установки и ожидания относительно лечения, но практически для всех вначале характерны преувеличение роли фармакотерапии и симптоматического лечения, отсутствие адекватных представлений о психотерапии вообще и групповой психотерапии, в частности, стремление перенести ответственность за процесс и результаты лечения на психотерапевта, непонимание значения собственной активности в достижении положительных результатов лечения.

Первым самостоятельным заданием для членов группы является принятие норм и правил группы, регулирующих взаимоотношения и взаимодействия между участниками группы. Сформировавшиеся на начальном этапе работы правила и нормы «накладывают печать» на дальнейшее

функционирование группы, и позднее их очень трудно изменить. Поэтому очень важно формирование терапевтически полезных норм группы с самого начала ее работы.

Обобщая, можно сформулировать следующие основные задачи психотерапевтов в первой фазе краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии:

- содействовать принятию терапевтических групповых норм, тем самым помогая пациентам почувствовать себя более естественно и более активно включиться в процесс работы;
- создавать безопасную, основанную на взаимном доверии атмосферу, что способствует формированию групповой сплоченности;
- определить общие цели краткосрочной интерперсональной группы;
- помочь участникам установить индивидуальные конкретные цели работы в группе;
- поощрять участие всех пациентов в дискуссиях;
- структурировать работу группы;
- помогать пациентам в лучшем осознании своих чувств, реакций, поведенческих особенностей и благодаря этому положить начало проработке и решению межличностной проблематики.

Структурирование процесса на начальном этапе способствует быстрому формированию групповой сплоченности, созданию благоприятного эмоционального климата, что позволяет минимизировать число уходов пациентов из группы, повысить эффективность дальнейшей работы.

**2. Фаза возникновения, обострения и разрешения внутригрупповых конфликтов.** Для второй фазы также характерен высокий уровень напряжения в сочетании с более высокой активностью пациентов, специфика которой заключается, как правило, в наличии негативных эмоций по отношению к психотерапевтам, а также в нарастании конфликтности между участниками группы. К этому времени, ориентированные исключительно на ведущих, они сталкиваются с ситуацией, когда ими уже не руководят, не говорят, что и как делать, о чем говорить. Именно такая резкая смена роли ведущих от активной, направляющей, несколько директивной позиции до пассивной, наблюдающей, провоцирует быстрый переход к выражению агрессивных чувств участниками группы по отношению к психотерапевтам.

В свою очередь, эта ситуация дает возможность психотерапевтам показать участникам, что проявление агрессивности, враждебности не обязательно приводит к пагубным последствиям — агрессия может носить конструктивный, адаптивный характер, она может быть понята и принята.

Во второй фазе краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии конструктивным представляется дискуссия о разделении ответственности за работу и результаты группы. Психотерапевты должны стараться найти баланс ответственности, приемлемый для себя, с учетом целей, задач и возможностей краткосрочной интерперсональной формы проведения группы и

психотерапевтический для участников групповой психотерапии. Разрешением этой кризисной фазы считается обсуждение в группе проблем, связанных с авторитетами, зависимостью, поисками поддержки, недостаточной самостоятельностью и ответственностью, неуверенностью.

Через фазу конфронтации с психотерапевтами участники группы не только спланиваются, но и приходят к пониманию и принятию личной ответственности за свою жизнь, к пониманию того, что их выздоровление зависит во многом от их собственной инициативы и активности и никто за них не будет и не сможет решать их проблемы.

Помимо нарастания напряженности в отношениях с ведущими, обостряются конфликты и между участниками группы. Особое внимание ведущими уделяется обсуждению и анализу конфликтных интеракций между членами группового взаимодействия. Важным в этой фазе представляется проведение параллели между характером конфликтов в группе и в реальной жизни пациентов.

Конфликт, как и любая другая ситуация в работе группы, приобретает психотерапевтическую ценность, если является двухступенчатым процессом, т.е. когда он не только переживается, но происходит и анализ переживаемого. Психотерапевты должны заботиться о направлении работы группы от одной ступени к другой, от переживания к пониманию.

Обобщая основные задачи психотерапевтов во второй фазе краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии, можно выделить следующие:

- помочь участникам группы опознать истоки увеличения уровня тревоги и обсуждать их в ходе групповой дискуссии;
- побуждать участников открыто выражать свои негативные чувства, выявлять конфликты в группе и решать их;
- способствовать принятию участниками на себя части ответственности за направление работы группы;
- адекватно, конструктивно реагировать на стремление участников конфликтовать с психотерапевтом — как с профессионалом и человеком, он должен понимать это как отражение процесса развития и правильно интерпретировать реакции членов группы;
- помочь участникам стать более автономными и независимыми.

**3. Фаза формирования групповой сплоченности.** К концу второй недели начинается третья фаза, которая характеризуется процессом структурирования группы, формированием сплоченности, взаимопомощи и взаимоподдержки. В этот период складывается благоприятная обстановка, формируется активность, ответственность членов группы, что способствует раскрытию и переработке индивидуальной проблематики пациентов.

Основными темами групповой дискуссии на данном этапе являются: 1) темы доверия — недоверия; 2) темы симпатии — антипатии участников

группы, вскрытие их глубинных причин; 3) исследование расхождений между представлениями относительно потребностей друг друга; 4) анализ ожиданий одного по отношению к другому.

Одна из специфических целей краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии, реализация которой достигается на протяжении всего процесса работы группы, но непосредственная проработка ее осуществляется на второй — третьей фазе — это достижение так называемого интерперсонального или межличностного инсайта, оно основывается на двух компонентах. В первую очередь на принципах эффективной обратной связи, во вторую — на создании как можно более широкой и богатой базы интеракций, на которой затем можно строить работу группы; обеспечение наличия и адекватного функционирования этих составляющих относится к функциям психотерапевтов.

В ходе интеракций проявляются основные социальные характеристики участников группы и схемы их поведения. Сфера интеракций составляет основу краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии; для того чтобы члены группы имели возможность продемонстрировать широкий репертуар поведения в самых разнообразных ролях и ситуациях (что в ограниченных временных рамках краткосрочной группы затруднено), на третьей фазе рекомендуется проводить специальные упражнения для демонстрации в группе переживаний, связанных с процессами интеракции. Они могут найти применение также в тренировке обнаружения интеракционных элементов происходящего в группе.

Таким образом, основной задачей этого этапа является выработка альтернативных, более адекватных способов взаимодействия через мобилизацию усилий членов группы на преодоление возникших трудностей, т.е. формирование сплоченности группы как ценностно-ориентационного единства.

**Задачи психотерапевтов в третьей фазе** краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии:

— формирование, развитие и укрепление групповой сплоченности.

— обеспечение знакомства участников группы с принципами и критериями конструктивной обратной связи, так как именно она является основным практическим инструментом, приводящим к адаптивным изменениям в трех сферах самосознания — когнитивной, эмоциональной и поведенческой, что является конечной целью краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии и способствует улучшению социального функционирования пациентов.

— создание условий для расширения поведенческого репертуара в группе, поскольку это позволяет участникам формировать более дифференцированные представления друг о друге; появляется возможность наблюдать дезадаптивные формы поведения,

**4. Фаза приобретения членами группы способности эффективно решать свои проблемы.**

Четвертая фаза является «рабочей» фазой зрелой, активно и целенаправленно работающей психотерапевтической группы. Зрелая группа представляет собой эффективно функционирующее целое, ориентированное на решение определенных задач, эта фаза знаменует собой кульминацию групповой психотерапии. Члены группы взаимодействуют естественно и спонтанно, лидерские функции выполняются теми участниками, которые берут на себя решение важных задач. Четвертая фаза характеризуется возможностью свободного взаимодействия пациентов, совершаемого в безопасной атмосфере, функционирование в группе отличается взаимным доверием и уважением участников, они стремятся лучше понять друг друга и свои отношения, при этом развивается способность не только переживать чувства, но и осознавать их; признаком зрелости является также способность членов группы принимать разные точки зрения и амбивалентные чувства. Индивидуальный рост пациентов проявляется в их способности принимать и исполнять разные роли, а не только использовать привычные для себя стереотипные, дезадаптивные способы поведения, анализировать и разрешать конфликтные ситуации, выражать и принимать сильные эмоции, не пытаться их блокировать, способности к конструктивному взаимодействию в ходе совместной деятельности, а также способности соотносить свои действия и переживания с реальностью.

В этой фазе проводится работа, направленная на выяснение причин конфликтов, путей их разрешения через выработку альтернативных адекватных способов поведения. Как правило, рассматриваются проблемы отдельного участника группы, остальные члены группы принимают активное участие в работе.

Основным фактором динамики группы в «рабочей» фазе развития является самораскрытие участников. В четвертой фазе работы краткосрочной интерперсональной группы возникают благоприятные условия для более частого личностного самораскрытия участников.

Можно выделить следующие механизмы терапевтического воздействия процесса самораскрытия. В первую очередь это катарсис, содержащийся в самом факте откровенного рассказа. Следующим фактором является объективизация и упорядочение материала, составляющего содержание рассказа. Достоинство самораскрытия как процесса заключается далее в том, что она ведет к развитию личности в направлении аутентичности, подлинности, повышения порога ранимости. Самораскрытие в группе приносит всем ее членам дающее облегчение переживание универсальности.

В четвертой фазе краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии актуализируется и достигается одна из общих целей данного метода — формирование адекватной социальной адаптации. В этой фазе психотерапевты применяют вспомогательные приемы и техники различных психотерапевтических школ и направлений. Например, наиболее часто используются элемен-

ты психодрамы, в частности разыгрывание ролевых ситуаций, элементы гештальт-терапии, поведенческой психотерапии все они направлены на облегчение процесса самораскрытия, выработку альтернативных решений определенных конфликтов, обучение более эффективным социальным навыкам, повышение осведомленности о потребностях и чувствах других людей. В каждом конкретном случае подбор технических приемов производится индивидуально, в зависимости от характера проблем каждого пациента.

Таким образом, можно сформулировать следующие **задачи психотерапевтов в четвертой фазе** краткосрочной групповой психотерапии:

— содействие в развитии способности у членов группы гибко переводить фокус своего внимания с событий в группе на события биографического плана, благодаря чему пациенты начинают связывать события в группе с прошлым опытом, а также видеть повторяющиеся паттерны в своем поведении и поведении других.

— стремление к выработке навыков у участников группы соотносить значимость внутригруппового взаимодействия с тем, что происходит в их жизни за пределами группы. Так, например, озабоченный своими конфликтными отношениями с важным для себя человеком (как правило, супругом / супругой) участник группы может получить определенную помощь со стороны других пациентов и психотерапевтов в понимании своих проблем, если присутствующие пытаются связать его изложение ситуации с наблюдаемыми особенностями его поведения в группе.

— формирование менее директивной, структурирующей позиции психотерапевтов, направленной на проявление пациентами возможности экспериментировать, изменять свои стереотипные дезадаптивные способы межличностного взаимодействия. Стремление к установлению более коллегиальных психотерапевтических отношений, которые предполагают убеждение в том, что психотерапевты являются партнерами в работе, а не единственным источником помощи, поддержки и понимания для участников группы.

Заканчивая работу группы, важно оценить достигнутые результаты, т.е. назвать и конкретизировать их, а также обсудить, как участники группы намереваются воплотить в жизнь приобретенный в группе опыт. Если к концу работы группы ответы на такие вопросы бывают конкретными, велика вероятность того, что всё, полученное участниками, действительно станет частью их жизни.

Использование в лечении больных с тревожно-фобическими, паническим и генерализованным тревожным расстройствами групповой интерперсональной психотерапии позволяет воздействовать на более специфические психотерапевтические «мишени», характерные для данных групп больных — нарастание ограничительного поведения, приводящего к редуцированию социальных связей, выраженность симптомов социофобиче-

ского характера, дефицитарность коммуникативной системы и др. [5, 7, 18].

**Личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия** может быть отнесена к отечественному варианту психодинамического направления. Психотерапия направлена на восстановление нарушенной системы отношений больного через изучение специфики личностных расстройств у него, анализ и осознание особенностей формирования системы отношений пациента, патогенной ситуации и невротического конфликта. Сбалансированное использование механизмов лечебного воздействия (конфронтации, эмоционально-корректирующего опыта и научения) позволяет изменять нарушенные отношения больного, учитывая три плоскости ожидаемых изменений (в когнитивной, эмоциональной и мотивационно-поведенческой сферах), причем индивидуальная психотерапия, в отличие от групповой, сфокусирована в большей степени на когнитивных аспектах [2,3,7].

**Алгоритм личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии** (Уровень доказательности — В. Сила рекомендаций — 2)

**Целями** личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии являются:

1) глубокое и всестороннее изучение личности больного: специфики формирования, структуры и функционирования его системы отношений, особенностей его эмоционального реагирования, мотивации, потребностей;

2) выявление и изучение этиопатогенетических механизмов, способствующих возникновению и сохранению невротического состояния и симптоматики;

3) достижение у больного осознания и понимания причинно-следственных связей между особенностями его системы отношений и его заболеванием;

4) изменение и коррекция нарушенной системы отношений больного неврозом;

5) при необходимости помощь больному в разумном разрешении его психотравмирующей ситуации, изменении его объективного положения и отношения к нему окружающих.

**Задачи** в реконструкции отношений по каждой из структурной составляющей (когнитивной, эмоциональной, поведенческой) представлены в таблице 3.

**Механизмы лечебного действия** личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии также лежат в трех основных плоскостях — когнитивной, эмоциональной и поведенческой и к ним относятся: конфронтация, корректирующий эмоциональный опыт, научение [2].

**Конфронтация** — столкновение пациента с самим собой, со своими проблемами, конфликтами, отношениями и установками, с характерными эмоциональными и поведенческими стереотипами, осуществляется в основном за счет обратной связи между участниками психотерапевтического процесса.

Таблица 3	
Когнитивная сфера	осознание мотивов своего поведения, особенностей своих отношений, особенностей своих эмоциональных и поведенческих реакций осознание неконструктивного характера ряда своих отношений, эмоциональных и поведенческих стереотипов осознание связей между психогенными факторами и невротическими расстройствами, симптоматикой
	осознание меры своей ответственности в возникновении в возникновении конфликтных и психотравмирующих ситуациях осознание более глубоких причин своих переживаний и способов реагирования и формирующихся в детстве Осознания условий формирования своей системы отношений
Эмоциональная сфера	эмоциональная поддержка от психотерапевта, приводящая к ослаблению защитных механизмов научиться понимать и вербализовать свои чувства испытывать более искренние чувства к себе раскрыть свои проблемы с соответствующими им переживаниями, которые зачастую для него скрыты. Осознать эмоциональный компонент конфликта произвести эмоциональную коррекцию своих отношений модифицировать собственный способ переживаний, эмоциональное реагирование
Поведенческая сфера	обладать способностью корректировать неадекватные поведенческие реакции, приобрести новые способы адаптивного поведенческого поведения, глубокого и искреннего общения генерализовать новые способы своего поведения во всех сторонах своей жизни.

**Корректирующий эмоциональный опыт** (или корректирующее эмоциональное переживание) включает: переживание и анализ своего эмоционального опыта (прошлого, в том числе относящегося к родительской семье, и актуального, связанного собственно с процессом психотерапии) и эмоциональную поддержку.

**Эмоциональная поддержка** означает для пациента принятие его психотерапевтом (или группой), признание его человеческой ценности и значимости, уникальности его внутреннего мира, готовность понимать его, исходя из его отношений, установок и ценностей. Конструктивная переработка содержания обратной связи, становление адекватного самопонимания предполагает принятие пациентом новой информации о себе, которая часто не согласуется с собственными представлениями. Низкая самооценка, эмоционально неблагоприятное отношение к себе препятствуют восприятию пациентом новой информации, обостряя действие защитных механизмов; более позитивная самооценка, напротив, снижает уровень психологической угрозы, уменьшает сопротивление, делает пациента более открытым для новой информации и нового опыта. Это означает, что самооценка и отношение к себе играют чрезвычайно важную роль в становлении адекватного самопонимания и могут как способствовать, так и препятствовать этому процессу. **Эмоциональная поддержка** оказывает стабилизирующее положительное воздействие на самооценку; повышает степень самоуважения; производит корректирующее эмоциональное воздействие на такой важнейший элемент системы отношений, каким является отношение к себе, практически всегда неадекватное в структуре отношений невротической личности. **Принятие пациента психотерапевтом (или**

**группой)** способствует развитию сотрудничества; облегчает усвоение пациентом психотерапевтических норм: повышает его ответственность и активность в психотерапевтическом процессе; создает условия для самораскрытия.

**Научение** в рамках личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии осуществляется как прямо, так и косвенно. Групповая психотерапия более благоприятствует реализации поведенческих механизмов в сравнении с индивидуальной. Группа выступает как модель реального поведения пациента, в которой он проявляет типичные для него поведенческие стереотипы, и создает условия для исследования пациентом собственного межличностного взаимодействия, выявляя в нем конструктивные и неконструктивные элементы, приносящие удовлетворение или вызывающие негативные переживания, и для выработки навыков полноценного общения. Пациент начинает ощущать свою способность к изменениям, которые приносят ему удовлетворение и позитивно воспринимаются другими. Все это создает благоприятные предпосылки для генерализации достигнутых поведенческих изменений и на другие ситуации, в реальной жизни.

Включение психотерапевтических мероприятий в комплексное лечение пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня наряду с биологической терапией и соционаправленными вмешательствами, привлечение специалистов различной направленности на основе бригадного подхода обеспечивает эффективное лечебное воздействие, основанное на биопсихосоциальной концепции развития психических расстройств, и создает возможность применения персонализированной терапии [2, 3, 6, 21].

## Литература

1. Залуцкая Н.М. Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и терапии. Часть 2. /Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2014. — № 4. — С.129-134.
2. Карвасарский Б.Д. Психотерапия: учебник для ВУЗов. — Изд-во Питер — 2012 — 672 с.
3. Караваева Т.А. Основные тенденции изменения психотерапевтических и реабилитационных стратегий при лечении невротических расстройств / Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2010. — № 3. — С. 71-74.
4. Караваева Т.А., Колотильщикова, Е.А. Мизинова Е.Б. Изменение психотерапевтических и реабилитационных стратегий при лечении невротических расстройств в условиях социально-экономических перемен. Часть II. Изменение психологических характеристик у больных с невротическими расстройствами в последние три десятилетия / Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2010. — №3. — С. 63-65.
5. Колотильщикова, Е.А., Мизинова Е.Б., Чехлатий Е.И. Копинг-поведение у больных неврозами и его динамика в процессе краткосрочной интерперсональной групповой психотерапии // Вестник психотерапии. — 2004. — № 12 (17). — С. 9-23.
6. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутома Б.Г., Еричев А.Н., Мельникова Ю.В., Саврасов Р.Г. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 1. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2013 — Т. 23.- № 4 — С.45-50.
7. Полторац С.В., Караваева Т.А., Васильева А.В. Изменение соотношения психотерапии и фармакотерапии при невротических расстройствах во второй половине XX и начале XXI веков. // Вестник психотерапии. — 2013. — №47(52). — С.29-37.
8. Прибытков А.А., Еричев А.Н., Коцюбинский А.П., Юркова И.О. Вопросы терапии соматоформных расстройств: медикаментозные и психотерапевтические подходы // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24. — № 4 — С.73-80.
9. Beck A. T. [et al.]. *Cognitive Therapy of Depression*. — N.Y. : Guilford Press. — 1980. — 425 p.
10. Behar, E., Borkovec, T.D. The nature and treatment of generalized anxiety disorder. In: B.O. Rothbaum (Ed.), *The nature and treatment of pathological anxiety: essays in honor of Edna B. Foa*. — New York: Guilford. — 2005. — P.181-196.
11. Chambless D. L. Spacing of exposure sessions in treatment of phobia. Paper presented at the 22nd Annual Session for Advancement of Behavior Therapy. — N. Y. — 1989.
12. Daniels CY. Panic disorder. 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/287913-overview>
13. Diefenbach, G. J., Stanley, M. A. Beck, J. G. Worry content reported by older adults with and without generalized anxiety disorder. — *Aging and Mental Health*. — 2001. — Vol.5. — P. 269-274.
14. Ellis A. *Rational-Emotive Therapie*. / Corsini R.J. *Current psychotherapies* ( 4 ed.).- Itasca, Ill.: Peacock. — 1989. — P. 197-238.
15. Ellis A. *Rational-Emotive Therapy* // *Current psychotherapies* (ed. Corsini R. J.) —Itasca, Ill.: Peacock. — 1989. — P. 197—238.
16. Garfield S.L. Research on client variables in psychotherapy. In A.E. Bergin and S.L. Garfield (Eds>). — *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, 4th ed. — New York: Wiley. — 1994. — P. 190-228).
17. Hoehn-Saric, M.D., McLeod, D. R., Funderburk, F. Kowalski, P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder. An ambulatory monitor study. — *Archives of General Psychiatry*. — 2004. — Vol.61. — P.913-921.
18. Kellerman H. *Group Psychotherapy and Personality: Intersecting Structures*. New York: Grune & Stratton. — 1979. — 244 p.
19. Mennin, D. S., Heimberg, R. G., Turk, C. L., Fresco, D. M. Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. — *Behaviour Research and Therapy*. — 2005. — Vol.43. — P.1281-1310.
20. Roy-Byrne, P. P., Craske G., Stein M. / *Panic disorder* // *The Lancet*. — 2006. — Vol. 368, № 9540. — P. 1023—1032.
21. Turk C. L., Heimberg R. G., Luterek J. A., Mennin D. S., Fresco, D. M. Emotion dysregulation in generalized anxiety disorder: a comparison with social anxiety disorder. — *Cognitive Therapy and Research*. — 2005. — Vol.29. — P.89-106.

## Transliteration

1. Zalutskaya N.M. *Generalizovannoe trevojnoe rastroistvo: sovremennie teoreticheskie modeli I podhody k diagnostike I terapii. Chast 2. [Generalized anxiety disorder: modern theoretical models and approaches to diagnostic and therapy] / Obozrenie psihiatrii I meditsinskoi psihologii [V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology]* — 2014. — № 4. — С.129-134. In Rus.
2. Karvasarsky B.D. *Psyhoterapia: uchebnik dlay VUZov. [Psychotherapy: Manual for Medical Schools]* — Izd-vo Piter — 2012. — 672 p. In Rus.
3. Karavaeva T.A. *Osnovnie tendentcii izmenenia psyhoterapevticheskikh I reabilitatsionnih strategii pry lechenii nevroticheskikh rasstroistv. [The main tendencies in the psychotherapeutic and rehabilitation strategies changes in neurotic disorders*

- treatment] / *Obzrenie psihiatrii I meditsinskoj psihologii* [V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology]—2010. — № 3. — С.71–74. In Rus.
4. Karavaeva T.A., Kolotiltchova E.A., Mizinova E.B. *Izmenenie psyhoterapevticheskikh I reabilitatsionnih strategiy pri lechenii nevroticheskikh rasstrojstv v usloviyah sotcialno-ekonomicheskikh peremen. Chast II. Izmenenie psihologicheskikh harakteristik u bolnih s nevroticheskimi rasstrojstvami v poclednie tri desiatiletia. [The changes in the psychotherapeutic and rehabilitation in neurotic disorders treatment in the time of social and economic changes] / Obzrenie psihiatrii I meditsinskoj psihologii* [V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology]—2010. — № 3. — С. 63–65. In Rus.
  5. Kolotiltchova E.A., Mizinova E.B, Chehlatiy E.I. *Koping-povedenie u bolnih s nevrozami I ego dinamika v processe kratkosrochnoy interpersonalnoi gruppovoy psyhoterapii. [Coping behavior in neurosis suffering patients and its dynamic during the short-term interpersonal psychotherapy] / Vestnik psyhoterapii [Journal of psychoterapy]*—2004. — № 12(17). — P. 9-23. In Rus.
  6. Kotsybinsky A.P., Sheinina N.S., Butoma B.G., Erichev A.N., Melnikova J.V., Savrasov R.G. *Holisticheskii diagnosticheskii podhod v psihiatrii. Soobtshenie 1. [Holistic diagnostic approach in psychiatry. Post 1] Sotcial'naia I klinicheskaja psihiatria [Journal of Social and Clinical Psychiatry]*. —2013. — T. 23. — № 4. — P45-50. In Rus.
  7. Poltorak S.V., Karavaeva T.A., Vasilyeva A.V. *Izmenenie sootnoshenia psyhoterapii I farmakoterapii pri nevroticheskikh rasstrojstvah vo vtoroi polovine XX v nachale XXI vekov. [The shift in the interrelationship of psychotherapy and pharmacotherapy in neurotic disorders treatment in the second half of the XX, beginning of the XI century] // Vestnik psyhoterapii [Journal of psychoterapy]*— 2013. — № 47. — P.29-37. In Rus.
  8. Priiitkov A.A. Erichev A.N., Kotsybinsky A.P., Yrkova I.O/ *Voprosy terapii somatoformnih rasstrojstv: medikamentoznie I psyhoterapevticheskie podhody. Somatoform disorders treatment issues: pharmacological and psychotherapeutic approaches] // Sotcial'naia I klinicheskaja psihiatria [Journal of Social and Clinical Psychiatry]*. —2014. — T. 24. — № 4. — P.73-80. In Rus.
  9. Beck A. T. [et al.]. *Cognitive Therapy of Depression*. — N.Y. : Guilford Press. — 1980. — 425 p.
  10. Behar, E., Borkovec, T.D. *The nature and treatment of generalized anxiety disorder. In: B.O. Rothbaum (Ed.), The nature and treatment of pathological anxiety: essays in honor of Edna B. Foa* New York: Guilford. — 2005. — P. 181-196.
  11. Chambless D.L. *Spacing of exposure sessions in treatment of phobia. Paper presented at the 22nd Annual Session for Advancement of Behavior Therapy*, N. Y. — 1989.
  12. Daniels C.Y. *Panic disorder*. 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/287913-overview>
  13. Diefenbach, G. J., Stanley, M. A. Beck, J. G. *Worry content reported by older adults with and without generalized anxiety disorder. Aging and Mental Health*. — 2001. — Vol.5. — P. 269-274.
  14. Ellis A. *Rational-Emotive Therapie./ Corsini R.J. Current psychotherapies( 4 ed.)*.- Itasca, Ill.: Peacock. — 1989. — P. 197-238.
  15. Ellis A. *Rational-Emotive Therapy // Current psychotherapies (ed. Corsini R. J.)*— 1989. — Itasca, III: Peacock. — P. 197—238.
  16. Garfield S.L. *Research on client variables in psychotherapy. In A.E. Bergin and S.L. Garfield (Eds>) Handbook of Psychotherapy and Behavior Change, 4th ed.* New York: Wiley. — 1994. — P. 190-228.
  17. Hoehn-Saric, M.D., McLeod, D. R., Funderburk, F. Kowalski, P. *Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder. An ambulatory monitor study. Archives of General Psychiatry*. — 2004. — Vol.61. — P.913-921.
  18. Kellerman H. *Group Psychotherapy and Personality: Intersecting Structures*. New York: Grune & Stratton. — 1979. — 244 c.
  19. Mennin, D. S., Heimberg, R. G., Turk, C. L., Fresco, D. *MPreliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. Behaviour Research and Therapy*, — 2005. — Vol.43. — P.1281-1310.
  20. Roy-Byrne, P. P., Craske G., Stein M. / *Panic disorder //The Lancet*. 2006. — Vol. 368, № 9540. — P. 1023—1032.
  21. Turk C. L., Heimberg R. G., Luterek J. A., Mennin D. S., Fresco, D. M. *Emotion dysregulation in generalized anxiety disorder: a comparison with social anxiety disorder. — Cognitive Therapy and Research*. — 2005. — Vol.29. — P.89-106.

#### Сведения об авторах

**Каравеева Татьяна Артуровна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: tania\_kar@mail.ru;

**Васильева Анна Владимировна** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: annavdoc@yahoo.com;

**Полторак Станислав Валерьевич** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: poltorak62@mail.ru

## Изучение механизмов метаболических нарушений, индуцированных антипсихотическими препаратами: возможности использования клеточных моделей

Насырова Р.Ф.<sup>1</sup>, Тепляшина В.В.<sup>1</sup>, Иващенко Д.В.<sup>1</sup>, Снопов С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,  
<sup>2</sup> ФБГУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург

**Резюме.** Терапия антипсихотическими препаратами и первой, и второй генерации сопровождается метаболическими побочными эффектами. Работами последних лет выявлены некоторые механизмы реализации антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений — центральные (индукция резистентности к гормону насыщения лептину, изменение уровня адипонектина, угнетающего глюконеогенез и повышающего чувствительность клеток к инсулину) и периферические (активация системы белков SREBP, осуществляющих транскрипцию генов биосинтеза холестерина и жирных кислот, наряду с ингибированием поздних этапов синтеза холестерина; а также изменения внутриклеточного транспорта холестерина). Перспективным является изучение взаимосвязи возникновения метаболических нарушений при лечении АП с изменениями продукции цитокинов и других факторов воспаления. Часть таких исследований, также как и исследований периферических механизмов побочных эффектов АП могут быть эффективно выполнены *in vitro* на моделях культивируемых клеток, в первую очередь, печеночного происхождения.

**Ключевые слова:** психические расстройства, антипсихотики, метаболические нарушения, клеточные культуры, гепатоциты, воспаление.

### Study of mechanisms of antipsychotic-induced metabolic disturbances: potential for application of cellular models

Nasyrova R.F.<sup>1</sup>, Teplyashina V.V.<sup>1</sup>, Ivashchenko D.V.<sup>1</sup>, Snopov S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SPb V.M. Bekhterev PNRI,  
<sup>2</sup>FBSSI Cytology Institute of RAS, Saint-Petersburg

**Summary.** The therapy with antipsychotic drugs (AD) of the first and second generations is accompanied by metabolic side effects. The papers of recent years have revealed both central (induction of resistance to the satiety hormone leptin, change in level of adiponectin suppressing glyconeogenesis and elevating sensitivity of cells to insulin) and peripheral (activation of system of sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs), performing transcription of genes of cholesterol and fatty acid biosynthesis along with inhibition of late phases of synthesis of cholesterol as well as change in intracellular cholesterol transport) mechanisms of realization of antipsychotic-induced metabolic disturbances. The study of the interrelationship between emergence of metabolic disturbances under therapy with AD and changes in production of cytokines and other inflammation factors is promising. A part of such studies as well as studies of peripheral mechanisms of side effects of AD can be efficiently performed *in vitro* on the models of cultivated cells, first of all, hepatogenic ones.

**Key words:** mental disorders, antipsychotics, metabolic disturbances, cell cultures, hepatocytes, inflammation.

#### Список сокращений:

CRP — С-реактивный белок  
CYP — ферменты цитохрома P450  
FTO — ген, связанный с ожирением  
HepG2 — печеночноклеточная линия гепато-  
бластомы человека  
IL — интерлейкин  
INF — интерферон

SREBP — (sterol-regulated enzyme binding protein) — протеин, связывающий стерол-регулируемый фермент  
TNF — фактор некроза опухоли  
АП — антипсихотические препараты  
ИМТ — индекса массы тела  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

**П**сихические расстройства шизофренического спектра являются социально значимыми и характеризуются высоким уровнем потери трудоспособности и инвалидизации пациентов. Основными лекарственными средствами для терапии данных расстройств являются антипсихотики (АП), требующие длительного применения [1]. Данные препараты эффективны в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении,

но имеют широкий спектр нежелательных эффектов. Вместе с тем только небольшая часть пациентов достигает полной ремиссии при приеме АП [2]. Традиционно различают АП первой и второй генерации. Установлено, что АП второй генерации чаще вызывают метаболические нарушения, характеризующиеся увеличением веса, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа и т.д. [38]. Более 60% пациентов, страдающих шизофренией, имеют

ожирение [2, 62]. Антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения существенно снижают качество жизни пациентов и их приверженность к терапии. В многочисленных исследованиях установлено, что выраженность побочных эффектов от одного и того же препарата проявляется у пациентов по-разному [1]. Поэтому, для повышения эффективности и безопасности психофармакотерапии особую значимость приобретают изучение механизмов реализации нежелательных лекарственных реакций и поиск биомаркеров, влияющих на переносимость АП.

### 1. Механизмы развития метаболических нарушений, индуцированных антипсихотиками

К настоящему времени в изучении механизмов развития метаболических побочных эффектов АП достигнут определенный прогресс. Исследования показывают, что их фармакодинамическое взаимодействие происходит на двух уровнях: центральном (влияние АП на рецепторы и медиаторы центральной нервной системы, а также гормоны) и периферическом (непосредственное влияние на клетки периферических тканей).

Работы по изучению центральных механизмов метаболических нарушений позволили установить, что АП оказывают влияние на гормоны, участвующие в регуляции пищевого поведения [6, 51, 61, 70], и что центральные механизмы занимают основное место в реализации антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома.

Показано, что на фоне избыточного отложения жира АП повышают уровень лептина (гормона, отвечающего за чувство насыщения) в крови, что, однако, не приводит к снижению потребления пищи, поскольку у пациентов развивается резистентность к лептину. Развитие такой резистентности связывают как с конкурентной блокадой гистаминовых и серотониновых рецепторов АП, так и с невозможностью прохождения лептина через гемато-энцефалический барьер вследствие дислипидемии [49].

Установлено, что метаболические расстройства при приеме «атипичных» АП связаны и со средством данных препаратов к рецепторам гистамина (H1) и серотонина (5HT2C). Блокада этих рецепторов ведет к нарушению активации системы про-опиомеланокортина в дугообразном ядре гипоталамуса и как следствие — повышение аппетита [36]. Однако, АП способны влиять на обмен веществ и путем изменения активности других звеньев системы регуляции пищевого поведения. Блокада гистаминовых рецепторов вторично создает лептинорезистентность. Показано, что ингибирование рецепторов дофамина приводит к общему снижению активности медиатора в лимбической системе. Инактивация D2-рецепторов ведет к гиперпролактинемии, которая стимулирует анаболические процессы [67]. Показано также, что АП изменяют уровень синтезируемого адипоцитами гормона адипонектина, который

повышает чувствительность клеток к инсулину и угнетает глюконеогенез [7]. Данные эффекты адипонектина осуществляются в периферических клетках-мишенях через АМФ-активируемую протеин-киназу [32]. В работе Jassim G. и соавт., 2010 [31] рассмотрена связь полиморфизмов генов АМФ-активируемой протеин-киназы (PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, PRKAG1, PRKAG2, PRKAG3) и адипонектина (ADIPOQ) с приемом АП. Интерес ученых также вызывает протеинкиназа С, через этот фермент реализуются адипогенные эффекты АП, что было показано *in vitro* на культурах стволовых мышечных клеток [48]. Все перечисленные центральные механизмы ведут к разрастанию жировой ткани и повышенной потребности в приеме пищи.

Наряду с центральными механизмами, запускающими нарушения обмена веществ и набор веса при приеме АП, активно изучаются и периферические механизмы их воздействия на метаболизм холестерина и сложных липидов [57]. Поскольку ключевым органом углеводного и липидного обмена является печень; внимание исследователей направлено, в первую очередь, на изучение действия АП на клетки печени. Установлено, что некоторые АП (в частности, оланзапин) способны напрямую вызывать метаболические нарушения в гепатоцитах, — аналогичные тем, которые вызваны неалкогольной жировой болезнью печени: накопление липидов (стеатоз), расширенный фиброз, цирроз печени и в конечном итоге гепатоцеллюлярная карцинома [26].

На культуре клеточной линии HepG2 показано, что липогенные эффекты некоторых АП (оланзапин и клозапин) опосредованы через активацию системы SREBP (протеин, связывающий стерол-регулируемый фермент) — транскрипционных белков SREBP1 и SREBP2, повышающих транскрипцию генов биосинтеза холестерина и жирных кислот [23]. Гены, кодирующие белки семейства SREBP, наиболее часто являются кандидатами при изучении генетической обусловленности изменений липогенеза в периферических тканях [35]. Вместе с тем, зависимость экспрессии SREBP1 и SREBP2 генов от дозы и длительности курсового лечения АП остается пока не изученной.

Наряду с этим показано, что галоперидол, рisperидон, zipрасидон снижают биосинтез холестерина в разных клеточных культурах (HepG2, SH-SY5Y и HL-60) [53]. Данное снижение биосинтеза холестерина происходит за счет ингибирования на поздних этапах синтеза холестерина нескольких ферментативных стадий, осуществляемых  $\Delta^7$ -редуктазой,  $\Delta^8,7$ -изомеразой и  $\Delta^{14}$ -редуктазой, вследствие чего происходит накопление в клетках различных предшественников холестерина [12]. Происходящее снижение биосинтеза внутриклеточного холестерина под влиянием АП выглядит парадоксальным на фоне выявляемой активации транскрипции генов биосинтеза липидов системой SREBP. Высказано предположение, что такая активация транскрипции ге-

нов клеточного липогенеза является вторичной и запускается механизмом обратной связи вследствие снижения биосинтеза холестерина, происходящего под влиянием АП [22]. При этом, снижение синтеза холестерина сопровождается возрастанием биосинтеза сложных липидов — триглицеридов и фосфолипидов [68].

Помимо генов системы SREBP исследуются и другие возможные периферические мишени, на которые воздействуют АП. Показано, что АП влияют не только на биосинтез холестерина, но и на его транспорт в клетке. Известно, что липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) связываются и доставляются в лизосомы, где эфиры холестерина-ЛПНП гидролизуются в неэстерифицированный холестерин [35]. Несмотря на эти исследования, механизмы внутриклеточного транспорта ЛПНП из лизосом в другие органеллы клетки, а также механизмы ЛПНП-опосредованной регуляции клеточного метаболизма холестерина еще не установлены полностью.

В целом, можно суммировать, что механизмы влияния АП на периферические клетки (в первую очередь, печени, а также поджелудочной железы) пока недостаточно изучены. Накопленные на сегодняшний день данные о влиянии АП на синтез холестерина и липидов в клетках и на содержание этих метаболитов в биологических жидкостях еще не позволяют установить механизмы развития периферических антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений.

## 2. Перспективные биомаркеры метаболических нарушений при лечении АП

Установлено, что побочные эффекты от применения одних и тех же АП препаратов проявляются у пациентов в разной степени [62]. В настоящее время еще не определены биомаркеры, которые позволяли бы проводить раннее выявление развития метаболических нарушений при лечении АП. Обычно в качестве таких биомаркеров используют вещества, которые определяются в биологических жидкостях: глюкоза, холестерин, липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды, аспартат-аминотрансфераза, аланин-аминотрансфераза и др. Реже в роли биомаркеров определяют гены, кодирующие синтез этих веществ, а также полиморфизмы генов [29].

Наряду с адипонектином, который может быть использован в качестве биомаркера для выявления метаболических нарушений, выявлено, что с ожирением и избыточной массой тела ассоциирован ген FTO. Исследования, проведенные на мышах, показали, что белок FTO вовлечен в энергетический обмен и влияет на метаболизм в целом [14]. Данный ген у экспрессирован повсеместно в организме взрослого человека и плода, в частности высокий уровень его экспрессии наблюдается в мозге и панкреатических островках [25]. Были проведены исследования, которые выявили сильную ассоциацию между аллелями перво-

го интрона гена FTO с ожирением — как у детей, так и у взрослых [18]. Наиболее распространенный полиморфизм T/A (rs9939609) гена FTO хорошо изучен и показал свою значимость в большинстве независимых работ. Установлено, что аллель A гена FTO (частота в европейской популяции 39%) ассоциирован с повышением индекса массы тела (ИМТ) [25].

В поиске генетических факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов, исследуются полиморфизмы генов, кодирующих центральные рецепторы для различных медиаторов. Достаточно изучены генетические полиморфизмы рецепторов дофамина [44], серотонина [58], гистамина [64]. Но в настоящее время не удалось выделить генетические полиморфизмы, вовлеченные в центральные механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений [69].

С другой стороны, в последние годы выявлена связь развития ожирения с полиморфизмами генов, кодирующих некоторые цитокины. Так, Andersson N. и соавт., 2009 [5] обнаружили, что наличие варианта rs4252041 (C>T) нетранслируемой области гена антагониста рецептора интерлейкина IL-1ra у мужчин ассоциирован с более низкими показателями ИМТ и низким процентом общего жира (%). В работе J. Um и соавт., 2011 выявлены два полиморфизма гена IL-1A — C-889T (rs1800587) и G+4845T (rs17561), связанных с увеличением ИМТ у здоровых женщин с избыточным весом [63].

Установлено, что интерлейкин IL-6 также участвует в развитии метаболических нарушений. Strandberg L. и соавт., 2008, обнаружили связь обоих полиморфизмов интерлейкин-1 beta (IL1B) -31T> C (rs1143627) и IL-6 -174 G>C (rs1800795), связанных с общей и региональной жировой массой у пожилых мужчин [59]. Интересно отметить, что -174C вариант IL-6, который обуславливает снижение производства IL-6, ассоциирован с более высоким ИМТ и высоким риском развития ожирения, резистентности к инсулину и высокого систолического артериального давления [30], в то время как вариант -174G связан с низкими концентрациями инсулина или глюкозы [10]. Andersson N. и соавт., 2010 [4] обнаружили, что IL-6 rs10242595A связан с низким ИМТ и общей жировой массой тела.

Таким образом, наиболее перспективными в изучении механизмов нарушений метаболизма и ожирения, индуцированных АП, могут оказаться исследования их связи с изменениями в продукции цитокинов и других факторов воспаления. Вполне вероятно, что при изучении антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений следует учитывать особенности функционирования иммунной системы пациентов, принимающих АП.

## 3. Влияние факторов воспаления на метаболические нарушения

В настоящее время уделяется особое внимание роли воспаления в развитии метаболических нарушений, при этом, иммунный дисбаланс и мета-

болические нарушения у пациентов с психическими нарушениями при приеме АП рассматриваются как единая проблема [24]. Есть доказательства, что противовоспалительные изменения способствуют развитию расстройств углеводного и липидного обмена. Так, действуя на местном уровне, АП способны активизировать выработку факторов воспаления [54]. У пациентов с психическими расстройствами обнаруживается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической крови и спинномозговой жидкости (ликвор), наряду с повышением уровней хемокинов и растворимых молекул адгезии [42, 50, 21].

Маркеры воспаления рассматриваются также в качестве индикаторов эффективности проводимой психофармакотерапии, в частности, таковыми определены IL-1B, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF) и С-реактивный белок (CRP). На молекулярном уровне, провоспалительные цитокины, включая интерферон (INF), IL-1B и TNF, могут снизить доступность моноаминов — серотонина, дофамина и норадреналина [42]. По мнению некоторых авторов, TNF- $\alpha$  самостоятельно способен приводить к инсулинорезистентности [17]. Кроме того, данный цитокин активирует гены белков, участвующих в воспалительных реакциях, многих хемокинов, компонентов комплемента в жировой ткани, цитокинов и их рецепторов. TNF- $\alpha$  также вызывает различные изменения в экспрессии генов, принимающих участие в синтезе холестерина и жирных кислот в клетках печени [52].

Воспалительный процесс часто наблюдается в рамках общего ожирения (и метаболического синдрома), при которых имеет место хроническое воспаление [43]. В свою очередь, развитие гипергликемии и сахарного диабета 2 типа могут являться побочными факторами ожирения и воспаления (в частности, повышения уровней TNF- $\alpha$  и IL-6) которые способствуют развитию резистентности к инсулину [9]. В случаях потери веса у пациентов с ожирением может наблюдаться восстановление чувствительности клеток к инсулину и значительное снижение CRP и IL-6 [34]. Положительную корреляцию между показателями ожирения и воспалительными маркерами, в основном CRP, подтверждают и другие исследователи [11, 46].

Как известно, АП обладают иммуномодулирующей активностью, в частности, влияют на систему цитокинов [20]. При этом атипичные АП имеют более выраженный эффект в отношении противовоспалительных цитокинов по сравнению с типичными, что вероятно обуславливает некоторые различия в спектре эффективности и безопасности данных препаратов [45]. Отдельные исследования демонстрируют, что АП способны избирательно изменять компоненты иммунной системы [8]. Так, показана способность рisperидона и клозапина угнетать синтез IL-6, IL-8, IL-12 и повышать уровень IL-10 в сыворотке [13]. Установлено, что клозапин повреждает митохондрии и активизирует синтез IL-6 и IL-12 [15]. Мета-

анализ, проведенный Tourjman V. и соавт., 2013, подтверждает, что при приеме АП снижаются плазменные уровни IL-1B и INF [60]. Наряду с этими, имеется и сообщение о том, что в жировых клетках, выделенных у человека после лечения АП, повышен уровень экспрессии генов IL-1 и IL-8 [54].

Специфическое влияние АП на систему цитокинов приводит к ослаблению нейровоспалительных процессов. Показано, что длительная антипсихотическая терапия приводит к увеличению экспрессии противовоспалительных медиаторов (например, Sil-1ra, Sil-2R и IL-10) при одновременном снижении провоспалительных маркеров (например, IL-1, IL-2, IL-6, Sil-6R) [20, 41]. Выявлено, что оланзапин в эксперименте на крысах снижает уровень адипонектина и увеличивает концентрацию CRP в сыворотке, стимулирует разрастание жировой ткани [3], повышает плазменный уровень IL-1 и IL-8, изменяет состав микробиоты [16]. Есть сообщения, что генетическая изменчивость провоспалительных цитокинов связана с общим ожирением [10], с изменением массы тела во время лечения антипсихотиками [65]. Установлено, что сами воспалительные изменения при шизофрении также способны влиять на обменные процессы [37].

Все эти данные свидетельствуют об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений при шизофрении и приеме АП. В то же время, данная область исследований представляется недостаточно изученной. Таким образом, проведение фундаментальных исследований роли воспалительных факторов в развитии периферических механизмов антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений необходимо для понимания механизмов влияния антипсихотика на клеточный обмен веществ.

#### 4. Возможности использования клеточных культур в качестве моделей *in vitro* для изучения периферических механизмов антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений

Большая часть исследований периферических механизмов метаболического действия АП проведена в экспериментах на лабораторных животных и на культивируемых клеточных линиях *in vitro*. Использование клеточных моделей является достаточно перспективным подходом для таких исследований. Так для изучения действия лекарственных препаратов на метаболизм клеток печени человека и для оценки риска их гепатотоксичности самой близкой моделью являются линейные культуры гепатоцитов [40, 28]. Действительно, первичные дифференцированные гепатоциты человека способны к пролиферации *in vitro* и к реакциям на воздействие патофизиологических факторов. В условиях культивирования *in vitro* данные клетки могут воспроизводить основные биохимические функции паренхимы печени, и в том

числе — способность метаболизировать лекарственные препараты [28]. Однако слишком малая доступность гепатоцитов человека, их короткий жизненный цикл при культивировании, быстрое снижение метаболической активности и их высокая изменчивость крайне ограничивают возможности их использования [39].

В качестве альтернативных моделей гепатоцитов в настоящее время предложены несколько клеточных линий гепатомы человека, таких как HepG2, Hep3B, Huh7, HepaRG [19]. Основными преимуществами данных линий перед первичными гепатоцитами являются их доступность, неограниченный срок культивирования, стабильный фенотип, сохранность ряда специфических функций печеночных клеток, удобство в работе и хорошая воспроизводимость результатов при оценке *in vitro* действия лекарственных средств [27]. В качестве недостатков по сравнению с клетками печени взрослого человека можно отметить недифференцированный фенотип опухолевых клеток, неполная сохранность некоторых функций зрелых гепатоцитов, низкие уровни (у отдельных клеточных линий) некоторых ферментов системы цитохрома P450 (CYP) [27]. Главным недостатком клеточных линий гепатомы — их низкая метаболическая активность по сравнению с первичными гепатоцитами, а достоинство — в том, что большинство линий сохраняют многие из функций, характерных для дифференцированных клеток печени [33].

Несмотря на указанные недостатки, клеточные линии гепатом широко используются для оценки цитотоксичности и особенностей метаболизма клеток под влиянием лекарственных препаратов. Среди наиболее используемых в научных исследованиях следует отметить печеночноклеточную линию гепатобластомы человека — HepG2. Данные клетки чрезвычайно высоко дифференцированы и обладают многими генотипическими особенностями нормальных клеток печени [55]. Показано, что клетки HepG2 имеют низкий уровень активности CYP, но обладают нормальными уровнями активности ферментов фазы биотрансформации II, за исключением УДФ-глюкуронилтрансферазы [66]. В частности, использование линии HepG2 по-

зволило изучить действие многих химических соединений (гепатотоксинов, лекарственных препаратов, химических веществ); о токсичности этих соединений по отношению к клеткам HepG2 судили по многим параметрам (их жизнеспособности, пролиферации, целостности мембраны, уровню АТФ, и т.д. [47, 56].

Таким образом, применение *in vitro* клеточных моделей в присутствии факторов воспаления для оценки периферических механизмов реализации метаболических побочных эффектов может оказаться весьма ценным для получения новых данных о механизмах развитии метаболических нарушений при приеме АП. Результаты исследований, проводимых на клеточных моделях, помогут спрогнозировать безопасность АП под влиянием модулирующих метаболические нарушения агентов.

### Заключение

Приведенные данные свидетельствуют об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений при шизофрении и приеме АП. Действие АП на метаболизм осуществляется через центральные и периферические механизмы. Наличие провоспалительных изменений в организме, а также способность АП модулировать воспаление в тканях важно учитывать при изучении периферических побочных эффектов АП, и, в частности, при построении экспериментальных моделей. В настоящий момент, данная область исследований только начинает развиваться, и перспективным направлением является изучение периферических механизмов АП-индуцированных метаболических нарушений в модельных экспериментах на клеточных культурах, в том числе, в присутствии факторов воспаления. Проведение таких исследований может существенно расширить представления о патогенезе метаболических нарушений у пациентов, принимающих АП, и определить информативные биомаркеры, отражающие переносимость АП.

*Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (проект №16-34-60025)*

### Литература

1. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств — 2014. — № 3. — С. 8-14. / Alfitov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhensky M.Ya., Mosolov S.N. [Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review)]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystva [Modern Therapy of Mental Disorders]*. 2014; 3: 8-14. (In Russ.).
  2. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Тяньский Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Соко-
- лян Н.А., Конради А.О., Денисенко А.Д. Шизофрения — фактор, увеличивающий риск развития метаболического синдрома. Результаты исследования с использованием метода подбора пар // Медицинский академический журнал. — 2013. — № 3(13). — С. 90-96. / Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Tanyansky D.A., Rotar' O.P., Solntsev V.N., Sokolyan N.A., Konradi A.O., Denisenko A.D. [Schizophrenia is a factor increasing the risks of metabolic syndrome development. Findings of the research involving pair selection method]. *Meditinskiy akademicheskiy*

- zhurnal [Medical Academic Journal]. 2013; 3(13): 90-96. (In Russ.).
3. Adachi H., Yanai H., Hirowatari Y. The Underlying Mechanisms for Olanzapine-induced Hypertriglyceridemia // *J Clin Med Res.* — 2012. — V. 4 (3) — P.206-8
  4. Andersson N., Strandberg L., Nilsson S. et al. A variant near the interleukin-6 gene is associated with fat mass in Caucasian men // *Int J Obes (Lond).* — 2010. — V.34. — P.1011-1019
  5. Andersson N., Strandberg L., Nilsson S. et al. Variants of the interleukin-1 receptor antagonist gene are associated with fat mass in men // *Int J Obes (Lond).* — 2009. — V. 33. — P.525-533
  6. Balt S.L., Galloway G.P., Baggott M.J., Schwartz Z., Mendelson J. Mechanisms and genetics of anti-psychotic-associated weight gain // *Clin Pharmacol Ther.* — 2011. — V. 90(1). — P. 179-83
  7. Bartoli F., Crocarno C., Clerici M., Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: A comparative meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2015. — V.25 (10). — P.1767-74
  8. Basta-Kaim A., Szczyński E., Leśkiewicz M. et al. Maternal immune activation leads to age-related behavioral and immunological changes in male rat offspring — the effect of antipsychotic drugs // *Pharmacological reports.* — 2012. — V.64 (6). — P. 1400-10
  9. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur Cytokine Netw.* — 2006. V.17. — P. 4-12
  10. Berthier M.T., Paradis A.M., Tchernof A. et al. The interleukin 6-174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men // *J Hum Genet.* — 2003. — V.48. — P.14-19
  11. Bochud M., Marquant F., Marques-Vidal P.M., et al. Association between C-reactive protein and adiposity in women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2009. — V.94 (10). — P.3969-3977
  12. Canfrán-Duque A., Casado M.E., Pastor O. et al. Atypical antipsychotics alter cholesterol and fatty acid metabolism in vitro // *J Lipid Res.* — 2013. — V.54 (2). — P.310-24
  13. Chen M.L., Wu S., Tsai T.C., Wang L.K., Tsai F.M. Regulation of macrophage immune responses by antipsychotic drugs // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* — 2013. — V.35 (5). — P.573-80
  14. Church C., Lee S., Bagg E.A., McTaggart J.S. et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene // *PLoS Genet.* — 2009. — V. 5(8)
  15. Contreras-Shannon V., Heart D.L., Paredes R.M., Navaira E., Catano G., Maffi S.K., Walss-Bass C. Clozapine-induced mitochondria alterations and inflammation in brain and insulin-responsive cells // *PLoS One.* — 2013. — V. 8(3). — e59012.
  16. Davey K.J., O'Mahony S.M., Schellekens H., O'Sullivan O., Bienenstock J., Cotter P.D., Dinan T.G., Cryan J.F. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters // *Psychopharmacology (Berl).* — 2012. — V. 221(1). — P. 155-69.
  17. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner // *J Biol Chem.* — 2004. — V. 279(17). — P. 17070-8.
  18. Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity // *Nat Genet.* — 2007. — V.39 (6). — P.724-6
  19. Donato M.T., Jover R., Gomez-Lechon M.J. Hepatic cell lines for drug hepatotoxicity testing: limitations and strategies to upgrade their metabolic competence by gene engineering // *Curr Drug Metab.* — 2013. - V.14. — P.946-968.
  20. Drzyzga L., Obuchowicz E., Marciniowska A., Herman Z.S. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs // *Brain Behav Immun.* — 2006. — V.20. — P. 532-545.
  21. Fernandes B. S. et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications // *Mol. Psychiatry.* — 2015 — V.87
  22. Fernø J., Skrede S., Vik-Mo A.O., Håvik B., Steen V.M. Drug-induced activation of SREBP-controlled lipogenic gene expression in CNS-related cell lines: marked differences between various antipsychotic drugs // *BMC Neurosci.* — 2006. — V. 7. — P. 69.
  23. Fernø J., Vik-Mo A.O., Jassim G., Håvik B., Berge K. et al. Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — V.203 (1). — P.73-84.
  24. Fonseka T.M., Müller D.J., Kennedy S.H. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications // *Mol Neuropsychiatry.* — 2016. — V.2. — P.1-14
  25. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science.* — 2007. — V.316 (5826). — P.889-94
  26. Girault E.M., Alkemade A., Foppen E. et al. Acute-peripheral but not central administration of olanzapine induces hyperglycemia associated with hepatic and extra-hepatic insulin resistance // *PLoS One.* — 2012. — V.7 (8). — e43244.
  27. Gómez-Lechón M.J., Tolosa L., Donato M.T. Cell-based models to predict human hepatotoxicity of drugs // *Rev. Toxicol.* — 2014. V.31. — P.149-156
  28. Gómez-Lechón, M.J., Donato, T., Ponsoda, X., Fabra, R., Trullenque, R., Castell, J.V. Isolation, culture and use of human hepatocytes in drug research in: J.V. Castell, M.J. Gómez-Lechón (Eds.) *In vitro methods in pharmaceutical research* // Academic Press, San Diego, CA. — 1997. — P. 129-153.
  29. Gonçalves P., Araújo J.R., Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2015. — V.25 (1). — P.1-16.

30. Goyenechea E., Parra D., Martinez J.A. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight // *Metabolism*. — 2007. — V.56. — P.1643-1648.
31. Jassim G., Fernø J., Theisen F.M., Haberhausen M. et al. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. — 2011. — V.44 (1) — P.15-20.
32. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J Clin Invest*. — 2006. V.116 (7). — P.1784-92.
33. Kanebratt K.P., Andersson T.B. Evaluation of HepaRG cells as an in vitro model for human drug metabolism studies // *Drug Metab Dispos*. — 2008. — V.36. — P.1444-1452.
34. Kopp H.P., Kopp C.W., Festa A. et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2003. — V.23. — P.1042-1047.
35. Kristiana I., Sharpe L.J., Catts V.S., Lutze-Mann L.H., Brown A.J. Antipsychotic drugs upregulate lipogenic gene expression by disrupting intracellular trafficking of lipoprotein-derived cholesterol // *Pharmacogenomics J*. — 2010 — V.10(5). — P.396-407.
36. Kroeze W.K., Hufeisen S.J. et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — V. 28(3). — P. 519-526.
37. Leonard B.E., Schwarz M., Myint A.M. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? // *J Psychopharmacol*. — 2012. — V.26. — P.33-41.
38. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Mol Psychiatry*. — 2012 — V.17. — P.242-266.
39. Madan A., Graham R., Carroll K. et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes // *Drug Metab Dispos*. — 2003. — V.31. — P.421
40. Maurel P. The use of adult human hepatocytes in primary culture and other in vitro systems to investigate drug metabolism in man // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 1996. — V. 22. — P. 105-132.
41. Meyer U., Schwarz M.J., Muller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond // *Pharmacol Ther*. — 2011. — V.32. — P.96-110.
42. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target // *Nat Rev Immunol*. — 2016. — V.16 (1). — P.22-34.
43. Monteiro R., Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome // *Mediators Inflamm*. — 2010. — pii: 289645.
44. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J*. — 2012. — V. 12(2). — P.156-64.
45. Müller N., Myint A.M., Schwarz M.J. Inflammation in schizophrenia // *Adv Protein Chem Struct Biol*. — 2012. — V.88. — P.49-68.
46. Nijhuis J., Rensen S.S., Slaats Y., et al. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation // *Obesity*. — 2009. — V.17 (11). — P. 2014-2018.
47. O'Brien P.J., Irwin W., Diaz D. et al. High concordance of drug-induced human hepatotoxicity with in vitro cytotoxicity measured in a novel cell-based model using high content screening // *Arch Toxicol*. — 2006. V.80. — P.580-604.
48. Pavan C., Vindigni V., Michelotto L., Rimessi A. et al. Weight gain related to treatment with atypical antipsychotics is due to activation of PKC-β // *Pharmacogenomics J*. — 2010. — V. 10(5). — P.408-17.
49. Perez-Iglesias R., Vazquez-Barquero J.L., Amado J.A. et al. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment // *J Clin Psychopharmacol*. — 2008. — V.28 (3). — P.289-95.
50. Raison C. L. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — V.70. — P.31-41
51. Risselada A.J., Mulder H., Heerdink E.R., Egberts T.C. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review // *Pharmacogenomics*. — 2011. — V. 12(8). — P. 1213-27.
52. Ruan H., Miles P.D., Ladd C.M. et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-α: implications for insulin resistance // *Diabetes*. — 2002. — V.51 (11). — P.3176-88.
53. Sánchez-Wandelmer J., Hernández-Pinto A.M., Cano S. et al. Effects of the antipsychotic drug haloperidol on the somatostatinergic system in SH-SY5Y neuroblastoma cells // *J Neurochem*. — 2009. — V. 110(2). — P. 631-40.
54. Sárvari A.K., Veréb Z., Uray I.P., Fésüs L., Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro // *Biochem Biophys Res Commun*. — 2014. — V.450. — P. 1383-1389.
55. Sassa S., Sugita O., Galbraith R.A., Kappas A. Drug metabolism by the human hepatoma cell, HepG2 // *Biochem Biophys Res Commun*. — 1987. — V.143. — P. 52-57
56. Schoonen W.G., Stevenson J.C., Westerink W.M., Horbach G.J. Cytotoxic effects of 109 reference compounds on rat H4IIE and human HepG2 hepatocytes. III: Mechanistic assays on oxygen consumption with MitoXpress and NAD (P)H production with Alamar Blue // *Toxicol In Vitro*. — 2012. — V.26. — P. 511-525.

57. Sertié A.L., Suzuki A.M., Sertié R.A. et al. Effects of antipsychotics with different weight gain liabilities on human in vitro models of adipose tissue differentiation and metabolism // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. — 2011. — V.35 (8). — P.1884-90
58. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis // *Pharmacogenomics*. — 2010. — V.11(11). — P.1561-71.
59. Strandberg L., Mellstrom D., Ljunggren O. et al. IL6 and IL1B polymorphisms are associated with fat mass in older men: the MrOS Study Sweden // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — V.16. — P.710-713.
60. Tourjman V., Kouassi E., Koue M.E. et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophrenia Research*. — 2013. — V. 151(1-3). — P.43-47
61. Tsai S.J. Is mania caused by overactivity of central brain-derived neurotrophic factor? // *Med Hypotheses*. — 2004. — V. 62(1). — P.19-22.
62. Uçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry*. — 2008. — V. 7(1). — P. 58-62.
63. Um J.Y., Rim H.K., Kim S.J., Kim H.L., Hong S.H. Functional polymorphism of IL-1 alpha and its potential role in obesity in humans and mice // *PLoS One*. — 2011. — V.6. — e29524.
64. Vehof J., Risselada A.J., Hadithy A.F., Burger H. et al. Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2011. — P.216 (2). — V.257-65.
65. Wang Y.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Lin C.C., Lai I.C., Liou Y.J. Genetic association between TNF-alpha -308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment // *Hum Psychopharmacol*. — 2010. — V.25. — P.303-309.
66. Westerink W.M.A., Schoonen W.G. Phase II enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells // *Toxicol In Vitro*. — 2007. — V.21. — P.1592-1602
67. Xu Y., Jones J.E., Kohno D. et al. 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis // *Neuron*. — 2008. — V. 60(4). — P. 582-589.
68. Yang L.H., Chen T.M., Yu S.T., Chen Y.H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells // *Pharmacol Res*. — 2007. — V.56 (3). — P. 202-8.
69. Zhang J.P., Malhotra A.K. Genetics of schizophrenia: What do we know? // *Curr Psychiatry*. — 2013. — V.12 (3). — P.24-33.
70. Zhang X.Y., Zhou D.F., Wu G.Y. et al. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. — 2008. — V.33 (9). — P. 2200-5.

#### Сведения об авторах

**Насырова Регина Фаритовна** — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психических больных Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

**Тепляшина Вера Вадимовна** — младший научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: tervera@gmail.com

**Иващенко Дмитрий Владимирович** — клинический ординатор Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: dvi1991@yandex.ru

**Снопов Сергей Александрович** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории цитологии опухолевого роста Института цитологии РАН. E-mail: serge812snop@gmail.com

## Визуальная шкальная МРТ оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования)

Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Стулов И.К., Гальсман И.Е., Бельцева Ю.А.  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт  
им. В.М. Бехтерева»

**Резюме.** Одной из важных составляющих поиска биомаркеров ранней стадии болезни Альцгеймера является выявление признаков атрофических изменений стратегических для когнитивных функций структур головного мозга. В работе изучены одни их структурных биомаркеров нейровизуализации, отражающих степень нейронального повреждения и соответственно атрофического процесса — визуальная шкальная оценка степени атрофии при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было обследовано 94 пациента с подозрением по клиническим данным на наличие ранних признаков болезни Альцгеймера. Анализ данных МРТ исследования с использованием шкал визуального анализа данных показал преобладание атрофии медиобазальных отделов височных долей незначительной и умеренной степени у 64 пациентов (68%), межкряжечное расстояние оказалось увеличенным у 27 пациентов (28%). Атрофические изменения коры теменных долей были гораздо менее выражены.

**Ключевые слова:** психиатрия, деменция, болезнь Альцгеймера, магнитно-резонансная томография, МРТ, нейровизуализация, биомаркеры.

### Visual scale of MRI evaluation of the brain atrophy on early stage of Alzheimer disease

Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Stulov I.R., Galsman I.E., Beltceva J.A.  
Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** One of the most important parts in biomarkers research is finding of atrophic changes in strategic for cognition brain structures. In the study one of the structural neurovisual bi-omarkers of neuronal damage were analysed — MRI visual scale of atrophy. 94 patients with early signs of Alzheimer disease were examined. Using of visual scales show atrophy slight and mild of mediobasal temporal lobe in 64 patients (68%), interuncal distance was increased in 27 patients (28%). Atrophic changes of the cortex of parietal lobe were not found in most of patients.

**Key words:** psychiatry, dementia, Alzheimer disease, magnetic resonance tomography, neurovisualisation, biomarkers.

Закономерным следствием современных демографических тенденций, отражающих стремительное старение населения во всем мире, становится увеличение общего количества лиц, страдающих различными вариантами тяжелых когнитивных нарушений. Так, согласно всемирным статистическим прогнозам, общее число больных болезнью Альцгеймера (БА) составит к 2030 году около 63 миллионов человек, а к 2050 г. их численность возрастет почти вдвое [25]. Достигнутые в последние два десятилетия некоторые успехи в лечении данной группы заболеваний отражают, тем не менее, весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Накапливается все больше аргументов в пользу применения терапевтических интервенций на ранних стадиях патологического процесса, что, в особенности, касается использования болезнью-модифицирующих лекарственных средств, которое, как предполагается, позволит существенно увеличить эффективность терапии [7]. В этой связи верификация диагностических и дифференциально-диагностических критериев

ранних стадий деменции приобретает особую научную и практическую значимость.

Следует отметить, что функциональные и структурные изменения в головном мозге происходят задолго до очевидных клинических проявлений когнитивных нарушений. Накопление патологии, характерной для БА ( $\beta$ -амилоидных бляшек и нейрофибрилярных клубков), может предшествовать клинической манифестации заболевания более чем на 20-30 лет [18]. Неоднородность клинической картины болезни Альцгеймера, вероятнее всего, обусловлена не только отложением  $\beta$ -амилоида и таупатией, но и целым рядом других факторов, такие как нарушение энергетического обмена, окислительный стресс, нейровоспаление, резистентность к инсулину и фактору роста инсулина (IGF), и к дефициту инсулина/IGF. Устойчивость к инсулину способствует окислительному стрессу, генерации активных форм кислорода (АФК), повреждению и дисфункции митохондрий. Все эти факторы приводят к развитию про-апоптотического, провоспалительного и про-амилоидного (про- $A\beta$ PP- $A\beta$ ) каскадов при болезни Альцгеймера [22].

Использование биомаркеров является основополагающим фактором установления патоморфологических и патофизиологических изменений, в особенности, у пациентов с отсутствием клинических симптомов или незначительной их выраженностью [13, 1]. К нейровизуализационным биомаркерам относят биомаркеры функциональной и структурной нейровизуализации [12, 17, 21, 23]. К методам функциональной нейровизуализации на ранней стадии болезни Альцгеймера причисляются однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с  $F^{18}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и лигандами амилоида (т.н. питсбургское вещество (PIB) [5, 6, 10, 14, 15]. Поскольку данные биомаркеры имеют различную специфичность, их принято разделять на две группы: 1) биомаркеры, отражающие амилоидоз — отложение амилоида по данным ПЭТ с PIB и 2) биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию — снижение метаболизма в височных и теменных областях по данным ПЭТ с ФДГ. [13, 19, 24].

В настоящее время считается, что биомаркеры бета-амилоида могут служить индикаторами патофизиологического процесса альцгеймеровского типа как на ранних додементных стадиях заболевания, так и до появления его клинических симптомов. Они могут определяться за 10–20 лет до развития клинических симптомов. Биомаркеры нейронального повреждения приобретают значение на более продвинутых стадиях заболевания, являясь индикаторами распространения и прогрессирования патофизиологического процесса [20].

К структурным биомаркерам нейровизуализации, отражающим степень нейронального повреждения и соответственно атрофического процесса, относят визуальную шкальную оценку степени атрофии при магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также воксельную (или воксель-базирующую) морфометрию.

**Цель.** В связи с этим целью работы явилось выявление признаков атрофических изменений, стратегических для когнитивных функций структур головного мозга, как одной из важных составляющих поиска биомаркеров ранней стадии болезни Альцгеймера с использованием шкальной визуальной оценки атрофических изменений различных структур головного мозга.

### Материалы и методы

Выполнялась магнитно-резонансную томографию, выполненную по специализированному протоколу, в котором стандартное исследование головного мозга было дополнено GRE-ИП, позволяющей выявить микрогеморрагии (в дифференциальной диагностике с церебральной амилоидной ангиопатией), 3DMPRAGE-ИП с выполнением последующей сегментации в программной среде FreeSurfer и Flair-obliqueCor и Ax: Real IR-obliqueCor с толщиной среза 2.2 мм с ориентацией срезов перпендикулярно длинной оси гиппо-

кампа для визуальной шкальной оценки степени атрофических изменений в медиобазальных отделах височных долей.

Магнитно-резонансную томографию выполнялась на томографе Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с силой индукции магнитного поля 1.5 Тл. Использовали стандартную 8-канальную катушку для головы. Положение пациента лежа на спине. Для исследования головного мозга применяли стандартный алгоритм МРТ-исследования, который включал в себя импульсные последовательности быстрого спинного эха (fast spin echo — FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), а также последовательность инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости FLAIR (Flair-fluid attenuated inversion recovery), обеспечивающая подавление сигнала свободной воды при сохранении базовой T2-взвешенности изображения.

Для получения T2-взвешенных изображений были использованы следующие параметры: TR (Repetition Time) = 4300, TE (Echo Time) = 105, FOV (Field Of View) = 25,0, MTX (Matrix) = 320, ST (Slice Thickness) = 6,0, Gap = 1,2, FA (Flip Angle) = 90/160.

Для получения T1-взвешенных изображений: TR = 540, TE = 15, FOV = 5, MTX = 256, ST = 6,0, GAP = 1,2, FA = 90/180. FLAIR ИП со следующими параметрами: TR = 1000, TE = 105, FOV = 25, MTX = 224x320, ST = 6,0, GAP = 1,2, FA = 90/180.

Для прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей применяли дополнительный протокол, включающий выполнение Flair-obliqueCor и Ax: Real IR-obliqueCor с толщиной среза 2.2 мм. Данные изображения производятся в косой аксиальной (параллельно к длинной оси гиппокампа) и косой коронарной (перпендикулярно к длинной оси гиппокампа) плоскостях, хорошо демонстрируют структуры медиобазальных отделов височных долей: энторинальную кору, головку, тело и хвост гиппокампа, височные рога боковых желудочков, цистерны основания мозга.

FLAIR ИП выполнялась со следующими параметрами: TR = 8000, TE = 105, FOV = 22,0, MTX = 30, ST = 2,2, GAP = 0,6, FA = 90/180.

REAL IR ИП выполнялась с параметрами: TR = 3450, TE = 18, FOV = 22, MTX = 320, ST = 2,2, GAP = 0,6, FA = 90/160.

Для оценки степени атрофии суб- и супратенториальных структур головного мозга и прицельно медиобазальных отделов височных долей разработаны методики морфометрического анализа, базирующиеся на полученных результатах МРТ. Данные методики включают линейные измерения и шкальную оценку атрофических изменений различной локализации и воксельную морфометрию головного мозга.

По такому протоколу было обследовано 94 пациента с подозрением по клиническим данным на наличие ранних признаков болезни Альцгеймера.

Анализ МРТ изображений в дальнейшем был разбит на 2 этапа.

На первом этапе работы выполнялась визуальная оценка атрофии с использованием следующего шкал:

1. GCA-шкала глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (Global Cortical Atrophy) 1-4 степень диффузной атрофии

2. МТА-шкала атрофии медиальной височной доли (Medial Temporallobe Atrophy) — 0-4 степень атрофии

3. Коедатм шкала теменной атрофии — 0-3 степень атрофии

4. Fazekas шкала для поражений белого вещества — 0-3 степень по Fazekas

5. Кроме этого выполнялся поиск инфарктов в стратегических зонах.

### Результаты

По шкале GCA пациенты были разделены на группы в зависимости от выраженности глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (Табл. 1)

Степень атрофии (по шкале GCA)	Количество пациентов
0	2
1	20
2	59
3	13

При изучении степени атрофии медиобазальных отделов височных долей было выявлено, что у 13 пациентов межкрючковое расстояние составило 28-29 мм («возможная» болезнь Альцгеймера), 14 пациентов — 30 и больше мм («достоверная» болезнь Альцгеймера) (Табл. 2):

Степень атрофии (по шкале МТА)	Количество пациентов
0	13
1	26
2	38
3	13
4	3

У 57 пациентов выявлены атрофические изменения коры теменных долей незначительной степени (0-1ст).

Таким образом, анализ данных МРТ исследования с использованием шкал визуального анализа данных показал преобладание атрофии медиобазальных отделов височных долей незначительной и умеренной степени у 64 пациентов (68%),

при этом межкрючковое расстояние оказалось увеличенным у 27 пациентов (28%). Атрофические изменения коры теменных долей были гораздо менее выражены.

### Выводы

Таким образом, по данным исследования выявлено:

1) значение биомаркеров нейронального повреждения чрезвычайно вариабельно на ранней стадии заболевания;

2) использование нейровизуализационных маркеров более информативно для уточнения стадии заболевания, при этом локализация атрофических изменений меняется соответственно стадии заболевания

3) на раннем этапе деменции альцгеймеровского типа (по данным нейровизуализации) атрофические изменения затрагивали только гиппокампальную формацию.

4) на стадии достоверных изменений по данным нейровизуализации атрофические изменения выявлялись также и в других структурах медиобазального темпорального комплекса, включая миндалину и парагиппокампальную извилину.

Таким образом, структурная МРТ как маркер гибели нейронов приобретает диагностическое значение на более поздних стадиях и коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений. На стадии раннего заболевания ее необходимо сочетать с данными исследования других биомаркеров и обязательно выполнять в динамике для уточнения прогрессирования заболевания. Следует отметить, что рабочая группа во главе с Национальным институтом старения (NIA) США и Альцгеймеровской Ассоциацией (AA) предложила пересмотренные критерии умеренных когнитивных нарушений и его классификации [9]. Хотя клинические критерии остаются подобными существовавшим, этот пересмотр делает больший упор на вероятные этиологические механизмы, приводящие к когнитивным нарушениям, и степень их надежности с основным акцентом на раннюю диагностику болезни Альцгеймера. Для этих целей предполагается проведение систематической оценки выявленных к настоящему моменту биомаркеров заболевания (например, в спинномозговой жидкости, данных структурно-функциональной нейровизуализации, молекулярной томографии амилоида) [16]. И хотя в настоящее время в России малодоступны методы верификации накопления бета-амилоида, маркеры нейронального повреждения, такие как, например, МРТ с морфометрией, они все шире используются не только в научных целях, но и в клинической практике. В связи с этим наряду с поиском новых биомаркеров необходимо проведение исследований, целью которых стала бы оценка возможности комплексного применения существующих диагностических методов.

## Литература

1. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2010. — №4 (32). — С. 46–51.
2. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — №11. — С. 27–32.
3. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В., Дроздова М.А., Осипова В.А. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера с использованием теста памяти Векслера // Материалы Второй всероссийской конференции с международным участием «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». — 2011. — С. 77–78.
4. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Юцин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2013. — №4. — С. 31–38.
5. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Декан В.С. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций // Психиатрия. — 2009. — №1(37). — С. 57–61.
6. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Церебральная перфузия и когнитивные нарушения у больных с сосудистой деменцией // Медицинский академический журнал. — 2011. — №11(1). — С. 58–64.
7. Деменции: руководство для врачей / Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б., — 3 изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 272 с.
8. Albert M, Blacker D, Moss MB, Tanzi R, McArdle JJ Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment // Neuropsychology. — 2007. — № 21. — С. 158–169.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NCGamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. // Alzheimers Dementia. — 2011. — №7. — С. 270–279 .
10. Atiya M., Hyman B., Albert M. et al. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer's disease: a review. // Alzheimer Disease and Associated Disorders. — 2003. — №17(3). — С. 177–195.
11. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L., Fagan A.M., Goate A., Fox N.C., Marcus D.S., Cairns N.J., Xie X., Blazey T.M., Holtzman D.M., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen P.S., Ghetti B, Klunk W.E., McDade E., Martins R.N., Masters C.L., Mayeux R., Ringman J.M., Rossor M.N., Schofield P.R., Sperling R.A., Salloway S., Morris J.C. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. // New England Journal of Medicine. — 2012. — № 9.
12. Blennow K., Hampel H., Weiner M. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease // Nature Reviews Neurology. — 2010. — №6 (3). — С. 131–144.
13. Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Nature Reviews Neurology. — 2011. — №7 (3). — С. 257–262.
14. Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia // Alzheimers Dementia. — 2006. — №2 (1). — С. 36–42.
15. Kantarci K., Jack C. Neuroimaging in Alzheimer's disease: an evidenced-based review // Neuroimaging Clinics of North America. — 2003. — №13(2). — С. 197–209.
16. McKhann G.M. et al The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workshop on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia. — 2011. — № 7.
17. Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease // Neurology. — 2006. — №67 (3). — С. 446–452.
18. Price J.L., Morris J.C. Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer disease // Annals of Neurology. — 1999. — №45. — С. 358–368.
19. Sheline Y.I., Morris J.C., Snyder A.Z. et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42 // J neurosci. — 2010. — №30(50). — С. 135–140.
20. Sperling R.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. // Alzheimer's & Dementia. — 2011. — №7.
21. Stern Y. Cognitive reserve // Neuropsychologia. — 2009. — №47. — С. 2015–2028.
22. Suzanne M de la Monte Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease // Current Alzheimer Research. — 2012. — № 9(1).
23. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. // Archives of Neurology. — 2009. — № 66 (3). — С. 382–389.
24. Vemuri P., Wiste H.J., Weigand S.D. et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging,

MCI, and AD // *Neurology*. — 2010. — №75(2). — С. 143–151.

25. Wimo A., Winbald B., Agüero Torres H., von Strauss E. *The magnitude of dementia occurrence in the world // Alzheimer Disease and Associated Disorders*. — 2003. — №17. — С. 63–67.

#### Сведения об авторах

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

**Ананьева Наталия Исаевна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейробиологии, нейровизуальных и клиничко-лабораторных исследований. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: ananieva\_n@mail.ru

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

**Стулов Илья Константинович** — врач-рентгенолог ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: symrak.spb@mail.ru

**Гальсман Илья Евгеньевич** — инженер МРТ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: galsman@mail.ru

**Бельцева Юлия Андреевна** — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltsevaju@gmail.com

## Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии

### Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности

Попов М.Ю.

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

**Резюме.** Преодоление терапевтической резистентности при депрессии относится к числу наиболее актуальных задач современной психиатрии. Одной из предпосылок к формированию резистентности является наличие коморбидных соматических заболеваний, что связано с воздействием целого ряда факторов, включая генетические, эндокринные, нейроиммунные, фармакогенные, психосоциальные и др. Наряду с усилиями, направленными на уменьшение негативного влияния перечисленных факторов (в соответствии с доступными на сегодняшний день терапевтическими возможностями), важное значение в предотвращении формирования резистентности принадлежит оптимизации антидепрессивной терапии с учетом имеющейся соматической патологии.

**Ключевые слова:** терапевтически резистентная депрессия, коморбидность, соматические заболевания, механизмы формирования резистентности.

### Comorbid medical illness as a predisposing factor for the treatment-resistant depression. Part 1: Mechanisms of treatment resistance

Popov M.Yu.

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

**Summary.** Management of treatment-resistant depression is one of the most important problems in modern psychiatry. Comorbidity of depression with medical diseases is one of the predisposing factors for the development of treatment resistance due to various mechanisms, including genetic, endocrine, neuroimmune, pharmacogenic, psychosocial, etc. Along with the efforts to reduce the negative effects of the above-mentioned mechanisms (limited by currently available therapeutic options), optimization of antidepressant treatment with regards to existing comorbid medical problems is important for prevention of treatment resistance development.

**Key words:** treatment-resistant depression, comorbidity, medical illness, mechanisms of treatment resistance development.

**П**роблема терапевтически резистентной депрессии — одна из наиболее актуальных и дискуссионных в современной клинической психиатрии [2, 7, 11, 12, 28]. Депрессия является самой распространенной формой психических расстройств, причем ее частота в популяции неуклонно растет [27]. В настоящее время депрессия занимает третье место среди всех заболеваний по вкладу в инвалидизацию населения, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. выйдет на второе место вслед за ишемической болезнью сердца [27].

Несмотря на постоянное расширение рынка антидепрессивных средств, выраженного прогресса в лечении депрессии на протяжении последних лет не наблюдается. Число пациентов, не дающих адекватный ответ на проводимую терапию, остается очень высоким. Считается, что до 60% всех больных депрессией не достигают полноценной редукции депрессивной симптоматики [2, 14]. И хотя сопоставление данных эпидемиологических исследований затруднено большим разбросом в подходах к определению понятия резистентности [7], складывается впечатление, что доля терапевтически резистентных пациентов за последние годы не только не уменьшается, но и, напротив, увеличивается.

Развитие резистентности к лечению может быть связано с множеством различных причин. Среди предпосылок, способствующих формированию терапевтически резистентной депрессии, немаловажное значение придается наличию коморбидных соматических заболеваний [2, 7].

Следует подчеркнуть, что негативные последствия коморбидности депрессии и соматической патологии являются взаимными. С одной стороны, депрессия ухудшает течение и прогноз многих соматических заболеваний, увеличивает частоту развития осложнений, повышает летальность [3, 5, 24]. С другой стороны, наличие сопутствующей соматической патологии ведет к снижению эффективности антидепрессивной терапии [19]. Такие пациенты реже достигают ремиссии, и эта ремиссия у них менее стойкая по сравнению с больными депрессией без соматической отягощенности [16]. Поэтому наличие сопутствующих соматических заболеваний может рассматриваться в качестве маркера терапевтической резистентности при депрессии [16].

Возникает вопрос: какая именно соматическая патология предполагает наиболее высокую вероятность формирования резистентности? К сожалению, данные о распространенности терапевтически резистентной депрессии при отдельных со-

матических заболеваниях в литературе практически отсутствуют, что, по всей видимости, связано с рядом методологических ограничений, встающих перед исследователями. Неоднозначны подходы к самому понятию депрессии у соматических пациентов, еще большая путаница связана с понятием терапевтически резистентной депрессии. Очевидные трудности возникают при выборе валидизированных методов оценки, при подборе контрольных групп и т.д.

Вместе с тем можно допустить, что факторы риска формирования терапевтической резистентности во многом аналогичны общим факторам риска развития депрессии (нерезистентной) при коморбидных соматических заболеваниях. Данное допущение базируется на том факте, что у пациентов с депрессией, сочетающейся с соматической патологией, наблюдается более низкий уровень ответа на антидепрессивную терапию [16, 19, 26], что позволяет говорить о более высоком уровне терапевтической резистентности.

Известно, что наиболее часто депрессия развивается при следующих заболеваниях (табл. 1): эндокринная патология (болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Аддисона, гиперальдостеронизм, гипотиреоз, гипотиреоз, гипопаратиреозидизм), сердечно-сосудистые заболевания, обменные нарушения (порфирия, ряд гиповитаминозов), функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекционно-воспалительные заболевания, онкологическая патология [3, 22, 24; 27]. Соответственно, перечисленные заболевания могут считаться не только факторами риска развития депрессии, но и факторами риска формирования терапевтической резистентности.

Таблица 1	
Вероятность развития депрессии при некоторых соматических заболеваниях (по данным А. Little, 2009 [22])	
Заболевание	Вероятность депрессии (%)
синдром Кушинга	67
гипотиреоз	40
гипертиреоз	31
ВИЧ-инфекция	30
сахарный диабет	24
хронический болевой синдром	21-32
злокачественные новообразования	20-38
ишемическая болезнь сердца	16-19
хроническая почечная недостаточность	7

В данном контексте интерес представляют результаты исследования, направленного на изучение влияния факторов сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистой патологии, артериальная

гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеролемиа) на эффективность антидепрессивной терапии [17]. Получены данные, что наличие перечисленных факторов снижает эффективность антидепрессантов при лечении депрессивного расстройства. Исходя из этого, основные факторы сердечно-сосудистого риска могут рассматриваться в качестве предикторов терапевтической резистентности при депрессии.

Значимыми факторами риска развития депрессии являются тяжесть и длительность соматического заболевания [27]. Наиболее тяжелым и инвалидизирующим болезням сопутствует более тяжелая депрессия. Вполне вероятно, данное положение справедливо и для терапевтически резистентной депрессии. Иллюстрацией может служить инфекционная патология. Понятно, что по сравнению с острыми инфекциями, заканчивающимися быстрым выздоровлением, хронические инфекционные процессы (хронические гепатиты, ВИЧ-инфекция) в большей степени сопряжены с терапевтически резистентной депрессией — хотя бы в силу фактора времени (не говоря уже о других патогенетических механизмах).

Депрессию и соматические заболевания могут связывать различные варианты причинно-следственных отношений, однозначно установить которые зачастую оказывается невозможно. Депрессия может выступать в качестве «триггера», запускающего развитие соматической патологии или приводящего к манифестации субклинических соматических нарушений. И наоборот, депрессивные расстройства могут являться следствием совокупности факторов, связанных с текущим соматическим заболеванием (соматогенные и нозогенные депрессии). В определенных клинических ситуациях депрессивные нарушения и соматические заболевания могут сосуществовать относительно независимо друг от друга, однако и здесь нельзя исключить их неблагоприятное взаимовлияние.

В любом случае целый ряд факторов, связанных с переносимым пациентом соматическим страданием, опосредует влияние соматической патологии на развитие терапевтически резистентной депрессии. Среди этих факторов могут быть выделены как биологические, так и психосоциальные механизмы, которые, как правило, тесно интегрированы и взаимодействуют между собой, способствуя формированию терапевтической резистентности.

В ряду биологических механизмов формирования резистентности несомненна роль эндокринных факторов. В первую очередь речь идет о нарушениях функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, таких как гиперкортизолемиа, нарушение чувствительности глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов, изменение уровня дигидроэпиандростерона и т.д. Поиску соответствующих биологических маркеров депрессии и предикторов ее резистентности посвящено значительное количество исследований. В частности, в качестве маркер-

ров терапевтически резистентной депрессии предложено рассматривать повышение уровня кортизола, а также повышение соотношения уровней кортизола и дигидроэпиандростерона (кортизол/ДГЭА коэффициент) [7]. Важно отметить, что нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут наблюдаться не только при болезнях эндокринной системы. Как известно, данная ось регулирует функционирование организма в условиях стресса. Поэтому сдвиги ее функциональной активности возникают при любых стрессовых воздействиях, к которым, безусловно, относятся и хронические соматические заболевания, пусть даже и не имеющие прямого отношения к эндокринной патологии.

Помимо дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, важную роль в развитии резистентности могут играть и другие эндокринные механизмы. Отчетливая связь прослеживается между терапевтической резистентностью при депрессии и заболеваниями щитовидной железы. Считается, что у пациентов с терапевтически резистентной депрессией распространенность гипотиреоза достигает 50% [9]. У больных сахарным диабетом наличие депрессии коррелирует с плохим контролем гликемии, что может приводить к прямым нейроэндокринным эффектам и развитию нечувствительности к антидепрессантам [2]. Высокая частота развития депрессивных состояний у женщин в определенные периоды жизни, связанные с репродуктивным циклом, указывает на роль половых гормонов в развитии депрессии. Имеются данные о половых различиях в эффективности отдельных антидепрессантов: женщины могут быть менее чувствительны к препаратам трициклической структуры и более чувствительны к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, а также ингибиторам моноаминоксидазы, по сравнению с мужчинами [20], что представляет определенный интерес для выделения предикторов терапевтической резистентности.

В соответствии с приведенными данными имеются все основания рассматривать эндокринный фактор в качестве одного из наиболее важных механизмов, опосредующих влияние соматической патологии на развитие терапевтической резистентности при депрессии.

В последнее время большое внимание при изучении вопросов резистентности уделяется генетическим факторам. В первую очередь изучается влияние этих факторов на фармакокинетические показатели. Установлены генотипы, детерминирующие ту или иную активность системы цитохромов. Наблюдаемые вследствие этого различия в метаболизме лекарственных препаратов могут оказывать влияние на результаты терапии антидепрессантами [6]. Другое направление фармакогенетических исследований связано с изучением генов, отвечающих за обратный захват моноаминов. В рамках этого направления, к примеру, получены данные, что полиморфизм 5-HTTLPR в промоторной части гена, кодирующего белок-

транспортер серотонина, может определять повышенный риск развития депрессии при стрессовых событиях (к которым, как уже отмечалось, относятся соматические заболевания) [18], а также пониженную чувствительность к антидепрессивной терапии [7].

Развитие терапевтической резистентности при депрессии может быть связано и с воздействием сопутствующей соматической патологии на нейротрансмиттерные системы. Подобный механизм может играть определенную роль при онкологических заболеваниях. Например, высокая концентрация в моче метаболита серотонина (5-гидрокси-3-индолуксусной кислоты) при раке поджелудочной железы является маркером снижения синаптической активности серотонина [13]. Предполагается, что белки, синтезируемые раковыми клетками, стимулируют выработку антител, которые связываются с серотониновыми рецепторами. В то же время именно процессам перестройки рецепторного аппарата нейронов придается ключевое значение в формировании терапевтической резистентности [4].

Еще одна группа факторов, теоретически способствующих развитию терапевтически резистентной депрессии при коморбидных соматических заболеваниях, представлена нейроиммунными механизмами. С этими механизмами, в частности с изменением уровня эндогенных цитокинов и рядом других иммунологических сдвигов, по всей вероятности, связано частое сосуществование депрессии и инфекционных болезней. Известно, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, являются мощными модуляторами кортиколиберина [21]. В результате их действия происходит повышение выброса адренокортикотропного гормона, что приводит к гиперкортизолемии, которая, как отмечалось выше, рассматривается в качестве маркера терапевтически резистентной депрессии.

Следует отметить, что повышение концентрации цитокинов может быть связано не только непосредственно с переносимым соматическим заболеванием, но и с проводимым лечением. Так, разработана концепция цитокиновой депрессии (cytokine-induced depression) — схожего с депрессивным расстройством состояния, напрямую вызванного экзогенными цитокинами [15, 23]. Примером лекарственного препарата, способного вызывать развитие цитокиновой депрессии, является интерферон-альфа, используемый для лечения хронического гепатита и некоторых других заболеваний. Считается, что приблизительно у 30% больных гепатитом С на фоне приема интерферона возникают депрессивные состояния, соответствующие по степени выраженности большому депрессивному расстройству [15].

В целом в развитии депрессии при коморбидной соматической патологии фармакогенные факторы играют важнейшую роль. Известно, что многие лекарственные препараты, применяемые в общемедицинской практике для лечения соматических заболеваний, обладают продепрессив-

ным потенциалом. К их числу, помимо упомянутого интерферона, относятся антигипертензивные средства (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, клонидин), антиаритмики (прокаинамид), гормональные препараты, статины, отдельные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, химиотерапевтические препараты, психотропные средства различных классов и пр. [27]. Очевидно, что прием перечисленных препаратов может снижать эффективность проводимой антидепрессивной терапии, способствуя формированию терапевтической резистентности. Особую актуальность проблема фармакогенных депрессий приобретает у пациентов пожилого возраста ввиду частой полифармакотерапии. В подобных случаях развитие терапевтически резистентной депрессии представляет междисциплинарную проблему [7] и требует согласованных действий со стороны психиатра и интерниста при выборе дальнейшей терапевтической тактики.

Обсуждая вопросы коморбидности депрессии и соматической патологии, нельзя не коснуться проблемы так называемых маскированных депрессий. Как известно, депрессия может проявляться не только психическими, но и соматическими симптомами. В тех случаях, когда последние занимают доминирующее положение в клинической картине, принято говорить о маскированных (соматизированных) депрессиях, не последнюю роль в развитии которых играют психосоциальные факторы. Явления соматизации снижают качество жизни пациентов, увеличивают их обращаемость к врачам различных специальностей, значительно затрудняют проведение диагностических мероприятий и терапевтических процедур [10], что оказывает негативное влияние на результативность лечебного процесса и способствует, наряду с другими факторами, развитию терапевтической резистентности.

Итак, с учетом всего вышеизложенного, можно обозначить две основные стратегии, направленные на предотвращение формирования терапевтической резистентности при депрессии, протекающей на фоне сопутствующих соматических заболеваний.

Во-первых, очевидной необходимостью является своевременное выявление сочетанных с депрессией медицинских проблем и использование специфических для выявленной патологии терапевтических воздействий [8]. При этом важное значение имеет тщательный анализ тех факторов (генетических, эндокринных, нейроиммунных, фармакогенных, психосоциальных), которые могут вносить потенциальный вклад в развитие терапевтической резистентности. Понятно, что существующий уровень научных знаний, к сожалению, не позволяет учесть все возможные факторы, а тем более — полностью исключить их негативное влияние. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день терапевтические возможности должны быть максимально использованы (адекватная терапия сопутствующей соматической патологии, коррекция субклинических эндокринных

нарушений, минимизация влияния фармакогенных факторов, применение методов психосоциального воздействия и т.д.). Кроме того, дальнейшее изучение патогенетических механизмов, опосредующих влияние соматической патологии на развитие резистентной депрессии, открывает перспективу разработки и внедрения принципиально новых терапевтических подходов (например, использование противовоспалительных средств, иммуномодуляторов и т.д.).

Во-вторых, важнейшая роль в предотвращении формирования терапевтической резистентности принадлежит оптимизации антидепрессивной терапии. Основными препаратами, используемыми для лечения депрессивных расстройств, как известно, являются антидепрессанты. Данный класс препаратов весьма широко назначается пациентам с коморбидными соматическими заболеваниями, причем значительная часть этих пациентов лечится не у психиатров, а у врачей общей практики и специалистов узкого терапевтического профиля. К сожалению, принципы применения антидепрессантов при этом в лучшем случае сводятся к известному «не навреди», без учета специфики действия препаратов и особенностей формирования терапевтических эффектов. Конкретные положения, касающиеся рационального применения антидепрессантов при коморбидности депрессии и соматической патологии, не разработаны [25]. Отсутствуют ясные представления о том, когда начинать фармакотерапию, какой группе препаратов отдавать предпочтение в первую очередь, в каких дозах назначать препараты и как их наращивать, как проводить отмену фармакотерапии, какова вероятность развития побочных эффектов в конкретных клинических условиях. В результате применение антидепрессантов зачастую приобретает «хаотичный» характер, что в значительной степени усугубляет проблему терапевтической резистентности. Считается, что до 60% всех случаев терапевтически резистентной депрессии связаны с неадекватно проводимой фармакотерапией (так называемая «псевдорезистентность») [1]. Можно с уверенностью утверждать, что в условиях общесоматической практики данный показатель еще выше.

Сложившаяся ситуация ставит ряд теоретических и практических задач. С одной стороны, необходима разработка принципов адекватной фармакотерапии депрессии при коморбидных соматических заболеваниях — на основе дифференцированного подхода к выбору препарата и с учетом конкретной соматической патологии (принципам рационального применения антидепрессантов в общесоматической практике будет посвящено следующее сообщение).

С другой стороны, требуются усилия, направленные на совершенствование диагностики, лечения и профилактики депрессии в общемедицинской сети. Поскольку большинство пациентов с депрессией, коморбидной соматическим заболеваниям, наблюдается у врачей общей практики, важными задачами являются образование врачей-

интернистов в области психиатрии (включая обучение основам психофармакотерапии), широкое внедрение скрининговых диагностических методов, а также применение интегративного, мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов.

Можно полагать, что решение данных задач будет существенным шагом на пути предотвращения негативного влияния соматической отягощенности на формирование терапевтической резистентности при депрессии.

## Литература

1. Алфимов П.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под. ред. С.Н. Мосолова. — М.: Социально-политическая мысль. — 2012. — С. 438–473.
2. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность (практическое руководство). — М.: РИОР: ИНФРА-М. — 2013. — 374 с.
3. Выборных Д.Э., Кикта С.В. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 6. — С. 21–28.
4. Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или фармакологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 1. — С. 85–89.
5. Копылов Ф.Ю. Диагностика и лечение депрессивных расстройств в кардиологической практике // Клиницист. — 2013. — №2. — С. 81–87.
6. Кренделева О.И., Козловский В.Л. Фармакогенетические факторы в метаболизме антидепрессантов и тимостабилизаторов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — № 3. — С. 9–14.
7. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб: ООО «Береста». — 2012. — 448 с.
8. Незнанов Н.Г. К проблеме взаимоотношений патогенетически несвязанных психических и соматических заболеваний // Сборник тезисов научной конференции с международным участием «Психиатрические аспекты общемедицинской практики». — СПб. — 2005. — С. 178–179.
9. Сапронов Н.С., Масалова О.О. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 1533–1541.
10. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2003. — 432 с.
11. Bschor T., Bauer M., Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy // Dtsch. Arztebl. Int. — 2014. — Vol. 111. — P. 766–775.
12. Coplan J.D., Aaronson C.J., Panthangi V., Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches // World J. Psychiatry. — 2015. — Vol. 5. — P. 366–378.
13. de Herder W.W. Biochemistry of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 21. — P. 33–41.
14. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 53. — P. 649–659.
15. Hergul N., Mondelli V., Pariante C.M. Psychological and biological mechanisms of cytokine induced depression // Epidemiol. Psychiatr. Soc. — 2010. — Vol. 19(2). — P. 98–102.
16. Iosifescu D.V. Treating depression in the medically ill // Psychiatr. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 30. — P. 77–90.
17. Iosifescu D.V., Clementi-Craven N., Fraguas R. et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder // Psychosom. Med. — 2005. — Vol. 67. — P. 703–706.
18. Kim J.M., Stewart R., Kim S.W. et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders // Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62. — P. 423–428.
19. Koike A.K., Unützer J., Wells K.B. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 1738–1745.
20. Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E. et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — P. 1445–1452.
21. Kronfol Z., Remick D.G. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — P. 683–694.
22. Little A. Treatment-resistant depression // Am. Fam. Physician. — 2009. — Vol. 80. — P. 167–172.
23. Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies // Neurobiol. Dis. — 2010. — Vol. 37. — P. 519–533.
24. Mavrides N., Nemeroff C.B. Treatment of affective disorders in cardiac disease // Dialogues Clin. Neurosci. — 2015. — Vol. 17. — P. 127–140.
25. Ostuzzi G., Matcham F., Dauchy S., Barbui C., Hoptopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015 — N 6. — CD011006.
26. Popkin M.K., Callies A.L., Mackenzie T.B. The outcome of antidepressant use in the medically ill // Arch. Gen. Psychiatry. — 1985. — Vol. 42. — P. 1160–1163.
27. Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S. et al. Antidepressant medications and other treatments of

depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2007. — Suppl. 1. — P. S1–S207.

28. Tundo A., de Filippis R., Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience // *World J. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 5. — P. 330–341.

## Transliteration

- Alfimov P.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. *Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri rekurrentnoi depressii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike) / Pod. red. S.N. Mosolova.* — M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl'. — 2012. — S. 438–473. (In Russ.).
- Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost' (prakticheskoe rukovodstvo).* — M.: RIOR: INFRA-M. — 2013. — 374 s. (In Russ.).
- Vybornykh D.E., Kikta S.V. *Lechenie depressii v gastroenterologicheskoi praktike // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* — 2010. — № 6. — S. 21–28. (In Russ.).
- Kozlovskii V.L. *Lekarstvennaya rezistentnost' v psikhiiatrii — problema patofiziologii ili farmakologii? // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2009. — T. 109, № 1. — S. 85–89. (In Russ.).
- Kopylov F.Yu. *Diagnostika i lechenie depressivnykh rasstroistv v kardiologicheskoi praktike // Klinitsist.* — 2013. — № 2. — S. 81–87. (In Russ.).
- Krendeleva O.I., Kozlovskii V.L. *Farmakogeneticheskie faktory v metabolizme antidepressantov i timostabilizatorov // Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2015. — № 3. — S. 9–14. (In Russ.).
- Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevticheski rezistentnye depressii.* — SPb: OOO «Beresta», 2012. — 448 s. (In Russ.).
- Neznanov N.G. *K probleme vzaimootnoshenii patogeneticheskii nesvyazannykh psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevanii // Sbornik tezisev nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Psikhiatricheskie aspekty obshchemeditsinskoi praktiki».* — SPb. — 2005. — S. 178–179. (In Russ.).
- Sapronov N.S., Masalova O.O. *Neirofiziologicheskie efekty tireoidnykh gormonov // Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya.* — 2007. — T. 7, № 2. — S. 1533–1541. (In Russ.).
- Smulevich A.B. *Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh.* — M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. — 2003. — 432 s. (In Russ.).
- Bschor T., Bauer M., Adli M. *Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy // Dtsch. Arztebl. Int.* — 2014. — Vol. 111(45). — P. 766–775.
- Coplan J.D., Aaronson C.J., Panthangi V., Kim Y. *Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches // World J. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 5(4). — P. 366–378.
- de Herder W.W. *Biochemistry of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 21(1). — P. 33–41.
- Fava M. *Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 53(8). — P. 649–659.
- Hepgul N., Mondelli V., Pariante C.M. *Psychological and biological mechanisms of cytokine induced depression // Epidemiol. Psychiatr. Soc.* — 2010. — Vol. 19(2). — P. 98–102.
- Iosifescu D.V. *Treating depression in the medically ill // Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2007. — Vol. 30(1). — P. 77–90.
- Iosifescu D.V., Clementi-Craven N., Fraguas R. et al. *Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder // Psychosom. Med.* — 2005. — Vol. 67(5). — P. 703–706.
- Kim J.M., Stewart R., Kim S.W. et al. *Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders // Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 62(5). — P. 423–428.
- Koike A.K., Unützer J., Wells K.B. *Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness // Am. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159(10). — P. 1738–1745.
- Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E. et al. *Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression // Am. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 157(9). — P. 1445–1452.
- Kronfol Z., Remick D.G. *Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry // Am. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 157(5). — P. 683–694.
- Little A. *Treatment-resistant depression // Am. Fam. Physician.* — 2009. — Vol. 80(2). — P. 167–172.
- Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J. *Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies // Neurobiol. Dis.* — 2010. — Vol. 37(3). — P. 519–533.
- Mavrides N., Nemeroff C.B. *Treatment of affective disorders in cardiac disease // Dialogues Clin. Neurosci.* — 2015. — Vol. 17 (2). — P. 127–140.
- Ostuzzi G., Matcham F., Dauchy S., Barbui C., Hotopf M. *Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer // Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015 — N 6. — CD011006.
- Popkin M.K., Callies A.L., Mackenzie T.B. *The outcome of antidepressant use in the medically ill // Arch. Gen. Psychiatry.* — 1985. — Vol. 42(12). — P. 1160–1163.
- Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S. et al. *Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report*

- based on a review of evidence // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2007. — Suppl. 1. — P. S1–S207.*
28. *Tundo A., de Filippis R., Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience // World J. Psychiatry. — 2015. — Vol. 5(3). — P. 330–341.*

**Сведения об авторе**

**Попов Михаил Юрьевич** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. Email: [porovmikhail@mail.ru](mailto:porovmikhail@mail.ru)

## Роль перфекционизма в формировании особенностей восприятия временной перспективы и образа собственного тела у девушек с нервной анорексией

Попов Ю.В.<sup>1</sup>, Пичиков А.А.<sup>1</sup>, Скрипченко П.А.<sup>1</sup>, Трусова А.В.<sup>1</sup>,  
Тявокина Е.Ю.<sup>2</sup>, Васюк А.С.<sup>2</sup>, Пухолец Ю.А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Резюме.** В исследовании была изучена степень выраженности различных видов перфекционизма у пациенток с нервной анорексией сравнительно с нормальной популяцией.

Был проведен анализ проявлений перфекционизма и связанных с ним аспектов поведения девушек, страдающих нервной анорексией. Изучена степень фиксации на негативных событиях прошлого и трудности с восприятием своего будущего у них.

**Ключевые слова:** нервная анорексия, подростки, перфекционизм, образ тела, временная перспектива

### The role of perfectionism in shaping the features of perception of time perspective and the image body in girls with anorexia nervosa

Popov Y.V.<sup>1</sup>, Pichikov A.A.<sup>1</sup>, Skripchenko P.A.<sup>1</sup>, Trusova A.V.<sup>1</sup>,  
Tjavokina E.Y.<sup>2</sup>, Vasyk A.S.<sup>2</sup>, Puhovec Y.A.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> St.Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

**Summary.** The study has investigated the severity of different types of perfectionism in patients with anorexia nervosa compared with the normal population. Analyzed manifestations of perfectionism and related aspects of the behavior of girls with anorexia nervosa. Studied the degree of fixation on the negative events of the past and the difficulties with the perception of their future from them.

**Key words:** anorexia nervosa, adolescents, perfectionism, body image, time perspective

**Н**ервная анорексия до сих пор остается трудноизлечимой болезнью, в которой психологические аспекты и патологические факторы играют важную роль как в формировании расстройства, так и в терапевтическом процессе. При рассмотрении патогенеза расстройств пищевого поведения с точки зрения механизмов положительного подкрепления, можно сказать, что для девушек с нервной анорексией характерна менее эффективная система вознаграждения, чем в норме, когда положительное подкрепление связано с достижением максимального результата в ответ на внешние раздражители. Такие девушки опираются на более сложные когнитивные стратегии. По сути, озабоченность своим телом у них является своеобразным приложением для таких проявлений как перфекционизм, ригидность мышления и избегающее поведение, которые лежат в основе расстройств пищевого поведения [7]. Это позволяет объяснить наличие у них высокого уровня тревоги в ответ на нормальные стимулы внешней среды, меньшего потенциала для эффективного принятия решений и более высокого уровня перфекционизма.

Перфекционизм является одной из личностных характеристик, которая определяется в большинстве исследований как потенциальный фактор риска при формировании расстройств пищевого поведения [1, 2, 3, 4, 6]. С.Г. Fairburn с со-

авт. (1999) выделил перфекционизм как основной фактор в области контроля над количеством и качеством употребляемой пищи. Вместе с тем, рассмотрение перфекционизма в широком спектре его проявлений позволяет оценить степень его влияния на такие аспекты психологического функционирования у пациенток с нервной анорексией, как формирование образа собственного тела, межличностные отношения, особенности регуляции эмоций [8, 9, 10]. Также, безусловно важным является необходимость выявления взаимосвязи различных типов перфекционизма с особенностями восприятия времени, поскольку данный аспект позволяет не только более прицельно рассмотреть отношение к прошлому («раньше я была толстой»), настоящему («я добилась своего») и будущему («нужно удерживать вес»), но и косвенно может влиять на мотивационный потенциал таких пациенток, который до сих пор является «камнем преткновения» в терапевтической работе с ними.

**Целью исследования** явилось изучение различных типов перфекционизма и уровней их выраженности у пациенток с нервной анорексией, а так же более детальное изучение влияния феномена перфекционизма на поведение и на симптоматику у лиц, страдающих этим расстройством.

**Материал и методы исследования**

Исследование проводилось на клинических базах: отделении лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева и соматопсихиатрическом отделении ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Были обследованы 22 девушки с диагнозом нервная анорексия (F50.0) — ср. возраст  $19,3 \pm 5,4$  (1 группа) и 24 девушки без расстройств пищевого поведения — ср. возраст  $20,8 \pm 4,7$  (2 группа). Длительность заболевания в группе больных нервной анорексией составила менее года — 4 чел. (18,2 %), от 1 года до 3 лет — 9 чел. (40,9 %), от 3 до 5 лет — 7 чел. (31,8 %), от 5 до 7 лет — 2 чел. (9,1 %).

Исследование выполнялось поэтапно с использованием клиничко-психопатологического, экспериментально-психологического и статистического методов. На первом этапе осуществлялась верификация диагноза, при этом из исследования исключались лица с выраженными проявлениями психических и соматических нарушений, связанных с дефицитом массы тела, в том числе затрудняющие интеллектуальное функционирование пациенток, а также девушки с аноректическим синдромом при шизофрении. На втором этапе проводилось экспериментально-психологическое обследование при помощи следующих методик: «Многомерная шкала перфекционизма» П.Хьюитта и Г.Флетта (адаптация Грачевой И.И., 2006); «Шкала перфекционистской самопрезентации» П.Хьюитта (адаптация Золотаревой А.А., 2011); опросник «Образ собственного тела» (Скугаревский О.А., Сивуха С.В., 2006); «Тест имплицитных ассоциаций» (IAT) (Greenvald M.C., 1998); методика «Семантический дифференциал времени» (Вассерман Л.И. с соавт., 2009); «Опросник временной перспективы Ф.Зимбардо» (адаптация Соколовой Е.Т., 2008); Биографический опросник «BIV» (адаптация Чикер В.А., 1991). Математико-статистический метод применялся для обработки собранного эмпирического материала и математической верификации выявленных закономерностей. Достоверность различий между показателями групп исследования оценивалась: для параметрических данных на основании t-критерия Стьюдента, для непараметрических — U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследования**

Для оценки представления пациенток о своем телосложении, а также степени неудовлетворенности собственной внешностью использовался опросник «Образ собственного тела». По результатам проведенного исследования были получены следующие статистически значимые результаты: средние значения для группы испытуемых с диагнозом нервная анорексия составил 9,0 стенов, что свидетельствует о выраженной, стойкой неудовлетворенности собственным телом. При этом показатель контрольной группы составил 6,2 стенов. Это свидетельствует о том, что девуш-

ки из контрольной группы эпизодически могут испытывать дискомфорт по поводу образа своего тела, однако им не свойственно акцентировать на этом внимание в повседневной жизни и стремиться к активному изменению своего веса. Данные измерений индекса массы тела (ИМТ) между группами испытуемых значительно различаются: 14,78 и 22,31 соответственно для 1 и 2 группы ( $p < 0,001$ ) (таб.1). Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациенток с нервной анорексией сформированного стереотипа поведения, направленного на постоянную работу над образом собственного тела посредством объективного снижения веса, в то время как в контрольной группе подобные тенденции не являются постоянными и определяющими полностью весь спектр поведенческих реакций.

**Таблица 1**

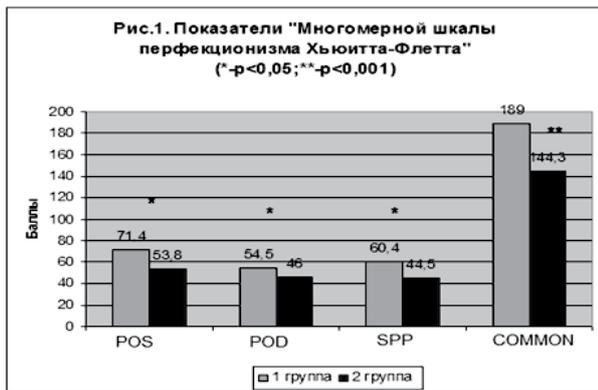
Распределение девушек по уровню ИМТ		
ИМТ	1 группа	2 группа
ИМТ средний по группе	14,78±2,64	21,31±1,59
ИМТ минимальный по группе	12,14	19,72
ИМТ максимальный по группе	17,42	23,90

В целях конкретизации особенностей оценки телосложения была использована проективная методика «Тест имплицитных ассоциаций». Статистически значимые различия в данных между группами обнаружены не были. В целом, 78% всех испытуемых быстрее относили предъявляемые изображения людей различной комплекции к категориям «Есть лишний вес» и «Нет лишнего веса» соответственно предъявляемым стимулам, когда категории были сгруппированы «Есть лишний вес» и «Плохо» в одной стороне экрана и «Нет лишнего веса» и «Хорошо» в другой стороне экрана, нежели когда категории были сгруппированы «Есть лишний вес» и «Хорошо» в одной стороне экрана и «Нет лишнего веса» и «Плохо» в другой. Полученные данные свидетельствуют об общей для обеих групп тенденции к предпочтению людей с отсутствием лишнего веса. В ответах, касающихся оценки телосложения мужчин, значимых расхождений выявлено не было — испытуемые обеих групп высказывали в целом предпочтение к атлетическому типу телосложения («широкие плечи», «сильные руки», «подтянутый живот» и т.д.). Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в ответах, связанных с конкретной оценкой телосложения женщин, была обнаружена значительная вариативность. В то время, как контрольная группа склонялась к более общим формулировкам, таким как «гармоничность», «пропорциональность телосложения», в ответах пациенток с нервной анорексией звучали четкие критерии того, какой должна быть та или иная часть тела. Были приведены «нормативные» сантиметры

Таблица 2

Показатели шкал «Биографического опросника»				
	1 группа		2 группа	
	M	SD	M	SD
Fam	6,38	1,51	5,33	0,82
Ichstk	6,62	1,20	4,50	1,64
Sozlag	7,63**	1,19	5,17**	1,33
Erzien	5,75*	1,49	3,83*	1,72
N	7,13**	2,10	3,67**	1,37
Sozakt	6,88*	1,64	5,17*	0,98
Psycon	6,13*	2,17	3,67*	1,97
E	5,38**	1,59	3,33**	1,03

Статистическая достоверность различий между группами (U–Манна-Уитни): \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$



для каждой части женского тела (например, «шея должна быть тонкая — 25 см»). Также использовались яркие эпитеты: «плечи — острые, не узкие и не широкие»; «руки — тонкие», «ноги — как струны» и т.д.

Таким образом, полученные данные говорят о большей фиксации внимания пациенток с нервной анорексией на отдельных частях своего тела с формированием четких представлений их внешних характеристик.

С помощью методики «Биографический опросник» была проведена оценка влияния факторов внешней среды на формирование актуального психического состояния у девушек в обеих группах (таб. 2). В ходе проведения исследования были выявлены статистически значимые различия по следующим шкалам:

- шкала *Sozlag* — влияние факторов внешней среды, вызывающих выраженное напряжение в личных и социальных ситуациях (1 группа — 7,63; 2 группа — 5,17;  $p < 0,01$ );

- шкала *Erzien* — воспитательное воздействие родителей или замещающих их лиц (1 группа — 5,75; 2 группа — 3,83;  $p < 0,05$ );

- шкала *N* — нейротизм, эмоциональная лабильность (1 группа — 7,13; 2 группа — 3,67;  $p < 0,01$ );

- шкала *Sozakt* — социальная активность, контактность (1 группа — 6,88; 2 группа — 5,17;  $p < 0,05$ );

- шкала *Psycon* — предрасположенность к соматическим нарушениям, склонность реагировать соматически на стрессовые нагрузки (1 группа — 6,13; 2 группа — 3,67;  $p < 0,05$ );

- шкала *E* — экстраверсия (1 группа — 5,38; 2 группа — 3,33;  $p < 0,01$ ).

По шкалам *Fam* (субъективное описание семейной ситуации в детстве и юности, взаимодействия с родителями, отношения семьи к окружающим) и *Ichstk* (сила «Я», уверенность, способность добиться своего) статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Результаты по данным методики свидетельствуют о трудностях установления и поддержания социальных контактов, проблемах раскрытия своих чувств и эмоций у пациенток с нервной анорексией. Также для них характерно восприятие любой воспитательной парадигмы родителей как негативной, невротической, способствующей значительному эмоциональному напряжению. Полученные по шкалам данные свидетельствуют о том, что для девушек с нервной анорексией характерны эмоциональная лабильность, общая тревожность и повышенная чувствительность при внешнем воздействии, выраженное напряжение в личных и социальных ситуациях, предрасположенность к соматическим нарушениям, склонность реагировать соматически на внешние стрессовые факторы, а так же стремление занимать активную социальную позицию.

Вышеперечисленная совокупность характеристик помогает наиболее полно раскрыть психологические аспекты и причины патологического реагирования у пациенток с НА. Показатели контрольной группы, в свою очередь, в большинстве своем не выходят за пределы средне-нормативного значения по сравнению с 1 группой.

Для измерения общего уровня перфекционизма и образующих его компонентов была использована «Шкала перфекционистской самопрезентации» (Рис. 1), с помощью которой были изучены четыре параметра по шкалам:

- POS (self-oriented perfectionism): перфекционизм, ориентированный на себя — позволяет составить представление о наличии у испытуемых высоких личностных стандартов и требований, предъявляемых к себе;

- POD (socially-oriented perfectionism): перфекционизм, ориентированный на других — позволяет оценить наличие высоких личностных стандартов по отношению к окружающим;

- SPP (socially-prescribed perfectionism): социально предписанный перфекционизм — демонстрирует то, как личность воспринимает предъявляемые к ней социальные стандарты;

- Common (интегральная шкала): оценка общего уровня перфекционизма.

По результатам проведения данной методики были выявлены статистически значимые различия по следующим шкалам:

POS—средние значения испытуемых 1 и 2 группы соответственно 74,1 и 53,8 баллов ( $p<0,05$ ). Данные различия говорят о том, что девушки с нервной анорексией склонны предъявлять к себе более высокие личностные стандарты, чем испытуемые контрольной группы.

POD—средние значения для испытуемых 1 и 2 группы соответственно 54,5 и 46,0 баллов ( $p<0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что девушки с нервной анорексией более склонны предъявлять высокие требования к окружающим, чем испытуемые контрольной группы.

SPP—средние значения для испытуемых 1 и 2 группы соответственно 60,4 и 44,5 баллов ( $p<0,05$ ). Это говорит о том, что девушки с нервной анорексией более склонны расценивать требования, предъявляемые к ним окружающими как завышенные и нереалистичные.

Common—средние значения для испытуемых 1 и 2 группы соответственно 182 и 144,3 балла ( $p<0,01$ ). Данные показатели свидетельствуют о том, что в целом уровень перфекционизма у девушек с нервной анорексией выше, чем у испытуемых контрольной группы.

Для конкретизации феномена перфекционизма, а так же изучения причин его формирования у пациенток с нервной анорексией использовалась «Шкала перфекционистской самопрезентации». Была произведена оценка трех составляющих, участвующих в формировании модели перфекционистской самопрезентации: DS -демонстрация совершенства (стремление казаться безупречным в глазах окружающих), PNN—поведенческое не проявление несовершенства (стремление вести себя таким образом, чтобы скрыть собственное несовершенство от других) и VNN—вербальное не проявление несовершенства (стремление избежать признания собственного несовершенства перед другими).

По результатам проведения методики были выявлены статистически значимые различия по шкале «вербальное не проявление несовершенства»: средние значения для испытуемых 1 и 2 группы соответственно 27,5 и 19,8 баллов ( $p<0,05$ ). По шкалам «демонстрация совершенства» и «поведенческое не проявление несовершенства» статистически значимых различий между группами испытуемых выявлено не было (рис.2). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациентки с нервной анорексией в большей степени стараются избежать признания своего несовершенства перед другими, нежели девушки из контрольной группы, а так же отражают их склонность к избеганию ситуаций, в которых личные недостатки могут стать причиной для общественного обсуждения.

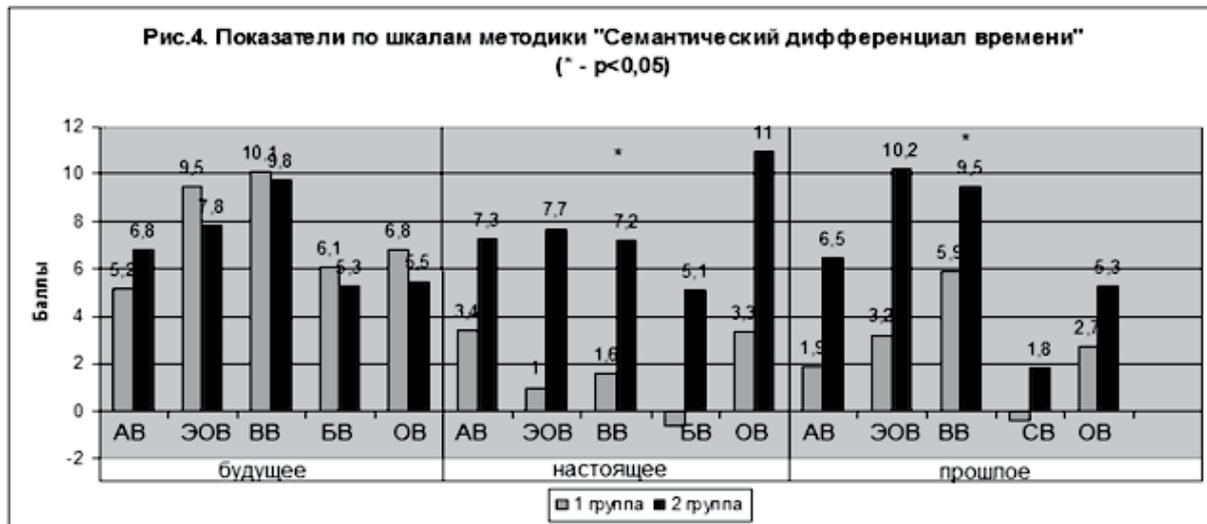
С помощью «Опросника временной перспективы Ф. Зимбардо» исследовались особенности временной ориентации. Авторы данного опросника выделили пять возможных временных ориентаций на: негативное прошлое (НП), гедонистическое настоящее (ГН), будущее (Б), позитивное прошлое (ПП) и фаталистическое настоящее (ФН).



По результатам проведения данной методики были выявлены статистически значимые различия по шкалам «негативное прошлое» и «фаталистическое настоящее» (рис.3). Средние значения по шкале «негативное прошлое» для 1 и 2 групп составили соответственно 34,4 и 24,5 баллов ( $p<0,01$ ). Полученные данные говорят о том, что испытуемые с диагнозом нервная анорексия более негативно относятся к событиям, которые произошли в прошлом, чем испытуемые контрольной группы. При этом не следует забывать, что подобное отношение может быть связано как с реальным негативным опытом, так и с более поздней негативной реконструкцией изначально благоприятных событий. По шкале «фаталистическое настоящее» средние значения для 1 и 2 групп составили соответственно 27,5 и 20,5 баллов ( $p<0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что девушки с нервной анорексией более склонны считать, что какие-либо их действия не могут в действительности повлиять на то, что случится в будущем, чем испытуемые контрольной группы.

С помощью методики «Семантический дифференциал времени» исследовалось субъективное представление испытуемых о трех составляющих времени — о прошлом, настоящем и будущем по таким критериям, как: (1) активность времени (AB)—отражает динамические характеристики психологического времени; (2) эмоциональная окраска времени (ЭОВ)—отражает аффективные характеристики психологического времени; (3) величина времени (ВВ)—отражает сложные характеристики психологического времени, например «большое-маленькое», «глубокое-мелкое»; (4) структура времени (СВ)—определяется характеристиками «неделимое-делимое», «непрерывное-прерывное», «обратимое-необратимое»; ощущаемость времени (ОВ)—определяется характеристиками «реальное-кажущееся», «открытое-замкнутое».

По результатам проведения данной методики были выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: величина времени (настоящее)—средние значения для испытуемых 1 и 2 группы соответственно 1,6 и 7,2 ( $p<0,05$ ); величина времени (прошлое)—средние значения для испытуемых 1 и 2 группы соответственно 5,9



и 9,5 ( $p < 0,05$ ). Данные различия говорят о том, что у больных нервной анорексией наблюдается более низкий мотивационный потенциал и в целом их эмоциональное состояние носит более негативную выраженность, чем у испытуемых контрольной группы. Также можно отметить, что пациенткам с нервной анорексией свойственно чувство внутренней скованности, приводящее к блокированию позитивных побуждений личности, а так же склонность усматривать во внешних и внутренних условиях труднопреодолимые препятствия для удовлетворения актуальных потребностей, что соотносится с полученными по методике «Биографический опросник» данными, а так же с выводами по результатам методики «Многомерная шкала перфекционизма».

#### Обсуждение результатов

В результате анализа полученных сведений можно судить о том, что для девушек, больных нервной анорексией, в большей степени, чем для девушек без расстройств пищевого поведения, характерно стремление быть совершенными, безупречными во всем, предъявлять высокие требования к окружающим и расценивать требования, предъявляемые к ним обществом, как завышенные и нереалистичные, а также избегать признания собственного несовершенства перед другими.

Полученные результаты также свидетельствуют о специфической психической организации у пациенток, страдающих нервной анорексией. Высокие требования, предъявляемые окружающим, обусловлены системой ценностей и идеалов, которые нередко являются продуктом инфантильных родительских проекций, а также высоким уровнем их перфекционизма, что находит отражение в восприятии ими своей собственной жизни. Особенность в данном случае заключается в том, что такие инфантильные идеализированные проекции устроены по принципу расщепления на «хороший» — «плохой» и не дают возможности паци-

ентке принимать и терпимо относиться к недостаткам, как к своим, так и к чужим. В результате, пациентки с нервной анорексией либо воспринимает образ себя как идеал и стремятся к бескомпромиссному ему соответствию (в учёбе, в отношении своего тела), либо как ничтожество, неудачницу. Переживание несоответствия идеалу крайне болезненно, что заставляет пациентку бросать все силы на его воплощение, загоняя девушку в психологический тупик, результатом которого является болезнь.

В отношении требований, которые предъявляются окружающими и воспринимаются как завышенные и нереалистичные, можно предположить, что здесь имеет место процесс проективной идентификации, при котором пациентка проецирует на окружающих (учителей, врачей и др.) свои инфантильные и бескомпромиссные представления о родительских требованиях. Важно отметить, что одной из самых важных составляющих успеха психотерапии с такими пациентками является способность врача помочь пациентке найти выход из этой системы, основанной на дуальном представлении «идеальный — никчёмный» и начать терпимо относиться к своим недостаткам.

Также следует отметить, что терапевту необходимо с пониманием относиться к невозможности (на ранних стадиях лечения) пациентки отказать от погони за идеалом, так как требуемый отказ ведёт к угрызениям совести, самоуничтожению и болезненным формам самонаказания. Тот же психический феномен может быть объяснен результатами, полученными в ходе исследования по методике «Шкала перфекционистской самопрезентации». Эти данные свидетельствуют о том, что девушки с нервной анорексией в большей степени стремятся избежать признания собственного несовершенства перед другими, что, как мы указали выше, является крайне болезненным для них. Постоянное напряжение, связанное с высоким уровнем перфекционистских установок, может способствовать формированию по-

вышенного уровня нейротизма и эмоциональной лабильности, что подтверждается данными нашего исследования. В свою очередь, это способствует более высокой предрасположенности к соматическим нарушениям, и, как следствие, более высокому риску соматических реакций на стрессовые ситуации у пациенток с нервной анорексией.

Полученные данные в рамках исследования субъективного восприятия времени жизни и временной перспективы личности могут свидетельствовать о более низком самоуважении, высоком уровне застенчивости и раздражительности, меньшей эмоциональной стабильности, большей выраженности беспокойства и агрессивности, а также повышенной склонности не учитывать влияние своих действий на последующее будущее у девушек, страдающих нервной анорексией. По результатам исследований, описанных выше, ориентация временной перспективы на настоящее связана с «саморазрушающим поведением», которое включает, в частности, интенсивное употребление алкоголя. В ходе сбора анамнестических данных было выявлено, что 40% лиц старше 15 лет группы больных нервной анорексией употребляют алкоголь чаще, чем два раза в неделю.

Также у девушек с нервной анорексией наблюдается более низкий мотивационный потенциал,

их эмоциональное состояние носит более негативную выраженность, а точность о представлениях и событиях в прошлом у них выражена в меньшей степени, чем у испытуемых контрольной группы. Можно заключить, что девушки с нервной анорексией, по сравнению с девушками без нарушений пищевого поведения, в большей степени склонны считать, что какие-либо их действия не могут действительно повлиять на то, что случится в будущем, а также более негативно относятся к событиям, которые произошли в прошлом.

#### Заключение

Можно предположить, что более дифференцированное понимание психологических особенностей больных нервной анорексией (оценка уровня перфекционизма, раскрытие понимания девушкой своих дальнейших перспектив и то, как она сама оценивает свое тело) позволит выстроить наиболее эффективный план терапии и психокоррекционной работы, а также поможет существенно изменить и улучшить процесс реабилитации, что, в свою очередь, обеспечит создание более эффективных алгоритмов лечения данной категории пациентов с направленностью на достижение положительных результатов.

#### Литература

1. Бобров А.Е. Психопатологические аспекты нервной анорексии // Альманах клинической медицины. — 2015. — № 1. — С. 13-23.
2. Малкина-Пых И.Г. Перфекционизм и удовлетворенность образом тела в структуре личности пациентов с нарушениями пищевого поведения и ожирением // Экология человека. — 2010. — №1. — С. 21-27.
3. Bachner-Melman R., Lerer E., Zohar A.H. et al. Anorexia nervosa, perfectionism and dopamine D4 receptor (DRD4) // American Journal Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2007. — V.144. — P.748-756.
4. Bulik C.M., Tozzi F., Anderson C. et al. The relation between eating disorders and components of perfectionism // American Journal of Psychiatry. — 2003. — V.160. — P.366-368.
5. Fairburn C.G., Shafran R., Cooper Z. A cognitive behavioural theory of anorexia nervosa // Behaviour Research and Therapy. — 1999. — V.37. — P.1-13.
6. Halmi K.A., Sunday S.R., Strober M. et al. Perfectionism in anorexia nervosa: Variation by clinical subtype, obsessiveness, and pathological eating behavior // American Journal of Psychiatry. — 2000. — V.157. — P.1799-1805.
7. Kaye W.H., Bailer U.F., Klumbunde M. Neurobiology explanations for puzzling behaviors // In J. Alexander & J. Treasure (Eds.). — A collaborative approach to eating disorders. — 2012. — P. 35-51.
8. Schmidt U., Treasure J. Anorexia nervosa: valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice // British Journal of Clinical Psychology. — 2006. — V.45. — P.343-366.
9. Waller G., Kennerley H., Ohanian V. Schema-focused cognitive behaviour therapy with the eating disorders // In P. Du Toit (Ed.) Cognitive schemas and core beliefs in psychological problems: A scientist practitioner guide. — Washington: American Psychiatric Association. — 2004. — P.139-175.
10. Wolff G., Serpell L. A cognitive model and treatment strategies for anorexia nervosa // In H.W. Hoek, J.L. Treasure, M.A. Katzman (Eds.). — Neurobiology in the treatment of eating disorders Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. — 1998. — P.407-429.

#### Transliteration

1. Bobrov A.E. Psychopathologic aspects of anorexia nervosa. Almanakh klinicheskoy meditsiny, — 2015. — №2. — P.13-23 (in Russian)
2. Malkina-Pykh I.G. Perfectionism and satisfaction with body image in the personality structure of patients with eating disorders and obesity. EHKologiya cheloveka. — 2010. — №1. — P. 21-27 (in Russian)

*Сведения об авторах*

**Попов Юрий Васильевич** — д.м.н., профессор, заместитель директора института по научной работе ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: popov62@yandex.ru

**Пичиков Алексей Александрович** — к.м.н., научный сотрудник отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: sigurros@mail.ru

**Скрипченко Петр Алексеевич** — клинический психолог, младший научный сотрудник отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: piotrskrip@hotmail.fr

**Трусова Анна Владимировна** — кандидат психологических наук, научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии СПбГУ. E-mail: anna.v.trusova@gmail.com

**Тявокина Елена Юрьевна** — заведующая соматопсихиатрическим отделением ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». E-mail: Hedibej1@yahoo.fr

**Васюк Александра Сергеевна** — клинический психолог ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». E-mail: a.vasyuk2013@gmail.com

**Пуховец Юлия Анатольевна** — клинический психолог ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». E-mail: Pukhovetsj@mail.ru

## Динамика самоповреждающего поведения и суицидальное фантазирование в подростковом возрасте

Пичиков А.А., Попов Ю.В., Яковлева Ю.А.

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

**Резюме.** В статье рассматривается самоповреждающее поведение у подростков. Проанализирована динамика самоповреждающего поведения в период двухлетнего катамнестического наблюдения у подростков с разными клиническими диагнозами и определена взаимосвязь характеристик суицидального фантазирования с формированием суицидальных тенденций.

**Ключевые слова:** самоповреждающее поведение, суицид, суицидальная попытка, суицидальное фантазирование, подростки.

### Dynamics of self-injurious behavior and suicidal fantasizing in adolescents

Pichikov A.A., Popov Y.V., Jakovleva Y.A.

St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** The article discusses the self-injurious behavior among adolescents. Analyzed the dynamics of self-injurious behavior during the two-year follow-up among adolescents with different clinical diagnosis and determined the characteristics of suicidal fantasy relationship with the formation of suicidal tendencies.

**Key words:** self-injurious behavior, suicide, suicide attempt, suicidal fantasizing, adolescents.

Ранее предполагалось, что склонность к самоповреждающему или суицидальному поведению может быть определена на основе анализа следующих особенностей аутоагрессивных действий: намерения, летальности способа, частоты (хронического характера действий) и психологических характеристик (степени сужения сознания, выраженности душевной боли, уровня безнадежности и т.п.). Однако, с течением времени стало ясно, что каждый из этих критериев не является надежным прогностическим фактором в определении всего многообразия аутоагрессивной активности человека. Так, появились такие дефиниции, как парасуицидальное поведение, демонстративно-шантажный суицидальный поступок, латентный (хронический) суицид и т.д., которые способствовали еще большей диагностической неопределенности в области суицидологии.

Вместе с тем многие авторы, несмотря на множество истолкований аутоагрессивных действий, сходятся во мнении, что они имеют собственную динамику и, порой, сочетаются [11, 12]. В свое время взаимосвязь самоповреждающего и суицидального поведения была трагически продемонстрирована Винсентом ван Гогом, который отрезал себе мочку уха в 1888 году за два года до выстрела в сердце. В силу того, что самоповреждения в анамнезе и суицид нередко сочетаются, большинство современных авторов фиксируют внимание на факторах, которые способствуют трансформации аутоагрессивного поведения [3, 7, 13]. Вместе с тем, незначительное внимание уделяется аспектам суицидального фантазирования, которое имеет особое значение в под-

ростковом возрасте, т.е. в том периоде, когда такие формы поведения как раз манифестируют и закрепляются [2, 5, 6, 10]. По своей сути фантазирование может рассматриваться как один из механизмов психологической защиты. Фантазии, таким образом, обеспечивают ослабление эмоционального напряжения, вызванного интер- и интрапсихическими конфликтами [4]. Однако, в некоторых случаях, особенно при наличии психической патологии, подобные фантазии в силу особенностей когнитивного функционирования и эмоциональной регуляции могут закрепляться в сознании и, в свою очередь, оказывать негативное влияние на душевное состояние подростка, превращаясь в «дамоклов меч», нависающий над той тонкой нитью, которая соединяет страдающего подростка с его бытием.

**Целью исследования** явилось изучение динамики самоповреждающих действий у подростков и их взаимосвязи с формированием суицидального поведения на основе анализа аутоагрессивного фантазирования.

#### Материал и методы исследования

Проведено клиническое обследование подростков, обратившихся за помощью в отделение лечения психических расстройств у лиц молодого возраста СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева. Было обследовано 56 подростков в возрасте от 14 до 17 лет включительно, 25 юношей и 31 девушка (средний возраст 15,4±1,2 лет). Период катамнестического наблюдения составил 2 года. Исследование проводилось с использованием клинико-

анамнестического, клинико-психопатологического методов.

### Результаты

На первом этапе исследования из общего числа обратившихся на отделение, выделялись подростки с самоповреждающим поведением (СПП), в независимости от выставляемого диагноза (таб.1). Следует отметить, что преобладающими диагнозами у подростков с СПП являлись расстройства адаптации (F43.20-F43.25) — 30,4%; депрессивные расстройства (F32.0-F32.2; F33.0-F33.2) — 17,9% и формирующиеся расстройства личности — 16,0%. Меньшую долю составляли подростки с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в состоянии ремиссии (F20-F25) — 12,5%, с тревожными расстройствами (F40-F41) — 10,7%, биполярным аффективным расстройством (F31) — 7,1% и расстройствами пищевого поведения (F50.0-F50.3) — 5,4%. Отмечались и гендерные различия: у девушек по сравнению с юношами чаще встречались депрессивные расстройства — 22,5%, биполярное аффективное расстройство — 9,7% и расстройства пищевого поведения — 9,7%; у юношей же чаще по сравнению с девушками диагностировались шизофрения и расстройства шизофренического спектра — 20,0% и тревожные расстройства — 16,0%.

При дифференциальной диагностике аутоагрессивных действий, на первом этапе исключались любые формы суицидальной активности в анамнезе, как внутренние (пассивные суицидальные мысли, суицидальные замыслы и намерения), так и внешние (суицидальная попытка). Для диагностики СПП выполнялись четкие критерии соответствия таким действиям, которые предлагаются к использованию в 3 секции DSM-5 в рамках описания несуйцидальных самоповреждений (nonsuicidal self-injury). В силу дискуссионности данных критериев и новизны для отечественной практики они полностью приводятся ниже:

**А.** За последний год индивид в течение 5 или более дней занимался преднамеренным нанесением

самому себе повреждений кожного покрова для того, чтобы вызвать кровотечение, кровоподтеки или боль (например, нанесение себе ран, уколов, ударов, чрезмерное трение) с ожиданием того, что травма приведет к легкой или средней степени физического вреда. Отсутствие суицидальных намерений либо определяется самим индивидом, либо основано на многократно повторяющемся поведении, которое свидетельствует об отсутствии желания смерти.

**В.** Индивид совершает акты самоповреждений с одной или несколькими целями: (1) для отвлечения от негативного эмоционального состояния или неприятных мыслей; (2) для устранения межличностных трудностей; (3) для достижения более хорошего настроения. Облегчение состояния при мыслях о самоповреждении, во время или вскоре сразу после самоповреждения отражает паттерны зависимого поведения и связано с многократным повторением этих действий.

**С.** Преднамеренное самоповреждение характеризуется, по крайней мере, одним из следующих аспектов: (1) межличностные трудности или негативные чувства или мысли, такие как депрессия, тревога, напряжение, гнев, общий дистресс или самокритика, возникающие в период непосредственно перед началом самоповреждающего акта; (2) до совершения акта самоповреждения период поглощенности мыслями об этом настолько интенсивен, что возникают трудности самоконтроля; (3) размышления о самоповреждении возникают очень часто, даже вне периода их нанесения.

**Д.** Поведение социально не санкционировано (пирсинг, татуировки, проявления религиозного или культурно-обусловленного ритуала и пр.) и не ограничено тем, что человек обдирает коросты или грызет ногти.

**Е.** Поведение или его последствия вызывают клинически значимый дистресс или влияют на межличностные, учебные или другие важные области социального функционирования.

**Ж.** Поведение не возникает исключительно во время психотических эпизодов, делирия, наркотического или алкогольного опьянения. У лиц с на-

**Таблица 1. Распределение подростков по основным диагностированным психическим и поведенческим расстройствам**

Основной диагноз (МКБ-10)	Всего (N=56)		Юноши (N=25)		Девушки (N=31)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Расстройства адаптации (F43.20-F43.25)	17	30,4	8	32,0	9	29,0
Депрессивные расстройства (F32.0-F32.2; F33.0-F33.2)	10	17,9	3	12,0	7	22,5
Формирующееся расстройство личности (F60-F61)	9	16,0	4	16,0	5	16,1
Шизофрения и р-ва шизофренического спектра (F20-F25; ремиссия)	7	12,5	5	20,0	2	6,5
Тревожные расстройства (F40-F41)	6	10,7	4	16,0	2	6,5
Биполярное аффективное расстройство (F31)	4	7,1	1	4,0	3	9,7
Расстройства пищевого поведения (F50.0-F50.3)	3	5,4	0	0,0	3	9,7

рушением развития нервной системы поведение не является частью паттерна повторяющихся стереотипий. Поведение не связано с другим психическим расстройством или медицинским состоянием (например, психотическим состоянием, расстройствами аутистического спектра, нарушением умственного развития, синдромом Лех-Шихана, стереотипным двигательным расстройством с самоповреждением, трихотилломанией).

Следует отметить, что в группу подростков с СПП мы не включали молодых людей, у которых отмечались попытки самоотравления. Это связано не только с отсутствием описания подобной категории в диагностических критериях, но и с тем, что чаще всего подобные действия относятся к парасуицидальному поведению, т.е. к действиям, которые, скорее всего, не завершатся смертью индивида, а выбранный способ обладает сравнительно небольшим летальным потенциалом. Вместе с тем, такая позиция имела и принципиальный характер для нашего исследования поскольку рассмотрение аутоагрессивного фантазирования чаще всего подразумевало представление акта самоповреждения (самопореза, прижигания) в случае СПП или более летального действия (прыжок с высоты, повешение) в случае формирования внутренних форм суицидального поведения. Самоотравление в данном случае носит промежуточный характер и связано, скорее, с фантазированием на тему последствий для других, т.е. отражает реакцию ближайшего окружения на сообщение о смерти подростка.

В соответствии с вышеозначенными критериями был проведен анализ СПП у подростков. Несмотря на наличие самоповреждающих действий в течение последнего года (подтвержденных медицинской документацией, данными полученными от подростков и их родителей), проводился анализ их частоты за последние 3 месяца, в связи с тем, что в большинстве случаев подростки не могли уверенно сказать о том, как часто они прибегали к самоповреждениям в более ранний период.

При оценке частоты подобных действий было выявлено, что практически каждый день СПП встречается в 8,9% случаев, при этом тяжесть самоповреждений является легкой и связана, как правило, с нанесением поверхностных самопорезов, щипков или ударов в области лица, конечностей или живота. Подобное поведение в большей степени являлось стереотипным и отражало скорее привычную бессознательную форму мгновенного реагирования на любой, даже самый незначительный, раздражитель. С частотой 1-3 раза в неделю самоповреждения наносили 55,4% подростков. У таких подростков чаще встречались более тяжелые по соматическим последствиям действия, которые определялись уровнем переживаемого психо-эмоционального дискомфорта. Также для них было более характерно предпочтение однообразных самоповреждений в виде самопорезов в области голени, бедер и предплечий. В 35,7 % случаев подростки наносили самоповреждения 1-3 раза в месяц, при этом подоб-

ные действия чаще всего локализовались в дискретный промежуток времени и были связаны с определенным «триггером». Этим подросткам отличала меньшая осознанность последствий своих действий и большая фиксированность на чувстве переживания невыносимого душевного состояния, обозначаемого интервьюируемыми, как душевная боль (psychache). В таких случаях подростки могли использовать крайне болезненные, но вместе с тем относительно менее опасные (чем при глубоких самопорезах), формы самоповреждений, например прижигание сигаретой или введение иглы под кожу.

Описывая суицидальное поведение у подростков, ряд авторов выделяли так называемые демонстративно-шантажные действия, которые имеют основной целью демонстрацию намерения умереть. При анализе СПП мы также учитывали возможное наличие подобных тенденций. Можно отметить, что в целом «суицидальная» демонстрация не была характерна для подростков с СПП. Большинство исследуемых (78,6%) старательно скрывали наличие самоповреждений от окружающих. Например, часть из них наносили самоповреждения в закрытых одеждой местах (внутренняя поверхность бедер, живот), постоянно носили кожаные браслеты на руках в случае самопорезов на предплечьях, объясняли их случайностью при наличии кровоподтеков или царапин на лице и теле. Некоторые подростки (21,4%), нанося самоповреждения с целью облегчения своего душевного состояния, могли использовать сложившуюся ситуацию, как метод воздействия на окружающих, включенных в межличностный конфликт. Как правило, это были лица женского пола, имеющие проблемы в интимно-личностной сфере.

Парадоксальным, и в то же время закономерным, являлся факт большей открытости в предъявлении самоповреждений в информационной сфере интернет-контента, когда подростки использовали социальные сети для их демонстрации. Несмотря на то, что иногда это носило анонимный характер (использование «дополнительных» страниц), в большинстве случаев доступ являлся открытым. Подобная демонстрация была характерна для 28,6% всех обследованных подростков. Данная тенденция свидетельствует не только о переносе большей части реальной коммуникации в область виртуального взаимодействия, но и о своеобразном слиянии «Я-виртуального» и «Я-реального» у подростка, когда экспериментирование над своим телом становится частью самопрезентации, широко обсуждаемой и поддерживаемой в референтных группах. С нашей точки зрения, в какой-то мере подобный психологический феномен может способствовать даже изменению физиологического эффекта (снижению болевой реакции) при нанесении самоповреждений у подростков.

Отчасти подобные размышления подтверждаются некоторыми исследованиями, например экспериментом J.Haines с соавт. (1995), который описал динамику ряда физиологических реакций (на-

пример, замедление пульса) у лиц с самоповреждающим поведением по сравнению с контрольной группой при представлении самопореза и отсутствии различий в реакциях при представлении нейтральных событий, ссоры с близким человеком и случайного ранения (пореза кухонным ножом). Таким образом, изначальное ожидание релаксационного эффекта от самоповреждения у подростка при просмотре изображений подобного плана в интернет-группах, соединяясь с возможностью мгновенной виртуальной самопрезентации, может способствовать закреплению облегчающей эмоциональное состояние копинг-стратегии, которая характеризуется не только неконструктивным потенциалом, но и аддиктивной составляющей, определяющей в итоге рост толерантности к болевым воздействиям.

В связи с тем, что рядом авторов активно обсуждается феномен фантазирования при рассмотрении суицидального поведения, нами была проанализирована динамика суицидальных фантазий у обследованных подростков. В силу того, что на момент первичного интервьюирования у них, по сути, отсутствовали суицидальные тенденции, можно сказать, что область фантазирования ограничивалась именно представлениями и визуализацией актов самоповреждений без намерения умереть. Однако при катamnестическом наблюдении была выделена отдельно группа подростков (26,8%), у которых в явной мере проявилась тенденция к формированию именно суицидального фантазирования. В рамках концепции суицидального поведения А.Г. Амбрумовой [1], подобные тенденции можно было охарактеризовать, как пассивные суицидальные мысли, которые определялись наличием представлений и фантазий на тему своей смерти, но не лишения себя жизни как самопроизвольной активности. В этой группе подростков суицидальное фантазирование, с одной стороны имело значение для снижения уровня эмоционального напряжения, так же как и в случае представлений актов самоповреждений ранее, но в то же время являлось более аффективно насыщенным, с невозможностью переключения внимания на другие мысли и оттого воспринимаемое как более непереносимое, в связи с чем формировался «порочный круг» нереализованных желаний, которые требовали своего разрешения. Помимо этого, суицидальное фантазирование характеризовалось в большей степени представлениями о реакции окружающих на действия подростка, и не было связано только лишь с самим гипотетически совершаемым действием. В случае же фантазирования на тему способа совершения акта аутоагрессии по отношению к себе, при суицидальном фантазировании проявлялись яркие и образные картины, связанные с более брутальными действиями, например повешением, прыжком под поезд метро, падением с высоты. При анализе группы с суицидальным фантазированием было выявлено преобладание среди них лиц с аффективными расстройствами (депрессия, БАР) — 60,0% и шизофренией — 27,0%.

В какой-то степени данные нашего исследования согласуются с теоретической концепцией Т. Joiner (2005), который описал три наиболее значимые области, связанные с риском суицида: ощущение того, что суицидент является бременем для окружающих; чувство изоляции; привыкание к причинению себе боли. Третий фактор является же и центральным при обсуждении трансформации самоповреждающего поведения в суицидальное. Т. Joiner предполагает, что люди с СПП постепенно теряют страх смерти через привыкание к болевым ощущениям. В нашем исследовании при анализе динамики СПП у подростков с суицидальным фантазированием были выявлены все эти три фактора, причем страх смерти (а опосредованно и боли, связанной с ней), который обычно рассматривается как основа анти-суицидального барьера, имел небольшое значение вследствие повторяющихся стереотипных самоповреждений. В свою очередь чувство одиночества, изоляции, ненужности у таких подростков было связано не только с особенностями межличностных, семейных отношений, но и непосредственно с наличием душевного расстройства, определяющего депрессивную симптоматику, как основную — в случае с депрессивным или биполярным расстройствами, и опосредованную — в случае шизофрении или расстройств шизофренического спектра (постановка диагноза в молодом возрасте, частые госпитализации, побочные эффекты нейролептической терапии и т.д.).

При анализе суицидальной активности за период двухлетнего катamnестического наблюдения за подростками с СПП, было выявлено, что совершили суицидальную попытку 8 подростков (14,3%), при этом завершённых суицидов не было. Для данных подростков было характерно наличие суицидального фантазирования в пресуицидальном периоде. При этом у 5 подростков преобладали фантазии, отражающие планируемые суицидальные действия. В воображении рисовались образные картины смерти по разным причинам: падения с высоты, повешения, прыжка под поезд. В фантазиях подростки проигрывали различные подготовительные действия, воображался подходящий способ самоубийства, место и время для совершения суицида. На начальном этапе формирования подобные фантазии перемежались и с картинами смерти от случайных причин или чужих рук. В целом, имея изначальное весьма разрозненный и неопределенный характер, эти фантазии постепенно структурировались, и через какое-то время можно было говорить об определенном суицидальном плане, который и воплощался в жизнь. С практической точки зрения можно сказать, что чем выше была степень содержательной проработки планируемых действий в фантазиях, тем более высокой являлась степень суицидального риска.

У остальных 3 подростков преобладали фантазии, отражающие предполагаемую реакцию окружающих на суицидные действия. Сюжет фантазирования отражал реакцию ближайшего окруже-

ния на сообщение о смерти. В воображении рисовались картины траурных мероприятий, родственников возле гроба — плачущих, скорбящих, произносящих покаянные речи. Согласно мнению всех интервьюируемых подростков, совершивших суицидальную попытку, суицидальные фантазии обладали более неконтролируемым и аффективно-насыщенным характером, разнообразной структурой и меньшим релаксирующим потенциалом по сравнению с фантазиями, связанными с самоповреждениями.

### Заключение

Подростковый возраст является особым, «уязвимым» периодом в жизни каждого человека. Это определяется не только естественно возникающими трудностями, связанными с высоким уровнем конкуренции в группе сверстников, необходимостью сепарации от родителей и недостаточностью когнитивно-эмоциональных регуляторных механизмов. Подобная уязвимость в некоторых случаях определяется манифестацией различных психических расстройств, которые могут провоцировать формирование аутоагрессивных тенденций: самоповреждающего и/или суицидального поведения. При этом на начальном этапе данные тенденции могут базироваться на специфическом аутоагрессивном фантазировании, которое в дальнейшем трансформируется в представления, то есть переходит из чувственных наглядно-образных категорий в область абстрактно-логических умозаключений. В зависимости от определяющего эмоционального состояния и соответствующих когнитивных установок, подобные фантазии реали-

зуются в определенных копингах поведения, закрепляющихся со временем. Поскольку такие копинги чаще всего способствуют уменьшению выработанного напряжения и фиксации на негативных мыслях путем отвлечения на сенсорную доминанту, связанную с болью, в какой-то степени подобный механизм может определять и динамическое изменение аутоагрессивного фантазирования с формированием склонности к преобладанию суицидального компонента, характеризующегося большей аффективной насыщенностью, брутальностью предполагаемого способа аутоагрессии и межличностной направленностью.

Можно предположить, что СПП у подростков представляет собой широкий континуум поведенческих стратегий, которые в ряде случаев способствуют своеобразному созреванию эмоционально-регуляторных механизмов, позволяя пройти опасный возрастной период без значимых потерь, а у некоторых подростков, закрепляются как основная форма избегания трудностей, в дальнейшем трансформируясь в различные формы саморазрушающего поведения с присоединением различных аддикций и/или суицидальных тенденций. С нашей точки зрения, динамическое наблюдение за подростком с момента проявления первых признаков СПП позволяет дифференцированно использовать различные терапевтические стратегии, связанные как с фармакотерапией, нацеленной на устранение симптомов душевного расстройства, так и с выбором психотерапевтической направленности работы, нацеленной на нормализацию межличностных отношений, проблемно-решающего поведения и особенностей эмоциональной регуляции.

### Литература

1. Амбрумова А.Г. Суицидальное поведение как объект комплексного изучения // *Комплексные исследования в суицидологии: сборник научных трудов*. — М.: Изд. Моск. НИИ психиатрии МЗ СССР. — 1986. — С.7-25.
2. Зверева М.В., Печникова Л.С. Самоповреждающее поведение у подростков в норме и при психической патологии // *Клиническая и специальная психология*. — 2013. — № 4. — С.23-32.
3. Левковская О.Б., Шевченко Ю.С. Несуицидальное самоповреждающее поведение — синдром или особая реальность нового времени? / *Психическое здоровье*. — 2014. — Т.12.- № 4. — С.74-86.
4. Крылов В.И. Психология и психопатология воображения (эмоционально-мотивационная сфера и воображение). Часть 2. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2012. — Т.14. — № 4.- С.4-10.
5. Макаров И.В., Кравченко И.В. Патологическое фантазирование у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — С. 3-7.
6. Сагалакова О.А., Труевцев Д.В. Психологические механизмы намеренного самоповреждающего поведения у подростков // *Инновации в науке*. — 2015. — № 51. — С.82-89.
7. Craig B.J., Rudd M.D. *The Importance of Temporal Dynamics in the Transition From Suicidal Thought to Behavior*// *Clinical Psychology: Science and Practice*. — 2016. — Vol.23. — №1. — P.21-25.
8. Joiner T. *Why people die by suicide*.- Cambridge, Harvard University Press.- 2005.- 288p.
9. Haines J., Williams C.L., Brain K.L., Wilson G.V. *The Psychophysiology of Self-Mutilation*// *Journal of Abnormal Psychology*. — 1995. — №104. — P.471-489.
10. Maltzberger J.T., Ronningstam E., Weinberg, I., Schechter M., Goldblatt M.J. *Suicide Fantasy as a Life-Sustaining Recourse*// *Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry*. — 2010. — Vol.38. — №4. — P.611-623.
11. Orbach I., Mikulincer M., Blumenson R. et al. *The Subjective Experience of Problem Irresolvability and Suicidal Behavior: Dynamics and Measurement*// *Suicide and Life-Threatening Behavior*. — 1999. — Vol.29. — №2. — P.150-164.
12. Sands R.G., Dixon S.L. *Adolescent crisis and suicidal behavior: Dynamics and treat-*

- ment// *Child and Adolescent Social Work Journal*. — 1986. — Vol.3. — №2. — P.109-122.
13. Vansteenkiste M., Claes L., Soenens B. et al. *Motivational Dynamics Among Eating-disordered Patients With and Without Nonsuicidal Self-injury: A Self-Determination Theory Approach// European Eating Disorders Review*. — 2013. — Vol.5. — №3. — P. 209-214.

## Транслитерация

1. Ambrumova A.G. *Suicidal behavior as an object of complex study. Kompleksnye issledovaniya v suitsidologii: sbornik nauchnykh trudov*. — М.: Izd. Mosk. NII psikiatrii MZ SSSR. — 1986. — P. 7-25 (in Russian)
2. Zvereva M.V., Pechnikova L.S. *Self-injurious behavior in adolescents in health and mental disorders. Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya*. — 2013. — №4. — P. 23-32. (in Russian)
3. Levkovskaya O.B., Shevchenko YU.S. *Non-suicidal self-harm behaviors — a syndrome or a specific reality of modern times? — Psikhicheskoe zdorov'e*. — 2014. — Vol.12. — P. 74-86. (in Russian)
4. Krylov V.I. *Psychology and Psychopathology of imagination (emotional-motivational sphere and imagination)*. — Part 2. — *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. — 2012. — Vol. 12. — P. 4-10. (in Russian)
5. Makarov I.V., Kravchenko I.V. *Pathological fantasy in children*. — *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. — 2015. — Vol. 115. — P. 3-7. (in Russian)
6. Sagalakova O.A., Truevtsev D.V. *Psychological mechanisms of intentional self-injurious behavior in adolescents*. — *Innovatsii v nauke*. — 2015. — №51. — P. 82-89. (in Russian)

## Сведения об авторах

**Попов Юрий Васильевич** — д.м.н., профессор, заместитель директора института по научной работе ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: popov62@yandex.ru

**Пичиков Алексей Александрович** — к.м.н., научный сотрудник отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: sigurros@mail.ru

**Яковлева Юлия Александровна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: yua.08@mail.ru

## Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии

Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В.

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

**Резюме.** Поздняя нейролептическая дистония — одна из наиболее редких, и, вместе с тем, наиболее тяжелых, труднокупируемых форм лекарственных дискинезий.

В статье рассматриваются клинические особенности проявления и течения нейролептических осложнений, их влияние на качество жизни пациентов. Освещены способы оценки экстрапирамидных расстройств, вызванных лекарственными средствами. Приведены литературные данные о способах коррекции тардивных дискинезий. Показано, что наиболее высокую эффективность в лечении наряду с максимальной безопасностью обеспечивает ботулинотерапия. Проведена оценка динамики качества жизни в процессе ботулинотерапии.

**Ключевые слова:** нейролептики, поздняя нейролептическая дискинезия, качество жизни, ботулинотерапия.

### Dynamics of the quality of life of patients with tardive form of neuroleptic dyskinesia during botulinum therapy

Hublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A., Fursova I.V.  
St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** Tardive neuroleptic dystonia is one of the most severe, poor responsive to treatment forms of medical dyskinesias

In this article we discuss the clinical features of the manifestations and course of neuroleptic complications, their pronounced influence on quality of life, ways to assess extrapyramidal drug induced disorders. Here is literature data on the methods of tardive dyskinesia correction. It is shown that the highest efficiency of the method, along with maximum safety provides botulinotherapy. We assessment the quality of life during botulinotherapy.

**Key words:** neuroleptics, tardive dyskinesia, quality of life, botulinotherapy.

Лекарственные экстрапирамидные расстройства — совокупность двигательных нарушений, связанных с применением нейролептиков (антипсихотиков) и других лекарственных препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, например, антидепрессантов, антагонистов кальция, антиаритмиков, холиномиметиков, антипаркинсонических средств [16].

Все экстрапирамидные синдромы, вызываемые психотропными препаратами, делятся на 2 группы по времени возникновения: ранние и поздние. Ранние экстрапирамидные осложнения появляются в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы, хорошо поддаются коррекции холинолитиками [3] и/или проходят вскоре после отмены нейролептика.

Поздние экстрапирамидные синдромы возникают вследствие длительного приема препарата в течение нескольких месяцев или лет, иногда вскоре после его отмены и имеют чаще всего труднокупируемый или необратимый характер. К поздним относятся поздняя дискинезия (букколингво-мастикаторный синдром), поздняя дистония, поздняя акатизия, поздний тремор, поздняя миоклония, поздние тики [12].

Поздние дискинезии являются одними из наиболее тяжелых неврологических осложнений нейролептической терапии.

При лечении атипичными антипсихотиками данные осложнения развиваются значительно реже. Так, согласно исследованиям P. Lemmens при лечении рисперидоном в течение года поздние дискинезии были отмечены лишь у 0,2% больных.

Часто поздние дискинезии усиливаются в перерывах между курсами антипсихотической терапии, в то время как ранние экстрапирамидные расстройства подвергаются обратному развитию. По данным DSM-V, диагноз “поздняя дискинезия” может быть поставлен, когда двигательные нарушения сохраняются на протяжении более 4-х недель после отмены нейролептической терапии.

В настоящее время прогрессивно растет количество людей, страдающих психическими расстройствами. Как само психическое заболевание, так и его лекарственные осложнения могут в значительной мере оказывать влияние на социальное функционирование больных и менять их социальный статус и социальные роли [11]. Социальная дезадаптация в результате болезни, влекущая за собой инвалидизацию молодых и сохран-

ных в физическом плане лиц, ведет к огромным экономическим затратам общества. Свыше 50% больных шизофренией находятся в социально-активном возрасте в связи с чем возникает особая социальная значимость их реабилитации [9].

Тяжесть побочных эффектов для пациента, страдающего психическим заболеванием зачастую приводит к низкому комплаенсу, который, в свою очередь, нередко провоцирует обострение эндогенного процесса [13, 14]. Непроизвольные движения, возникающие у пациентов на фоне приема нейролептиков, приводят к нарушению самообслуживания, снижению качества жизни, существенным психосоциальным последствиям. Ороральные дискинезии могут вызывать развитие язв языка, инфицирование языка, щек, губ, разрушение зубного ряда, дизартрию, расстройств глотания, а также респираторную дисфункцию в виде нарушения глубины, частоты и ритма дыхания вследствие произвольных вокализаций. Иногда эти аномальные движения нарушают процесс приема пищи, вследствие чего пациент не может положить еду в рот [17]. Стоит отметить, что даже легкая степень дискинезий служит фактором социальной дезадаптации больного [15]. В современном обществе больные с произвольными гиперкинезами подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестоким социально-трудовым ограничениям, противоречащим их истинным возможностям [2, 10].

Также необходимо упомянуть, что одновременно с неврологическими, стойкие изменения возникают и в психической сфере. Их совокупность отечественные ученые И.Я.Гурович и Л.И. Спивак описывали, как проявления психофармакотоксической энцефалопатии.

Психические нарушения характеризуются пассивностью больных, повышенной психофизической истощаемостью, нарушением сна, аффективной неустойчивостью, усилением тревоги, ажитации, замедлением интеллектуальных процессов, назойливостью, тенденцией к демонстративному усилению имеющихся дискинезий.

Вместе с тем, при оценке состояния пациентов также неотъемлемую роль играют качество жизни и социальное функционирование. Согласно данным Г.С. Никифорова и соавторов эти показатели у больных, страдающих психической патологией, являются значительно более низкими, чем в общей популяции. Они могут использоваться для оценки особенностей психопатологической симптоматики, ее выраженности, динамики, тяжести заболевания. Показатели качества жизни становятся неперенными и чрезвычайно важными компонентами оценки результатов лечения пациентов, качества оказываемой им помощи и должны учитываться при планировании развития психиатрической службы. [4; 8] Именно качество жизни, как новый социальный показатель здоровья населения, наряду с показателями рождаемости, смертности и др., в последние годы общирно используется в социологии и привлекает внимание ученых различных специальностей.

То, как сам пациент оценивает свое состояние, является одним из ведущих показателей здоровья и отражает значимость и индивидуальные особенности адаптации конкретного пациента. Понятие качества жизни является важной составляющей заботы о пациенте.

Показатели КЖ могут меняться с течением времени, они зависят от состояния больного, обусловлены рядом эндогенных и экзогенных факторов, таких как эмоциональный фон, социальное благополучие, семейные отношения, сопутствующая терапия, комплаенс [1] Это дает возможность осуществлять оценку проводимого лечения, динамику состояния, а в случае необходимости — корректировать лечебный процесс. Очень важно участие больного в оценке своего состояния, так как только он, как никто другой, может его охарактеризовать. Исследование этого многофакторного показателя позволяет изучить влияние заболевания на все составляющие здоровья — физическое, психологическое и социальное функционирование.

В современных социально-экономических условиях больные, страдающие шизофренией, являются одними из первых жертв экономического кризиса. Такие пациенты отличаются низким уровнем качества жизни: они быстро теряют социальные связи, контакты с родственниками, навыки самообслуживания (снижение и утрата способности к трудовой деятельности, организации проведения быта и досуга в повседневной жизни). Длительно лечившиеся больные имеют более высокий уровень качества жизни по сравнению с непродолжительно лечившимися; хронизированные больные, подолгу находящиеся в психиатрических учреждениях, — по сравнению с «острыми» больными, поступающими на короткий срок. Этот феномен А.Ф. Lehman et al. объясняют тем, что хронизированные пациенты не хотят перемен в своей жизни, которой они довольны [5]. Проведённые исследования Жуковой О.А., Кром И.Л., Барыльник Ю.Б. подтверждают, что показатели качества жизни и социального функционирования больных, страдающих психической патологией, являются значительно более низкими, чем в общей популяции [9].

Также исследования качества жизни, проводимые Мухаметшиной З.Ф. показали достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) баллов по большинству показателей в сравнении с контрольной группой. Такие характеристики, как ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность, психическое здоровье были выше в контроле по сравнению с основной здоровой группой в 2,1 раза, 1,3 раза и 1,4 раза соответственно [9].

Несомненно, что улучшение качества жизни — одна из ключевых задач в системе реабилитации больных с побочными эффектами нейролептической терапии, поскольку они, зачастую, в большей степени, чем основное заболевание, снижают качество жизни пациентов, значительно ограничивая их функциональные воз-

можности, трудовую и социальную активность, осложняют течение основного заболевания, увеличивая выраженность негативных и аффективных расстройств. Все вышеперечисленное указывает на несомненную актуальность изучения данной проблемы.

В доступной нам литературе мы не встретили сведений о соотношениях клинических и психосоциальных аспектов, включая качество жизни, у пациентов с нейролептическими дискинезиями.

Также недостаточно продолжается поиск успешного метода лечения поздних нейролептических осложнений.

Подходы к коррекции поздней нейролептической дистонии идентичны таковым при терапии ранней дистонии: «переход» на прием атипичных нейролептиков, назначение препарата ПК-Мерц, возможное добавление холинолитиков и антиконвульсантов. Однако, эффективность этих мероприятий остается существенно низкой [3]. Рандомизированных и контролируемых исследований, оценивающих эффективность лечения поздней (тардивной) дистонии, не проводилось [13]. Также необходимо помнить, что центральные холинолитики могут оказаться не только не эффективными, но и вызывать большой спектр побочных эффектов (усугубляют клинические проявления психоорганического синдрома, вызывают тахикардию, запор, сухость во рту) [6,14].

В качестве альтернативного метода лечения с 1997г. используется ботулинотерапия [18]. В настоящее время отечественными учеными проводятся работы по изучению эффективности, подбору дозировки, методики введения препарата [3].

**Целью** настоящей работы являлись исследование качества жизни пациентов, страдающих шизофренией с нейролептическими осложнениями, а также динамическая оценка данного показателя после введения ботулотоксина в мышцы лица и шеи.

### Материалы и методы

В исследуемую группу были включены 40 пациентов с верифицированным диагнозом «Шизофрения», находящихся в состоянии ремиссии согласно МКБ -10, имеющих поздние нейролептические осложнения и получающих нейролептики в течение 18-216 месяцев. У всех пациентов имелись поздние нейролептические осложнения, проявляющиеся дискинезиями преимущественно в лицевой мускулатуре, повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу в мышцах шеи и конечностей, акатизией, клиническими явлениями синдрома беспокойных ног. У всех пациентов в анамнезе имелась неэффективность приема холинолитиков, амантадинов, бензодиазепенов и других препаратов с целью коррекции двигательных нарушений.

Степень тяжести двигательных нарушений и их динамика оценивались с помощью Шкалы аномальных произвольных движений, где исходный общий балл составлял 21,1; Шкалы Симп-

сона, общий балл—78,6; Шкалы экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона-Ангуса, общий балл—7,3; шкалы общего клинического впечатления.

В качестве контрольной группы было обследовано 20 человек с верифицированным диагнозом «Шизофрения», находящихся в состоянии ремиссии согласно МКБ -10, но, в отличие от пациентов первой группы, не имеющих нейролептических осложнений.

Оценка качества жизни в обеих группах проводилась с помощью опросника SF 36.

Исходные данные основной группы распределились следующим образом: общий балл составлял  $33,1 \pm 2,6$ ;  $10,74 \pm 5,9$ — в сфере эмоционального функционирования;  $23,79 \pm 10,9$ — в сфере социального функционирования;  $24,26 \pm 5,9$ — в сфере психологического здоровья.

Контрольная группа: общий балл  $77,5 \pm 6,3$ ;  $48,9 \pm 12,5$ — в сфере эмоционального функционирования;  $58,75 \pm 6,42$ — в сфере социального функционирования;  $46,1 \pm 5,8$ — в сфере психологического здоровья.

После введения ботулотоксина все пациенты отметили положительную динамику своего статуса. По шкале Общего клинического впечатления результаты лечения преимущественно оценивались как хорошие и очень хорошие.

По результатам шкалы Симпсона общий бал уменьшился с 78,6 до 59,6; по шкале для оценки экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона-Ангуса произошло уменьшение среднего общего балла 7,3 до 5,2. По результатам шкалы оценки аномальных произвольных движений (AIMS) также произошло снижение общего балла с 21,1 до 13,5. Максимального улучшения удалось достигнуть у пациентов с цервикальной дистонией, а также с дистонией стопы в сочетании с синдромом беспокойных ног ( в данном случае по шкале Симпсона наблюдалось уменьшение до 50-52баллов, что соответствует минимальным клиническим проявлениям нейролептических осложнений). Минимальное клиническое улучшение было отмечено у пожилых пациентов, страдающих дискинезиями лица с неполным зубным рядом или его отсутствием. Также неудовлетворительный эффект отмечался у пациентов с выраженным гиперкинезом языка, что, очевидно, связано с технической сложностью инъекции.

На этом фоне наблюдалось отчетливое улучшение качества жизни согласно SF 36 (как в сфере физического, ментального здоровья так и социального функционирования) Усредненный общий балл повысился с 33,1 до 63,1. ( распределение по субсферам :  $32,56 \pm 4,9$ — в сфере эмоционального функционирования ;  $67,26 \pm 8,5$ — в сфере социального функционирования ;  $56,21 \pm 6,9$ — в сфере психологического здоровья .)

Стоит отметить, что у пациентов с цервикальной дистонией и дистонией стопы в первую очередь улучшалось качество физического здоровья, в то время как уменьшение проявлений лингвобукко-мастикаторного синдрома привело к улуч-

Исследования

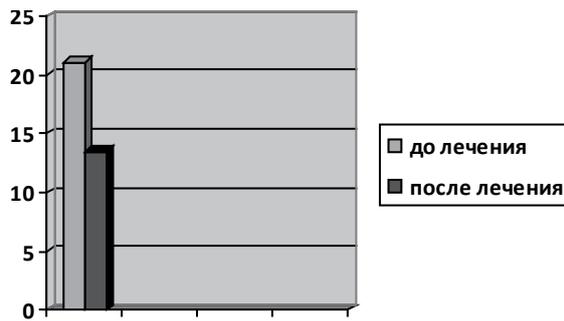


Рис. 1. Оценка степени тяжести двигательных нарушений по Шкале Симпсона у пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями до и после лечения

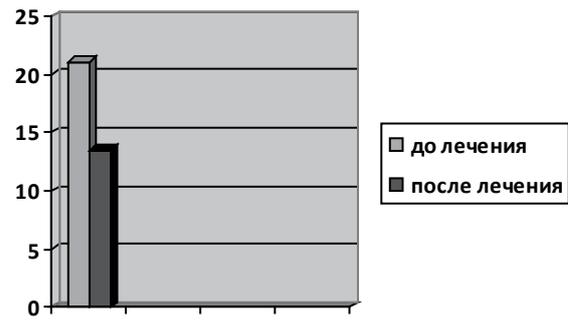


Рис. 2. Оценка степени тяжести двигательных нарушений по шкале AIMS у пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями до и после лечения

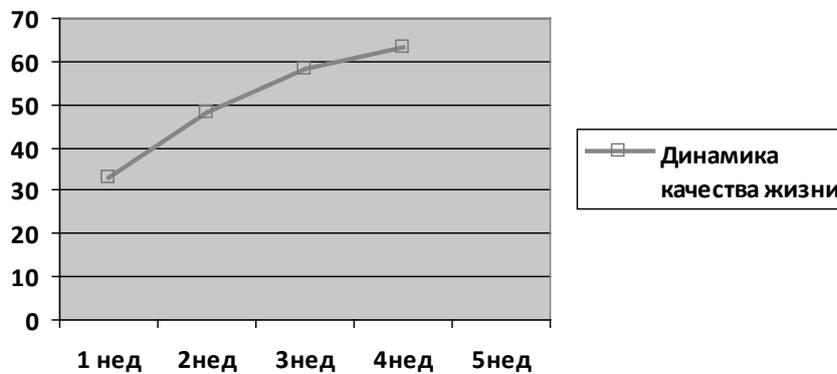


Рис. 3. Динамика общего балла опросника SF 36 качества жизни больных с нейролептическими осложнениями в процессе ботулинотерапии

шению ментального здоровья, отчетливому улучшению социального функционирования больного.

Вместе с тем, качество жизни контрольной группы пациентов, не имеющих нейролептических осложнений, было на заметно более высоком уровне, — усредненный бал составил 77,5, при этом распределение между ментальной и физической сферами было почти одинаковым.

**Выводы**

Качество жизни является важным интегративным показателем, отражающим субъективные характеристики здоровья пациента и дополняющим

клиническую картину. Поздние нейролептические осложнения значительно ухудшают качество жизни пациентов, что, несомненно, ведет к усугублению течения основного психопатологического процесса. Таким образом, данная когорта пациентов должна находиться под более пристальным вниманием лечащих врачей для своевременного оказания помощи.

Одним из наиболее эффективных методов лечения поздних нейролептических дискинезий на данный момент является ботулинотерапия, что отражается в изменении клинической картины заболевания, а также в значительном улучшении качества жизни данных пациентов.

**Литература**

1. Березанцев А.Ю. Белоус И.В. Клинические и социальные аспекты внебольничной психиатрической помощи больным шизофренией. — *Вестник неврологии, психиатрии, нейрохирургии.* — 2010. — №6. — С19-27.
2. Ветохина Т.Н. Кандидатская диссертация «Особенности клинических проявления и течения экстрапирамидных синдромов, вызванных приемом нейролептиков». — М. — 2006. — С.124.

3. Громов С.А., Михайлов В.А., Хоршев С.К., Лынный С.Д., Якунина О. Н. Восстановительная терапия и качество жизни больных эпилепсией. ФГБУ НИПНИ им. Бехтерева. Пособие для врачей. — 2002. — С.48.
4. Денисов Е.М. Социальное функционирование и качество жизни женщин, страдающих шизофренией, в зависимости от длительности болезни // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2002. — № 1. — С. 6–71.
5. Жукова О.А., Кром И.Л., Барыльник Ю.Б. Современные подходы к оценке качества жизни больных шизофренией // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 676–680.
6. Захаров Д. В., Залылова З.А., Михайлов В.А. «Возможности ботулинотерапии в коррекции поздних лекарственных дискинезий» Руководство для врачей по материалам II национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). — Москва. — 2011. — С. 263–266.
7. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Журнал Психиатрия и Психофармакотерапия. — 2001. — Т.3. — С. 18–21.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М. — 2008. — С. 135.
9. Мухаметшина З.Ф. Автореферат диссертации по медицине на тему Социальное функционирование и качество жизни больных шизофренией. — М. — 2009. — С. 10–11.
10. Незнанов Н.Г., Масловский С.Ю. Иванов М.В. Качество жизни больных шизофренией в процессе противорецидивной терапии. — 2004. — С.11–15.
11. Решетников А.В., Ефименко С.А. Социология пациента. — М. — 2008. — 301 с.
12. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. — М. МЕДпресс — информ. — 2002. — С. 99–103.
13. Fahn S., Burke R. Tardive dyskinesias and other neuroleptic-induced syndromes. Merritts textbook of neurology. — 1995. — P.26–32.
14. Fahn W.E. Tardive dyskinesias and other neuroleptic-induced syndromes. — Research and treatment. — 1980. — P.56–64.
15. Katsching H. Methods for measuring social adjustment // Methodology in evaluation of psychiatric treatment / ed: T. Helgason. — Cambridge: University Press. — 1983. — P. 205–218.
16. Mena M.A. , Yebenes J.G. Drug induced parkinsonism» November 2006 201–202 ; Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc JL, Blin OL «Drug induced Parkinson syndromes». — Therapie. — 2004. — P.185–196.
17. Stacy M, Jankovic O, Tardive stereotypy and other movement disorders in TD. — Neurology. — 1993. — P.25–36.
18. Tarsy L, Sakaxar Z. Micheli F. Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia. — Clinical Pharmacology. — 2008. — Vol.32. — P.165–166.

## Transliteration

1. Berezantsev A.Y. Belous I.V. Klinicheskie i social'nye aspekti vnebol'nicnoj psikiatricheskoj pomoshi bol'nim shizofreniej. Vestnik nevrologii, psikiatrii, nejrokhirurgii. — 2010. — №6. — S. 19–27.
2. Vetokhina T.N. Kandidatskaya dissertatsiya « Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i techeniya ehkstrapiramidnykh sindromov, vyzvannykh priemom nejroleptikov» M2006 s.124.
3. Gromov S.A., Mikhajlov V.A., Khorshev S.K., Lыnnik S.D., Yakunina O.N. Vosstanovitel'naya terapiya i kachestvo zhizni bol'nyh ehpilepsiej. FGBU NIPNI im. Bekhtereva . Posobie dlya vrachej. — 2002. — S.48.
4. Denisov E.M. Social'noe funktsionirovanie i kachestvo zhizni zhenshhin, stradayushhih shizofreniej, v zavisimosti ot dlitel'nosti bolezni // Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii. — 2002. — № 1 (9). — S. 6–71.
5. Zhukova O.A., Krom I.L., Baryl'nik Y.B. Sovremennye podkhody k otsenke kachestva zhizni bol'nykh shizofreniej // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. — 2011. — Т. 7, № 3. — S. 676–680.
6. Zakharov D. V., Zalyalova Z.A., Mikhajlov V.A. «Vozmozhnosti botulinoterapii v korrektsii pozdnykh lekarstvennykh diskinezij» Rukovodstvo dlya vrachej po materialam II natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenij (s mezhdunarodnym uchastiem). — Moskva. — 2011. — S. 263–266.
7. Malin D.I., Kozyrev V.V., Ravilov R.S. — Zhurnal Psikiatriya i Psikhofarmakoterapiya. — 2001. — Т. 3. — P. 18–21.
8. Mashkovskij M.D. Lekarstvennyye sredstva. — М. — 2008. — P.135.
9. Mukhametshina Z.F. Avtoreferat dissertatsii po medicine na temu Social'noe funktsionirovanie i kachestvo zhizni bol'nyh shizofreniej. — М. — 2009. — P. 10–11.
10. Neznанov N.G., Maslovskij S.YU. Ivanov M.V., Kachestvo zhizni bol'nyh shizofreniej v processe protivorecidivnoj terapii». — 2004. — P. 11–15
11. Reshetnikov A.V., Efimenko S.A. Sociologiya pacienta — М. — 2008. — 301 s.
12. Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. Ekstrapiramidniye rasstrojstva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. М. MEDpress — inform. — 2002. — Vol.99. — P. 103.
13. Fahn S., Burke R. Tardive dyskinesias and other neuroleptic-induced syndromes . Merritts textbook of neurology. — 1995. — P. 26–32.
14. Fahn W.E. Tardive dyskinesias and other neuroleptic-induced syndromes. Research and treatment. — 1980. — P. 56–64.
15. Katsching H. Methods for measuring social adjustment // Methodology in evaluation of psychiatric

- treatment / ed: T. Helgason. — Cambridge: University Press. — 1983. — P. 205-218.
16. Mena M.A., Yebenes J.G. Drug induced parkinsonism» November 2006 201-202; Nguyen N, Pradel V, Micalleng J, Montastruc JL, Blin OL «Drug induced Parkinson syndromes». — Therapie. — 2004. — P. 185-196.
17. Stacy M, Jankovic O. Tardive stereotypy and other movement disorders in TD. — Neurology. — 1993. — P. 25-36.
18. Tarsy L, Sakaxar Z. Micheli F. Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia. — Clinical Pharmacology. — 2008. — Vol. 32. — P. 165-166.

## 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

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

**Фурсова Ирина Викторовна** — младший научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail : fursova\_iv@mail.ru

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

## Неврологические нарушения при отравлении спайсами. Что нужно знать врачу «первого контакта»?

Афанасьев В.В.<sup>1</sup>, Баранцевич Е.Р.<sup>2</sup>, Пугачева Е.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова

**Резюме.** Представлена фармакологическая характеристика современных дизайнерских наркогенов из группы спайсов, рассмотрены их механизмы действия, клинические проявления интоксикации спайсами-галлюциногенами, сделан акцент на особенности неврологических нарушений при этих отравлениях, позволяющий улучшить диагностику до верификации наркогена в химико-токсикологическом исследовании биосред больного.

Показаны возможности фармакологических подходов при отравлениях спайсами. Представлены результаты исследования по лечению адренергического токсиндрома и острого интоксикационного психоза при отравлении спайсами-галлюциногенами с помощью холин- и аденозинергических препаратов.

**Ключевые слова:** спайсы, отравление, адренергический синдром, интоксикационный психоз, глиатилин, цитофлавин.

### Neurological disorders in case of spice poisoning. What “the first contact physician” need to know?

**Summary.** The article describes pharmacological characteristics of modern designer drugs outgoing from the group of hallucinogenic spices; the mechanisms of action, and clinical manifestations of intoxication are considered, focusing on neurological consequences which determination is helpful in speeding up the diagnosis, before managing the toxscreen.

The possibilities of pharmacological approaches in spices poisoning are discussed. The results of investigation of cholinergic and adenosinic medications in amelioration of adrenergic syndrome and complications and drug-induce psychosis also is presented. spice.

**Key words:** spice, poisoning, adrenergic syndrome, substance-induced psychosis, choline alfascerate, cytoflavine.

**В** настоящее время по частоте отравлений и тяжести их последствий спайсы опередили все другие наркогены (Остапенко Ю.Н., 2016). Первые спайсы содержали природную коноплю (марихуану), новые поколения этих наркогенов, наряду с синтетической коноплей (марихуаной) содержат галлюциногенные амфетамины, антидепрессанты и другие психотропные средства. Такие смеси называют дизайнерскими спайсами и их состав постоянно меняется (табл. 1).

В отличии от природной конопли, главными действующими компонентами «дизайнерских» спайсов являются синтетические аналоги дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ 9-ТГК) — основного действующего начала конопли. Эти вещества обозначают именем их создателя John William Hoffman (JWH), с соответствующим спайсу номером (JWH-018, JWH-73 и т.д.), который отражает их состав. Со временем появились другие средства (CP 47, 497, K и т.д.), и химический синтез новых соединений стал прибыльным бизнесом. Синтетические каннабиноиды имеют «уличные» названия («голубой лотос», «шалфей предсказателей», «ураганный дым», «ка два» и т.д.), табл. 1.

Каннабиноиды JWH-018, JWH-073, JWH-250 активнее природной марихуаны в 4 и более раз (ААРСС, 2015), т.к. они являются полными агонистами каннабиноидных рецепторов (рис. 1).

По силе и длительности действия «дизайнерские» спайсы разделяют на 3 группы:

Группа «silver» — действие длится менее 2х часов; группа «Gold», — от 2 до 4 часов; группа «Diamond» — более 4 часов;

Комбинации могут оказывать настолько сильное действие на организм человека, что даже однократное их введение (курение сигарет) может спровоцировать острый интоксикационный психоз с тяжелыми и длительно текущими неврологическими последствиями и привести к необратимому нарушению психических функций.

С 2015 года все спайсы признаны средствами наркотического действия.

Представление о составе спайсов, понимание механизма их действия, дифференциальная диагностика с наркогенами других групп и способов оказания помощи, является злободневной проблемой для врачей приемных отделений больниц и врачей-неврологов, вызываемых для консультаций.

Различают растительные каннабиноиды (фитоканнабиноиды) и эндоканнабиноиды, которые входят в состав каннабиноидергических систем организма человека.

Природные каннабиноиды (каннабихромен, каннабидиол и дельта-9-тетрагидроканнабинол 9-ТГК — основной продукт) находятся в соце-

Состав / Название	JWH-018*	JWH-073*	JWH-250*	JWH-081	CD-47	CP497-C8	CP-55-940
K2blue	+	+					
K2 blonde	+	+					
K2pink	+	+					
K2mellon	+	+					
K2pineapple	+	+					
S1.s werve	+	+					+
Chronic space	+	+					+
K3mango	+						
Earthquake		+	+		+	+	
Woodstoke		+	+		+	+	
Dark night2						+	+
Zombi world						+	

тиях и листьях конопли. Из них образуется более 60 других соединений. При созревании конопли в ней преобладает  $\Delta$  9-ТГК. При хранении конопли (в виде гашиша или марихуаны), образуется каннабинол. Это важно принимать во внимание при проведении судебно-химического определения каннабиноидов в биосредах потерпевших.

Эндогенные каннабиноиды синтезируются из эйкозаноидов и образуют в организме человека каннабиноидергические системы. Лигандами систем являются анандамид и 2-арахидоноилглицерин (2-AG). Они взаимодействуют с каннабино-

идными рецепторами, которые разделяют на под-типы:

CB-1 рецепторы (центральные) локализованы в постсинаптических терминалях мембран нейронов и глии центральных и периферических аксонов. Они оказывают преимущественно ингибирующее действие на высвобождение других медиаторов, имеются в иммунных клетках. CB-2 рецепторы (периферические) локализованы в микроглии, сосудах и в иммунных клетках. Они регулируют высвобождение и миграцию цитокинов. CB-55 рецепторы локализованы в хвостатом ядре,

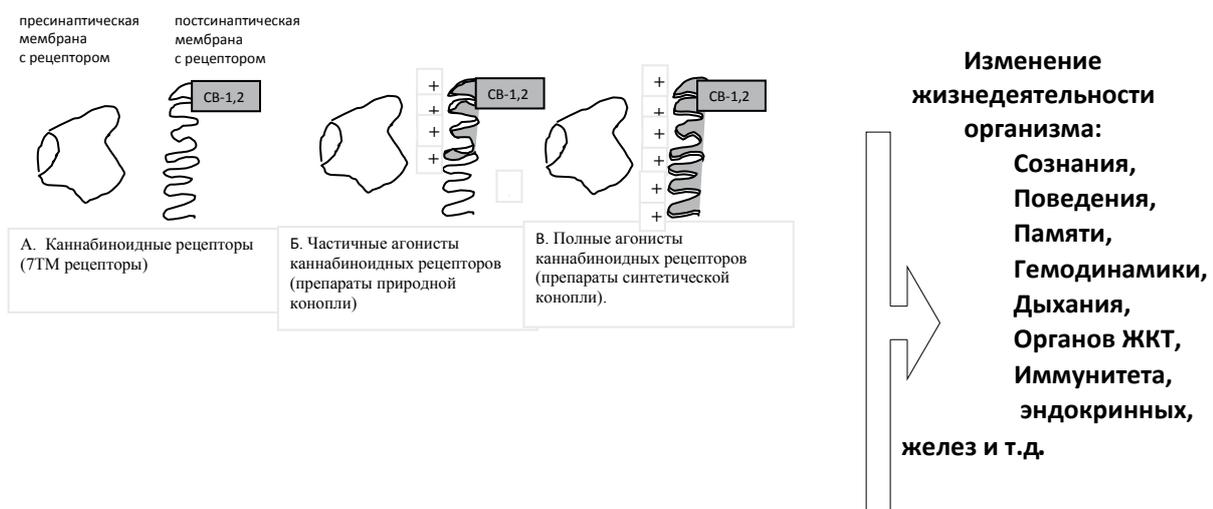


Рис. 1. Механизмы действия природных и синтетических препаратов конопли, где: CB-1,2 — каннабиноидные рецепторы; знаком «+» показана оккупация рецепторов; А — схема каннабиноидного рецептора; Б — действие природной конопли (частичный агонизм); В — действие синтетической конопли (полный агонизм).

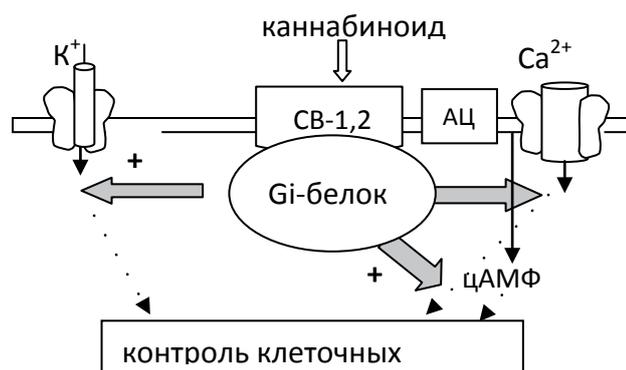


Рис. 2. Взаимодействие каннабиноидов с рецепторами мембран, где: АЦ- аденилатциклаза; цАМФ — циклический АМФ; СВ-1,2 — рецепторы каннабиноидов; Gi — ингибиторный G-белок.

шелухе, гипокампе, таламусе, мозжечке и фронтальной коре, а также в селезенке, сетчатке глаза, надпочечниках и в ЖКТ. Эти рецепторы регулируют болевое чувство, тонус сосудов и адгезивно-воспалительные реакции (Tocris, 2016).

**Каннабиноидные рецепторы** связаны с Gi белками и регулируют проницаемость кальциевых (деполяризующих) и калиевых (гиперполяризующих) каналов биологических мембран (рис. 2).

**Рецепторы СВ-1** ингибируют активность 5HT-3 рецепторов серотонина; глутаматных рецепторов и усиливают действие дофамин-, и опиатергических систем, соответственно в прилежащем ядре (n.accumbens) и задних рогах спинного мозга. (Minsner, et al., 1999). Это имеет значение в формировании зависимости при действии марихуаны и синтетических каннабиноидов, а также при разработке новых лекарственных препаратов (дронабинол, маринол, набилон, и др.) которые назначают для усиления аппетита с одновременной анальгезией у больных раком и СПИДом.

На системном уровне каннабиноиды вызывают уменьшение двигательной активности, катаlepsию, анальгезию, снижение температуры тела (т.н. «тетрада действия каннабиноидов», а также брадикардию, снижение артериального давления за счет ингибирования выхода норадреналина из симпатических волокон в сердце и сосудах (Чурюканов М.В. с соавтор., 2004). Лиганд анандамид снижает уровень пролактина и гормона роста у животных (Fernandez-Ruiz, 1997).

Передозировка синтетическими спайсами сопровождается более выраженным центральным действием и более опасна по последствиям. Если к спайсам-стимуляторам или галлюциногенам группы индола (табл. 2; рис. 3) добавляют психотропные препараты (ингибиторы МАО и/или блокаторы обратного захвата серотонина) образуется мощная психотропная смесь, вызывающая острые интоксикационные психозы, порой смертельные.

Неврологическое обследование таких пациентов является необходимым условием для раннего выявления жизнеугрожающих состояний и прогноза. Это исследование должно производиться

на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара.

Галлюциногены животного, растительного происхождения, и синтетические соединения также могут входить в состав дизайнерских спайсов (рис. 3). Существует большая группа наркотенов — соли для ванн, — которые содержат метилendioксипировалерон, метилон, мефедон, по своему действию сходные с амфетаминами и псилоцибином.

В токсикогенной фазе отравлений спайсами возникает адренергический синдром, нарушение движений и психоз клинические варианты и выраженность которых зависят от состава входящих в спайс наркотенов. В соматогенной фазе формируются последствия адренергического синдрома, специфическими признаками которого являются отсроченный психоз (вспышки психотических реакций, демаскирование шизофрении), также обусловленные последствиями действия ингредиентов спайса (рис. 4).

#### Особенности клинической картины действия марихуаны и ее дериватов (гашиша, гашишного масла)

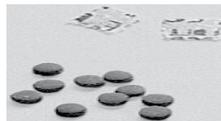
##### Токсикогенная фаза

*Легкая степень тяжести:* состояние опьянение, с фазами возбуждения и угнетения ЦНС (рис. 5). Сначала возникает кратковременное «мягкое» двигательное и речевое возбуждение, ощущение беззаботности, приятной расслабленности. Затем развивается дремотное состояние и переход в сон с яркими сновидениями. Начальный эффект марихуаны может быть преодолен волей человека, поэтому, он сам и его речь, могут казаться нормальными. В неврологическом статусе определяется нистагм в разных направлениях (особенно, при комбинациях спайсов с фенциклидином), ступенчатое слежение. Расширение рефлексогенных зон, гиперрефлексия, появление патологических рефлексов (Россолимо, Жуковского, Бехтерева). Общая гипостезия, неустойчивость в позе Ромберга, элементы мозжечковой и сенситивной атаксии.

Таблица 2. Наркотические средства синтетического и полусинтетического происхождения. (Афанасьев В.В., 2002)	
Название группы	Препараты
Стимуляторы	группа кокаина; группа амфетамина; группа 3,4-метилendioксиамфетамина (МДМА, «Экстази»); группа эфедрона (меткатинона).
Депрессанты	Опиаты и опиоиды
Галлюциногены	Индол и его структурные аналоги; лизергиновая кислота и ее группа; триптамин и диметил-триптамин (ДМТ, 5-ОН-ДМТ); псилоцибин и его гомологи; кетамин, фенциклидин и их гомологи; галлюциногенные амфетамины и их гомологи (группа 2,3-МДМА); фенилэтиламины — энтактогены; мескалин и его гомологи;



Кокаина гидрохлорид



ЛСД-25



Метамфетамин



Крэг



Буфотенин (5-ОН-ДМТ; 5MeO-ДМТ)



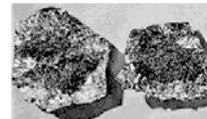
Метилendioксиамфетамин (МДМА); Тенамфетамин (МДА)



Фенамин



Исходное сырье для «дизайнерских» спайсов



Диметилтриптамин

Рис. 3. Галлюциногенные психостимуляторы и исходное сырье для них.

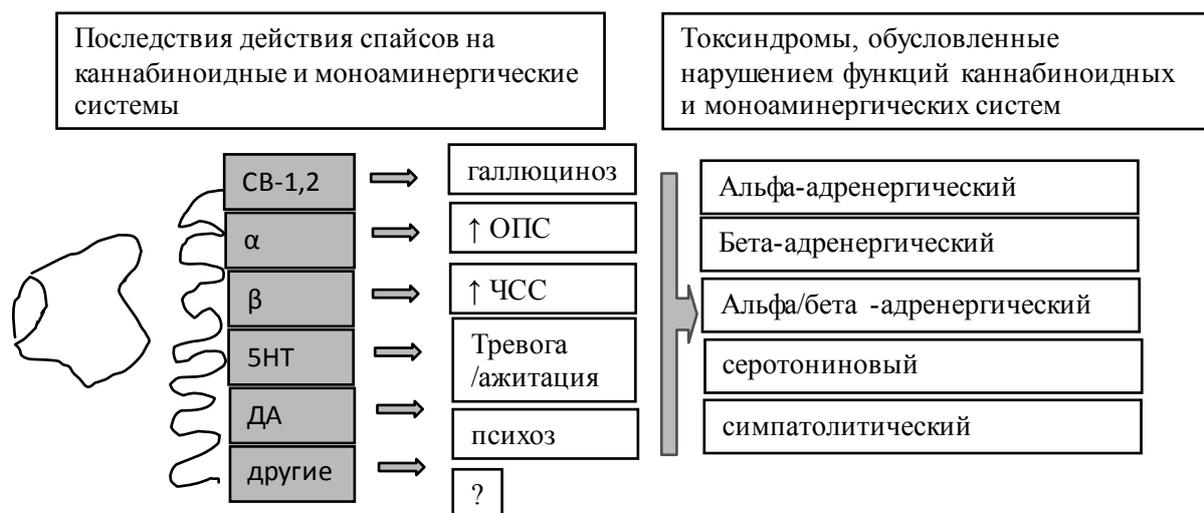


Рис. 4. Нейрохимия токсикогенной фазы и патогенез медиаторных токсиндромов. Обозначение рецепторов: СВ-1,2 — каннабиноидные, ДА — дофаминовые, 5HT-1,2 — серотониновые, НАМА — глутаматные, А2а — аденозиновые, Ca<sup>2+</sup>-вольтаж-зависимые кальциевые каналы, α-2 адренорецепторы, НА — норадреналиновые, ХР — холинорецепторы.

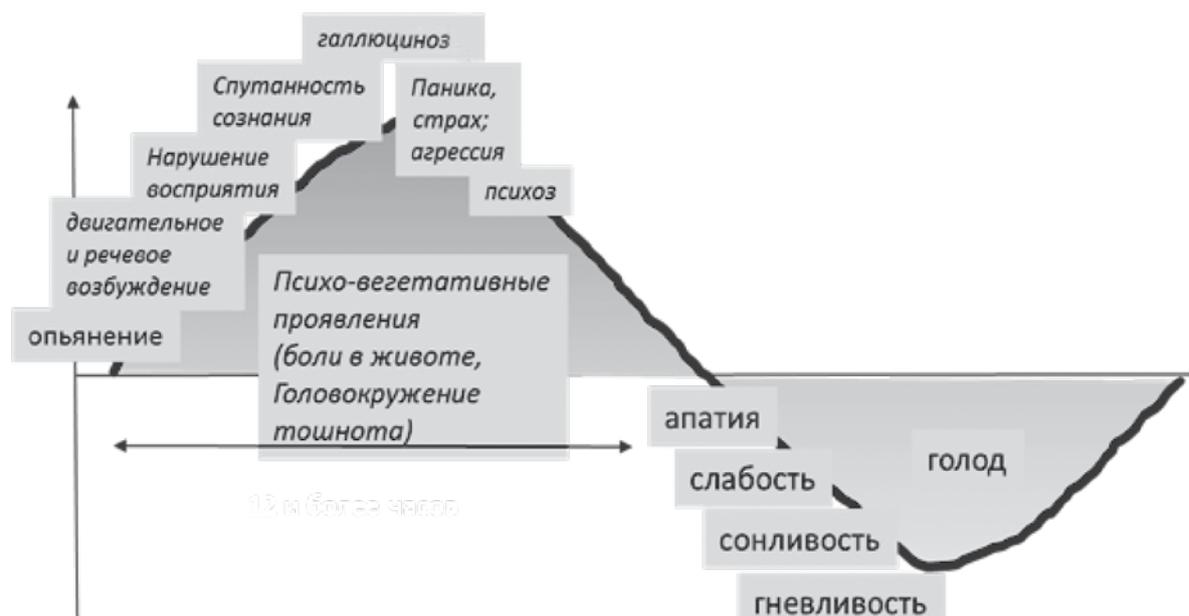


Рис. 5. Клинические признаки при отравлении каннабисом в изолированном виде

**Средняя степень тяжести:** в фазе возбуждения нарушаются координация движений, кратковременная память, логика мышления, возникает спутанность сознания. Обостряются восприятие звуков, цвета, нарушается цветоощущение. Мышление замедляется, бдительность снижается, возникают психо-вегетативные нарушения (боли в животе, головная боль).

**Тяжелая степень:** галлюциноз, страх, паника, агрессия, психоз. В неврологическом статусе добавляется повышение нижнечелюстного рефлекса, высокий тонус жевательных мышц. Дальнейшее повышение тонуса мышц чаще в сгибателях рук и разгибателях ног, диссоциация рефлексов по оси тела — гиперрефлексия коленных рефлексов, клонусы, чаще стоп, реже кистей.

Перечисленные изменения обычно кратковременны, их необходимо зарегистрировать в истории болезни, у некоторых больных они могут длиться до 12 и более часов (при отравлении фенциклидином нистагм сохраняется у больных в коме).

**Соматогенная фаза:** вялость, апатия, слабость, сонливость, раздражительность, гневливость, резкое чувство голода (эффекта последействия, в виде «похмелья» обычно не наблюдают).

Внешний вид курильщика гашиша с длительным стажем характерный: неряшливый вид, сухие «запекшиеся» слизистые оболочки рта и носоглотки, набухший воспаленный язычок, жжение в глотке, сухой кашель, красные глаза (из-за расширения сосудов конъюнктивы), недержание аффекта; определяется нистагм в крайних отведениях, резко повышен тонус с элементами противодержания, симптом Якобсона-Ласка. В це-

лом, рефлексы повышены рефлексогенные зоны расширены. У больных имеет место атаксия, могут определяться симптомы орального автоматизма. На МРТ регистрируется атрофия коры (у хронических потребителей) и лейкоареоз.

В сигареты могут быть подмешаны токсичные добавки, вызывающие бронхоспазм и даже токсический отек легких (*прим. наше*). У выживших пациентов характерно развитие тетрапарезов с симметричным повышением тонуса мышц, глубоких рефлексов. Появление двустороннего симптома Бабинского, стереотипные эмоциональные реакции (гримасы боли, плача, особенно, при репризах психоза) являются следствием разобщения лимбической и таламокортикальной систем.

#### Особенности клинической картины действия «дизайнерских» спайсов

##### Токсикогенная фаза

**Легкая степень:** тахикардия, тревожность, головокружение, парейдолии, начало интоксикационного психоза. В неврологическом статусе характерны нистагм, тремор рук, гиперрефлексия, особенно, коленных рефлексов, снижение ахилловых рефлексов, динамическая и статико-локомоторная атаксия. Могут возникать изменение тембра голоса и брадилалия.

**Средняя степень:** спутанность мыслей, озноб, тремор, гипергидроз, «внутренняя» дрожь, сопровождаемые вегетативными симптомами (удушьем, одышкой, произвольными стереотипными движениями, по типу «дофаминовых стереотипий»). Резкое повышение тонуса во всех группах мышц как экстрапирамидной ригидности,

так и спастичности. В некоторых случаях больные принимают позу децеребрационной ригидности, противоудержания, с хватательными рефлексамии, рефлексамии орального автоматизма и рефлексом Моро. В этой стадии возможно развитие судорог, гиперкинезов, стереотипных ритмичных жевательных движений, по типу автоматизмов, которые сопровождаются высоким тонусом жевательных мышц, скрежетом зубов и ваколизацией. Галлюциноз характеризуется страшными реальными образами, от которых пациент старается скрыться. Возникают приступы паники, страх смерти.

Тяжелая степень: угнетение сознания до комы, с гипо- или гипертензией, тахикардией, эпизодами апноэ. Развитие угрожающей брадикардии является неблагоприятным симптомом. У больных отсутствует фиксация взора, движения глазных яблок плавающие. Могут иметь место симметричное снижение тонуса и глубоких рефлексов, гипомимия, двусторонний птоз. Симметричные патологические пирамидные знаки, хватательные рефлексии, симптомы орального автоматизма имеют непостоянный характер.

Соматогенная фаза: недержание аффекта, сопровождаемого гипертензией и тахикардией, которые достигают угрожающих цифр при гневливости или даже при волнении, или расстройстве (до 180–200 мм.рт.ст, при ЧСС более 120). Репризы устрашающего галлюциноза, неосознаваемого больным. Состояние может длиться от нескольких дней до недель. Характерно развитие геморрагических инфарктов головного мозга и дислокационный синдром. Следует отметить, что галлюциноз и потеря сознания могут возникать от нескольких затажек синтетическими спайсами.

Особенности клинической картины действия «дизайнерских» спайсов с галлюциногенными амфетаминами (ДМТ/диметилтриптамином) и другими психоделиками (5-метокси-ДМТ/буфотенином) в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (иМАО)

Моноаминоксидаза (МАО) инактивирует большинство триптаминов. Прием ингибиторов МАО увеличивает  $T_{0.5}$  диметилтриптаминов (ДМТ, см. рис. 6) и позволяет принимать их *per os*, за счет чего увеличивать экспозицию. Эффект необратимых иМАО (ипрониазид, фенелзин) может длиться до 2 недель. Обратимые иМАО (моклобемид) и «рекреационные» вещества иМАО (гармин, гармалин — природные или синтетические алкалоиды) оказывают действие до 24 ч. Комбинации триптаминов и иМАО использовались с древних времен. Так, одного грамма Сирийской руты достаточно, чтобы использовать незначительные дозы ДМТ для приема внутрь. Эти комбинации чрезвычайно опасны у лиц «с неустойчивой психикой». Они «срывают» обмен моноаминов и провоцируют эндогенные химические синтезы моноаминовых психоделиков, что клинически аналогично дебюту шизофрении или репризе психоза без приема наркотена (Most 1986).

### Токсикогенная фаза

Действие представленных спайсов изучено не до конца, из-за разнообразия веществ, входящих в их состав. Клинические признаки передозировки определяют интрацентральные нарушения в системе моноаминов и глутамата (рис.6).

При передозировке симптомы интоксикации развиваются как «взрыв»: после нескольких «затяжек», потерпевшие могут терять сознание, угнетение которого достигает комы, которую первоначально сопровождает гипертензия, а затем коллапс. Если в состав спайсов входит первитин, то АД снижается сразу. Полимедиагаторное «разрушение» и гипоксия повреждает многие функциональные системы: сердце (токсическая миокардиодистрофия), почки (ОПН), печень (гепатиты). Часто возникает «смерть до прибытия» бригады СМП.

Разделение по степеням тяжести не установлено, известно только, что более «аккуратные» потребители представленных спайсов, пытаются достигнуть транса, с суженным полем сознания, ограничением произвольных, или появлением стереотипных движений, с одновременным появлением новых психологических способностей. Такие нарушения возникают преимущественно при приеме растительных психоделиков, при приеме синтетических, эта широта действия утрачивается. Особенностью действия некоторых синтетических амфетаминов при однократном введении их в вену является состояние, когда больной находится в сознании, но не может двигаться и говорить.

Соматогенная фаза: могут возникать пневмомедиастигум и злокачественная гипертермия, рабдомиолиз, нарушение свертывающей и антисвертывающей систем крови (коагулопатии потребления), острая почечно-печеночная недостаточность, токсический гепатит, герпетическая сыпь, токсическая и гипоксическая энцефалопатия, токсическая миокардиодистрофия, рецидивы интоксикационного психоза с устрашающими галлюцинациями (возникающие без приема спайсов), остеопороз, гнойно-септические осложнения.

Лечение отравлений спайсами – трудная задача, т.к. исходно состав спайса врачам не известен и требуется время чтобы его установить. Антидотной терапии к спайсам нет, а стандартный подход к купированию адренергического синдрома и интоксикационного психоза может ухудшить состояние больного. Например, назначение  $\alpha$ -адреноректораторов при гипертензии, на фоне приема спайсов, может сопровождаться фибрилляцией желудочков, за счет блокады  $\alpha$ -адреноректораторных систем и «растормаживания»  $\beta$ -адреноректораторных систем; а назначение  $\beta$ -адреноректораторов при тахикардии, наоборот, сопровождается «растормаживанием»  $\alpha$ -адреноректораторных систем, что может приводить к усугублению гипертензии и геморрагическому инсульту (Goldfrank, 1994). Применение нейроректораторов для купирования интоксикационного психоза может усугубить дискинезии и даже вызывать необратимые изменения в дофаминергических нейронах стрио-паллидарной системы



Рис. 6. «Дизайнерские» спайсы, содержащие галлюциногенные амфетамины (диметилтриптамин) и иМАО. Обозначение рецепторов: СВ-1,2 — каннабиноидные рецепторы, ДА1,2 — дофаминовые, НА — норадреналиновые, 5HT — серотониновые, α, β — альфа, бета-адренергические рецепторы.

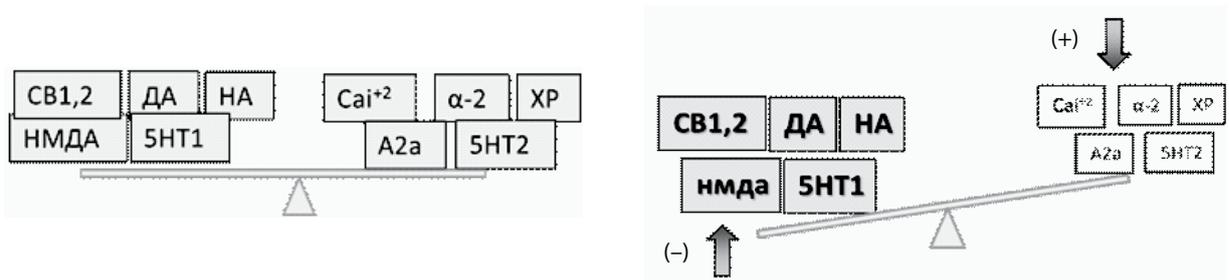


Рис. 7. Возможности воздействия на медиаторные системы при отравлении спайсами; где: (CB1,2 — каннабиноидные; DA — дофаминовые; HA — норадреналиновые; НАМА — глутаматные; 5HT1,2 — серотониновые; A2a — аденозиновые; XP — холиновые; Ca<sup>2+</sup> — кальциевых каналов; (+) — усиление активности; (-) — ослабление активности рецепторов.

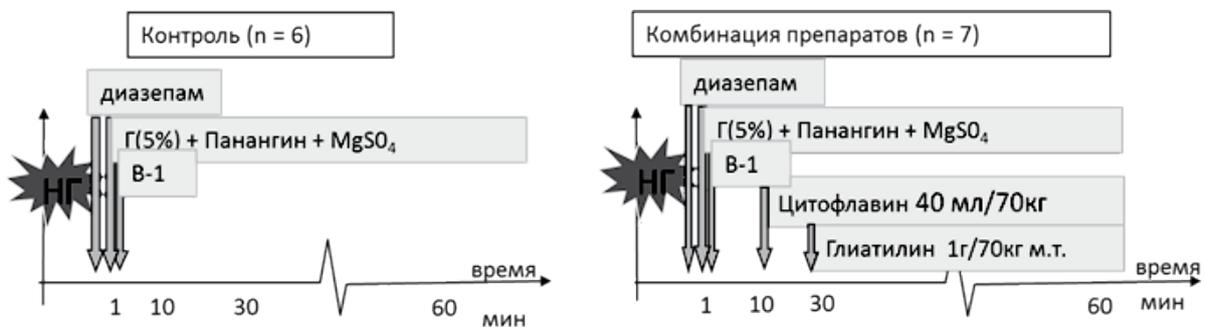


Рис. 8. Тактика лечения больных в контрольной группе и группе наблюдения; где НГ — действие наркогена-спайса, Г(5%) — р-р 5% глюкозы; В1 — тиамин (300 мг).

(Маркова И. В, с соавт, 1998). Из оставшихся групп лекарственных препаратов рекомендовано использовать бензодиазепины (Goldfrank, 1994; Brent, et al., 2005). Сведений об использовании разносистемных антагонистов адренергических систем в доступной литературе мы не обнаружили. Исследование аминостигмина (отечественного холинергического средства) было прекращено из-за остановки его выпуска (Afanasiev, et al, 1999).

**Цель исследования:** определить возможность снижения интенсивности адренергического синдрома и его последствий холин-, и аденозинергическими средствами (рис. 7). Дизайн исследования представлен на рис. 8.

### Материал и методы

Изучено 13 больных с ретроспективной верификацией отравлений спайсами, содержащими  $\Delta$  9-ТГК и моноамины, преимущественно, производные индола (верификация выполнения в химико-токсикологическом отделении СМЭ), в возрасте  $18 \pm 5$  лет, обоюго пола, доставленные в отделение экстренной медицинской помощи (ОЭМП) Александровской больницы. Глубину нарушения сознания оценивали по шкале Глазго. Степень тяжести остро интоксикационного психоза (ОИП) оценивали по шкале В.Д. Великовой (1991), табл.2. Адренергический синдром и другие нарушения вегетативной нервной системы оценивали по шкале CIWA, планиметрическим методом в программе Exell, с подсчетом «площади под кривой», разработанным нами ранее (Афанасьев В.В., с соавт, 2002). Оценку по перечисленным шкалам проводили в 1 и 2 сутки. Психические функции в соматогенной фазе оценивали по шкалам MMSE и HDRS (Гамильтона), соответственно, на 3-и сутки наблюдения. Критериями включения служили: сведения о наличии курения спайса (либо, «вещь доки», изъяты у больных), ОИП или сопор (после него) и признаки адренергического синдрома. Критериями исключения были: кровотечения, травмы и отсутствие  $\Delta$  9-ТГК в биосредах. На догоспитальном этапе все больные получали фенезепам (в/в 1,  $84 \pm 0,43$  мг). У всех больных определяли уровень этанола в плазме крови, пациентов с концентрацией этанола более 2,5 % из исследования также исключали.

### Результаты и обсуждение

У всех больных наблюдали расстройства поведения (диагностическая рубрика F 19.1 — прием стимуляторов и каннабиноидов). У 9 больных регистрировали 3 степень тяжести ОИП; у 3-х — сопор, один больной находился в сознании, но не мог двигаться и говорить. У 23% (трое больных) выявлен алкоголь в моче. При поступлении в стационар все больные получали диазепам  $40 \pm 3,6$  мг (в/в), инфузионную терапию, включающую панангин (20 мл/70 кг м.т.) и магния сульфат (25 мг/70 кг м.т.), витаминотерапию. В ОЭМП больные разделены на 2 группы (случайной выборкой). Груп-

па наблюдения дополнительно получала комбинацию цитофлавина (30 мл/70 кг м.т.) и глиатилина (1 г/70 кг м.т.) в последовательности, рассчитанной нами ранее по Стах (на 10 мл цитофлавина добавляли 3 ампулы рибоксина, 2% — 10 мл).

**Таблица 3. Полуколичественная шкала оценки галлюцинаторно-бредовых синдромов в баллах (по Великовой В.Д., 1991).**

Баллы Симптомы	1	2	3
Нарушения восприятия	Редкие эпизоды зрительных галлюцинаций	Дезориентация, зрительные галлюцинации	Дезориентация, зрительный и вербальных галлюциноз
Нарушения речи	Смазанная речь, полное понимание	Невозможность понимания отдельных слов	Полное непонимание речи
Нарушение статики	Неустойчивость в позе Ромберга	Атаксия, неустойчивость в вертикальном положении	Невозможность поддерживать вертикальное положение
Нарушение памяти и внимания	Запоминание 2-3 слов, 3 последовательных вычитания	Запоминание 2-3 слов, 1 вычитание	Невозможность выполнения задания
Психомоторное возбуждение	Легкой степени	Средней степени	Тяжелое

В обеих группах выраженный адренергический синдром сопровождался острым интоксикационным психозом ( $2,9 \pm 0,07$  по шкале Великовой), который купировали диазепамом. Назначение комбинации не оказывало существенного действия на клиническую картину токсикогенной фазы в 1-е сутки наблюдения. Суточная доза диазепамы составила  $50,7 \pm 7,09$  мг.

На 2-е сутки ОИП определялись существенные различия в динамике адренергического синдрома: в контрольной группе делириозные эпизоды, гипертермия, гипергидроз, тремор составили: 42,8%; 33,3%; 85,7%; 71,4%; в 33,3% сохранялась тахикардия в 66,6% и увеличение АД диаст в 66,6%. В группе наблюдения показатели соответственно составили: 14,2%; 28,5%; 42,8%; тахикардия в 42,8% и увеличение АД диаст в 57,1%. Площадь под кривой в контрольной группе и при лечении комбинацией составила 22 095 (у.е.), тогда как в группе наблюдения она составила 9 498 (у.е.), т.е. клинические проявления адренергического синдрома были в 2,32 раза менее выраженными. На 3-и сутки в обеих группах регистрировались существенное снижение когнитивных функций по

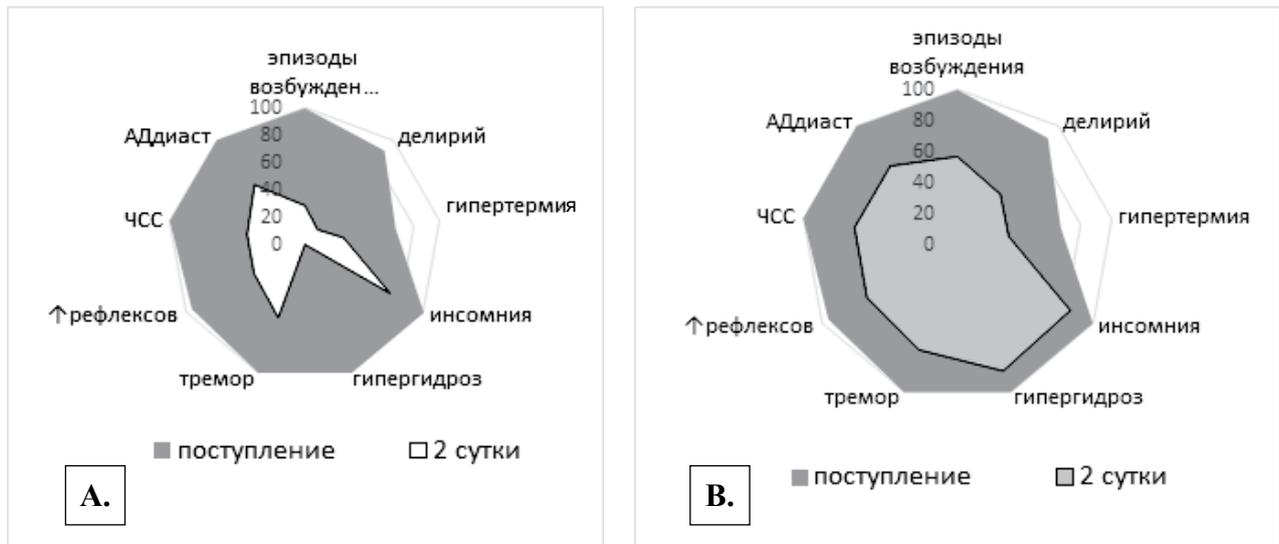


Рис. 9.

данным шкалы MMSE (рис. 10), однако, при лечении комбинацией редукция мышления, памяти, внимания превышали показатели контроля в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), однако, были ниже варианта нормы в 1,54 раза ( $p < 0,01$ ). При оценке уровня депрессии существенных различий между двумя группа выявлено не было, различия в двух группах представлялись недостоверными (рис. 10, Б). Пациенты были угнетены, эксплозивны и после каждого эпизода возбуждения как будто «уходили в себя».

**Обсуждение результатов:**

Каннабиноидные рецепторы (особенно подтипа CB1) усиливают высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, т.е. оказывают модулирующее действие на другие медиаторные системы (13). При сочетании каннабиноидов с психостимуляторами возникает дисбаланс со сдви-

гом в «сторону» возбуждающих медиаторных систем (адрен-, глутаматергических и других). Как было указано ранее, применение прямых конкурентных антагонистов, при отравлении соединениями спайсов, может ухудшать клиническое течение интоксикации и вызывать жизнеопасные осложнения (9). Ранее, на примерах отравлений клофелином и седативно-гипонотических средствами, нами было показано, что использование разносистемных антагонистов, действующих на тормозные (ГАМК-, холин-, и аденозинергических) системы служит альтернативным и безопасным и вариантом терапии таких больных (14). Холинореактивные и аденозинергические системы являются гиперполяризующими структурами ЦНС и противодействуют возбуждающим (деполяризующим) воздействиям на медиаторные системы, активированные спайсами. Комбинация аденозинергических и холинергических препара-



Рис. 10. Показатели оценки психической деятельности по шкале MMSE (А) и шкале HDRS (Б), в баллах. \*  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

тов (глиатилин+цитофлавин + рибоксин) формирует медиаторную трофотропную «поддержку», возможно, за счет этого позволяет снизить разрушительные последствия адренергического синдрома и ОИП. Более того, нами было установлено (рис. 10), что подобный подход позволяет сохранять когнитивные функции у таких пациентов, однако, не оказывает действия на степень депрессии по показателям шкалы Гамильтона. Важно подчеркнуть, что больные с высокой концентрацией этанола в плазме крови были исключены из исследования. Это означает, что при поступлении в стационары больных с «неправильным» поведением, возбуждением, агрессией и неврологическими нарушениями, при низких концентрациях этанола в плазме крови, следует подозревать отравление спайсами.

### Выводы

При поступлении больных с расстройствами поведения, при отсутствии алкоголя в биосредах (или его низких концентрациях в биосредах) следует думать о возможном отравлении спайсами.

При отравлении спайсами степень тяжести больных обусловлена острым интоксикационным психозом, адренергическим синдромом и дискинезиями, судорогами, которые, вероятно, обусловлены нарушениями в обмене моноаминов ЦНС.

Трофотропные препараты (холин-, аденозинергические) снижают выраженность адренергического синдрома, вызванного спайсами.

Комбинация глиатилина и цитофлавина способствует восстановлению когнитивных функций больных, однако, не влияет на динамику интоксикационного синдрома в острейшем периоде его развития.

### Литература

1. Афанасьев В.В., Любимов Ю.А., Комаров И.В. (тезисы) «Клинико-биохимические подходы в лечении хронического алкоголизма». 1-й Съезд Токсикологов России. М., 1998, стр. 176.
2. Великова В.Д. Сравнительная оценка аминостигмина как средства лечения острых отравлений препаратами холинолитического действия: автореферат дис. канд. : 14.00.20. — СПб 1994. — 22 с.
3. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб, «Интермедика», т.1, 1998. — С. 89–100.
4. Остапенко Ю.Н. Современная характеристика отравлений каннабиноидами. Тезисы областной науч.-практ. конф. «Решенные и нерешенные проблемы отравлений синтетическими наркотиками», Екатеринбург, 2016, с. 10.
5. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. (2004) Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004; 67(2): 70–78.
6. Afanasiev V.V., Sofronov G.A., Vekicova V.D. Clinical experience with aminostigmine in anticholinergic toxicity. Antidotes to highly toxic chemical substances. Workshop. ВТЕР, DHHS, IT (June–July 1) SPB, 2004, p. 12–13.
7. ААРСС. Американская Ассоциация Токсикологических Центров, отчет за 2015 год. Axelrod J. «Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds». Science 134 (3475): 343. doi:10.1126/science.134.3475.343. PMID 13685339.
8. Brent J (Ed) Critical Care Toxicology; Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier-Mosby, Inc., Philadelphia, 2005, 1690 p.
9. Goldfrank L., Designer drugs: a prototype of pharmacological advances, illicit misadventures and health disasters. Proc. World Conf. of Health Emergencies and Technological Disasters. Rome, 1992, p. 47–49.
10. Misner D., Sullivan J., Neurosci J, 19, 6795–6805 (1999).
11. Strassman, Rick J. (2001). DMT: The Spirit Molecule. A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Dank Experiences. Rochester, Vt: Park Street. ISBN 978-0-89281-927-0. («Chapter summaries». Retrieved 27 February 2012).
12. Fernandez-Ruiz J., Munoz R., Romero, et al. Biochem. Pharmacol., 1997; 53: 1919–1927.
13. Kearn C.S., Hillard C.J. International Cannabinoid Research Society. Symposium on the Cannabinoids, Burlington, p. 44 (1999).
14. Афанасьев В.В., «Патогенез, клиника, диагностика, лечение острых отравлений лекарственными средствами с позиций медикаторного действия ядов», 14.00.25.— Дисс. докт.— ВМедА,— СПб.,— 1994,— 392 стр.

### Сведения об авторах

**Афанасьев В.В.** — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФМИЦ имени В.А. Алмазова. E-mail: sobaka\_liza@mail.ru

**Баранцевич Евгений Робертович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова, руководитель отдела ангионеврологии ФМИЦ имени В.А. Алмазова. E-mail: professorsorb@mail.ru

**Пугачева Е.Л.** — к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова. E-mail: fiakinsky@mail.ru

## Динамика когнитивного и социального функционирования пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии антидементивными препаратами: результаты наблюдательного исследования

Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.

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

**Резюме.** Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности препарата нооджерон у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, и соотнесение полученных данных с результатами клинических исследований мемантина. 24-недельное открытое постмаркетинговое исследование было проведено в отделении гериатрической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Выборку составили 44 амбулаторных пациента с диагностированной болезнью Альцгеймера, имевшие от 10 до 19 баллов по шкале MMSE на момент включения. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность препарата в отношении замедления прогрессирования болезни Альцгеймера и отсутствие достоверного ухудшения повседневного функционирования и утяжеления поведенческих симптомов в течение периода наблюдения, сопоставимые с результатами клинических исследований мемантина.

**Ключевые слова:** деменция, болезнь Альцгеймера, мемантин, нооджерон, когнитивные функции.

### The dynamics of the cognitive and social functioning of patients with Alzheimer's disease on therapy with antidementiv drugs: the results of observational study

Zalutskaya N.M., Beltceva I.A., Neznanov N.G.

**Summary.** The objective of this study was to evaluate the efficacy of the noojerone in patients with moderate Alzheimer disease and to compare obtained data with results of clinical trials of memantine. This was a 24-week open — label post-marketing clinical trial conducted in Department of Geriatric Psychiatry St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Participants were 44 outpatients with moderate AD and Mini-Mental State Examination scores of 10-19 at start — point. This study have demonstrated efficacy in modifying course of AD and no significant deterioration activities of daily living and frequency and severity of behavioral symptoms, comparable with the results of memantine clinical trials.

**Key words:** dementia, Alzheimer disease, noojerone, memantine

**Б**лезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим когнитивным дефицитом, нарушением повседневного функционирования с социально — психологической дезадаптацией, а также психотическими симптомами и нарушениями поведения. Препараты базисной терапии, направленной на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и обеспечивающей длительную стабилизацию или замедление клинического прогрессирования патологического процесса, представлены в настоящее время двумя фармакологическими группами — ингибиторами холинэстераз (донепезил, ривастигмин, ипидакрин, галантамин) и блокаторами NMDA-рецепторов. Последняя группа содержит всего одно действующее вещество — мемантина гидрохлорид. Первоначально зарегистрированный как препарат для лечения умеренной и тяжелой деменции при болезни Альцгеймера, мемантин в настоящее время доступен более чем в 40 странах мира, и показания к его применению постепенно расширяются [21]. Параллельно с этим процессом увеличивается количество фармакологических компаний, выпускаю-

щих препарат под различными торговыми названиями. Все генерические лекарственные средства проходят процедуру подтверждения биоэквивалентности, тем не менее, дополнительное изучение клинических эффектов определенного препарата целесообразно для успешного и уверенного применения в повседневной врачебной практике.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и переносимости препарата нооджерон и соотнесение полученных данных с результатами клинических исследований мемантина.

#### Дизайн исследования

Нами проведено 24-недельное открытое постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости препарата нооджерон (мемантин) у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга.

В исследование посредством сплошного набора было включено 44 амбулаторных пациента, обра-

Диаграмма 1. Распределение пациентов по диагнозам в соответствии с критериями МКБ-10

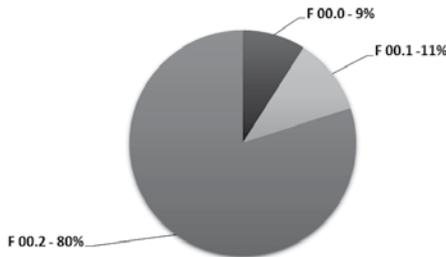


Диаграмма 2. Предшествующая терапия

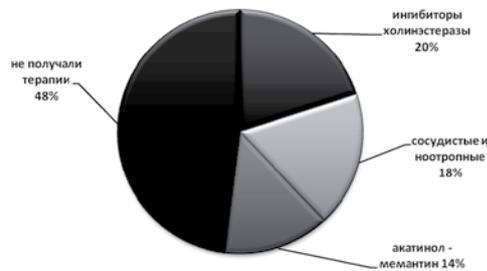
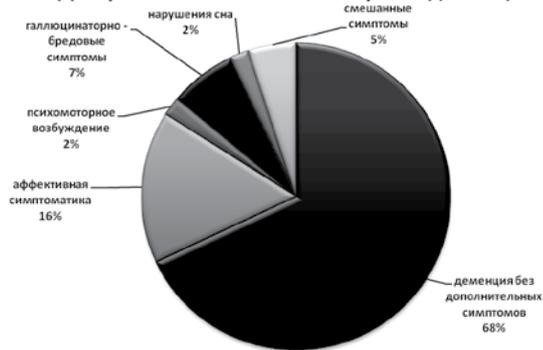


Диаграмма 3. Клиническая картина деменции



тившихся в отделение гериатрической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, соответствовавших диагностическим критериям МКБ-10 для деменции при болезни Альцгеймера, диагноз был подтвержден наличием нейровизуализационных признаков болезни Альцгеймера по данным МРТ или компьютерной томографии головного мозга. Другими критериями включения в данное исследование являлись наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; наличие у пациента лица, способного предоставить объективную информацию, и его согласие на уча-

стие в исследовании; оценка по шкале Mini Mental State Examination (MMSE) [8] не менее 10 и не более 19 баллов, оценка по шкале Хачински не более 4 баллов на момент включения в исследование. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, онкопатологии, выраженного сенсорного и моторного дефицита, затрудняющего объективную оценку интеллектуально — мнестических функций, выявление других клинически значимых неврологических или психических расстройств за исключением дисциркуляторной энцефалопатии 1-2 ст., одновременный прием других антидементных препаратов. Прием сопутствующей терапии, в том числе психотропных препаратов, допускался при наличии показаний в стабильной дозе на всем протяжении исследования.

Все пациенты после предварительного обследования и проверки на соответствие критериям включения и исключения и подписания информированного согласия начали принимать нооджерон 10 мг по рекомендованной производителем схеме, начиная с 5 мг с повышением дозировки ежедневно в течение 4 недель до 20 мг/сут в два приема утром и днем. После достижения дозировки 20 мг пациенты продолжали принимать препарат в стабильной дозе на протяжении еще 20 недель. Таким образом, период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которых оценка когнитивных функций, повседневного функционирования и наличия/отсутствия некогнитивных симптомов заболевания производилась 5 раз — до начала терапии нооджероном и через каждые полтора месяца, для чего пациенты приезжали в центр в сопровождении лица, предоставляющего информацию. На каждом визите осуществлялся контроль безопасности, выполнялась ЭКГ, лабораторные исследования, фиксировались нежелательные явления. Из 44 пациентов, начавших прием препарата в рамках исследовательской программы, все пять запланированных визитов посетил 31 человек. 13 пациентов отказались от участия в исследовании досрочно по различным причинам личного характера, а именно, в связи с переменой места жительства, изменением семейной ситуации, отсутствием возможности посещать отделение.

Оценка динамики показателей интеллектуально — мнестического функционирования проводилась при помощи шкал Mini Mental State Examination (MMSE), шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера — Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-Cog) [19], оценка повседневной активности больных проводилась при помощи шкалы Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) [9], выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась с использованием шкалы Neuropsychiatric Inventory (NPI) [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 20.0, использовались методы непараме-

трической статистики, критерий Вилкоксона для связанных групп. В случае пропущенных данных использовался как LOCF анализ, так и анализ наблюдаемых случаев, однако результаты, полученные двумя различными способами, оказались сходными, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа наблюдаемых значений.

### Характеристика выборки

Всего в исследование было включено 44 пациента (5 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 56 до 90 лет, удовлетворяющих вышеуказанным критериям. Средний возраст участников исследования составил 72,5 года +/- 7,96 лет, 66% из них проживали в семье, 32% самостоятельно и регулярно навещались родственниками, проводившими с пациентами достаточно времени для предоставления объективной информации. 1 пациент проживал в социальном государственном учреждении общего типа и посещал отделение в сопровождении друга. По уровню образования пациенты распределились следующим образом: 43% имели высшее, 30% среднее специальное и 27% среднее образование.

Состояние всех включенных в исследование пациентов было расценено как «болезнь Альцгеймера», при этом 4 пациента (9%) страдали болезнью Альцгеймера с ранним началом (F00.0 МКБ-10, 1994 [1]), 5 (11%) — болезнью Альцгеймера с поздним началом (F00.1 МКБ-10, 1994), у 35 больных (80%) помимо характерных для первично атрофического процесса нейровизуализационных признаков были выявлены множественные очаги лейкоареоза, что позволяло расценить их состояние в рамках смешанной (атипичной) болезни Альцгеймера (F00.2 МКБ-10, 1994), распределение пациентов по диагностическим подгруппам представлено на диагр. 1. Диагнозы были установлены согласно диагностическим указаниям МКБ-10 и критериям Американского национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Ассоциации болезни Альцгеймера (NINCDS-ADRDA) [12].

Оценка анамнестических данных показала, что 47,7% обследованных пациентов ранее не получали регулярной терапии деменции, 20,5% прежде принимали препараты группы ингибиторов холинэстераз, однако были вынуждены отказаться от нее из-за развития побочных эффектов, 18,2% получали курсовую сосудистую и ноотропную терапию, 13,6% уже имели опыт применения акатинола мемантина, большинство из них (5 пациентов) прервали лечение ввиду финансовых трудностей (диагр. 2).

Анализ данных о наследственной отягощенности по психическим заболеваниям показал, что 75% пациентов, включенных в исследование, не имели указаний на психопатологически отягощенную наследственность, у 16% наследственность была отягощена наличием различных вариантов

деменции у близких родственников, у 9% — другими психическими расстройствами.

В ходе изучения клинической картины заболевания на момент включения в исследование было обнаружено, что у 29 (66%) состояние определялось синдромом деменции без дополнительных симптомов, у 12 пациентов наряду с когнитивным снижением обнаруживались аффективные нарушения в виде симптомов субдепрессии, тревоги, эмоциональной неустойчивости и лабильности, у 5 человек обнаруживались галлюцинационно — бредовые феномены, у 2 имели место эпизоды спутанности сознания и психомоторного возбуждения (диагр. 3).

По степени тяжести деменции включенные пациенты распределились следующим образом: у 48% (21 пациента) наблюдалась умеренно выраженная деменция (средний балл по шкале MMSE на этапе включения 18,1+/-1,09), у 52% (23 пациентов) умеренно — тяжелая деменция (средний балл MMSE 13,4+/-1,64). Средний балл MMSE на визите отбора для всей выборки составил 15,6+/-2,75 баллов.

У большинства включенных в исследование пациентов (40 человек) имела место сопутствующая соматическая патология в стадии компенсации, наиболее частыми вариантами которой были гипертоническая болезнь, ИБС, постоянная форма мерцательной аритмии, глаукома, катаракта, бронхиальная астма, хронический бронхит, сахарный диабет 2 типа, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, холецистит, хронический пиелонефрит, дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, аутоиммунный тиреоидит.

Что касается сопутствующей медикаментозной терапии, то 10 пациентов (23%) на момент включения в исследование не получали никаких лекарственных средств, 9 (20%) регулярно принимали в качестве поддерживающего лечения психотропные препараты (нейролептики и антидепрессанты), 18 человек постоянно принимали гипотензивные средства. 7 пациентов (16%) получали сочетанную терапию, включающую четыре препарата и более.

### Результаты

В ходе проведенной статистической обработки полученных нами результатов было установлено, что показатели тестов MMSE, ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI в ходе терапии нооджероном претерпели изменения значений, динамика которых представлена в сводной таблице 1 (\*  $p < 0,05$ ).

Динамика показателей когнитивного функционирования (шкалы MMSE и ADAS-Cog)

На фоне терапии через 6 недель отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по шкалам MMSE и ADAS-Cog (диагр. 4 и 5, \* $p < 0,05$ ). Через 12 недель наблюдения, согласно показателям обеих шкал, наблюдалось статистически не значимое ухудшение (как по сравнению

Таблица 1. Динамика показателей на фоне лечения

	MMSE	ADAS-Cog	ADCS-ADL	NPI
начало лечения	15,8±3,2	34,9±10,0	48,9±11,6	15,9±12,0
6 недель	17,1±4,8*	31,6±10,8*	47,2±11,3	14,8±13,6
12 недель	16,6±4,6	33,6±11,4	48,9±10,5	13,1±11,9
18 недель	17,0±4,5	32,8±10,3*	46,2±13,3	13±9,8
24 недели	17,7±5,4*	33,1±9,9	48,7±14,0	12,7±11,8

с оценками до начала лечения, так и с результатами обследования через 6 недель), а в дальнейшем — тенденция к увеличению среднего балла. Достоверным оказалось улучшение когнитивных функций по шкале MMSE через 24 недели приема препарата, по шкале ADAS-Cog — через 18 недель лечения, на 24 неделе данный показатель претерпел некоторую отрицательную динамику, таким образом, когнитивное функционирование пациентов, оцененное при помощи методики ADAS-Cog, к 24 неделе терапии достоверно не ухудшилось по сравнению с показателями на момент включения.

При анализе отдельных субшкал ADAS-Cog было выявлено статистически значимое улучшение немедленного воспроизведения, восприятия речи и выполнения указаний, ориентировки и запоминания инструкций через 24 недели терапии по сравнению с показателями на момент включения. Показатели остальных субшкал продемонстрировали разнонаправленную динамику в пределах выборки, что не позволило выявить статистически значимых закономерностей.

Динамика выраженности поведенческих и психотических симптомов (шкала NPI)

На протяжении всего периода наблюдения была отмечена устойчивая тенденция к уменьшению выраженности и частоты поведенческих и психотических симптомов — снижение среднего балла шкалы NPI, составившего 15,9 +/- 12,0 до начала лечения и 12,7 +/- 11,8 через 24 недели, однако данные показатели достоверно различались лишь при  $p=0,1$  (диагр. 6)

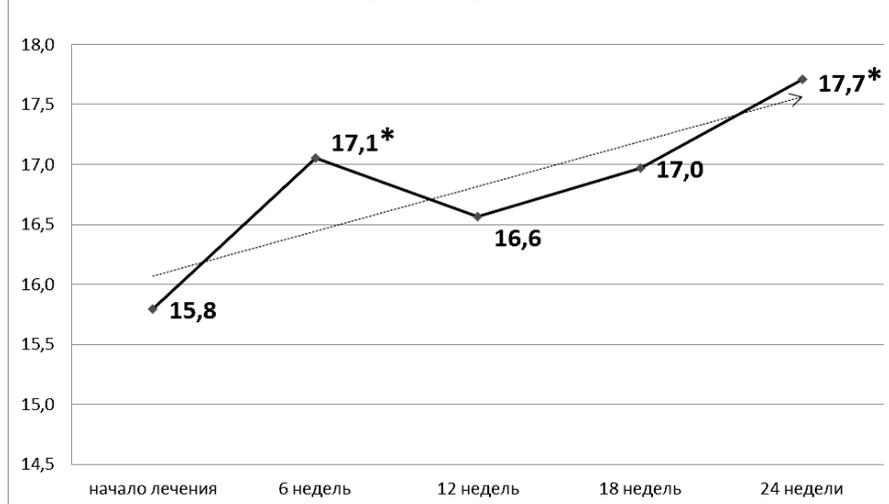
Динамика показателей повседневного функционирования (шкала ADCS-ADL)

Как следует из представленных на диаграмме данных, средний балл по шкале ADCS-ADL не имел достоверных различий за весь период наблюдения, что свидетельствует об отсутствии снижения способности к самообслуживанию и повседневной активности пациентов.

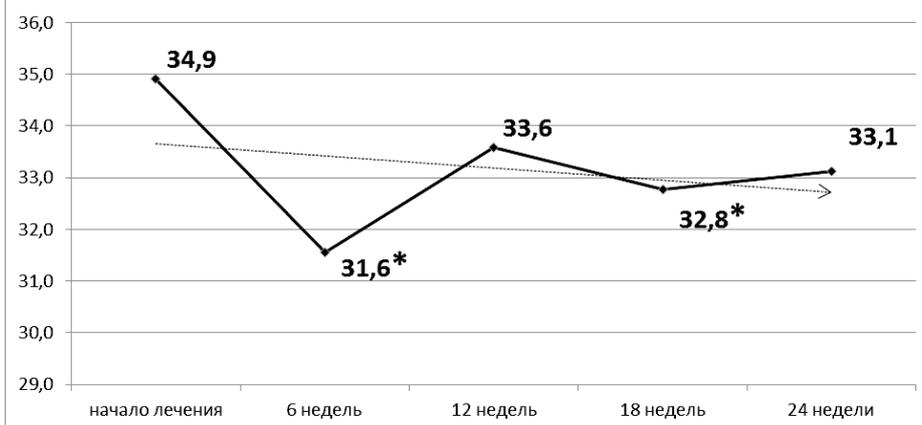
#### Переносимость и безопасность

Нежелательные явления, связанные с приемом нооджерона, были выявлены у двух пациентов и состояли в умеренно выраженных, самостоятельно купировавшихся диспептических симптомах в

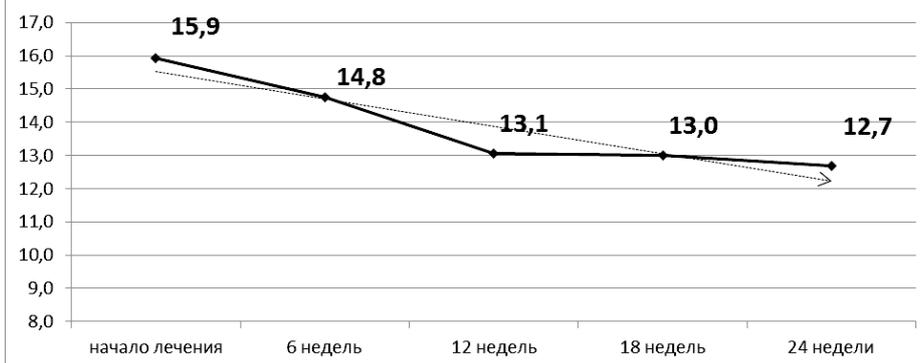
Диаграмма 4. Динамика среднего показателя по шкале MMSE



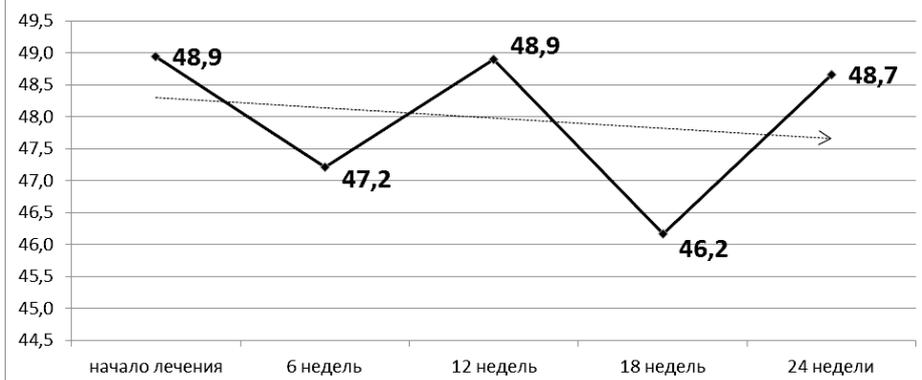
**Диаграмма 5. Динамика среднего показателя по шкале ADAS-Cog**



**Диаграмма 6. Динамика выраженности поведенческих и психотических нарушений (шкала NPI)**



**Диаграмма 7. Динамика показателей повседневного функционирования (шкала ADCS-ADL)**



первые три дня приема лекарства в одном случае, и головной болью в затылочной области на фоне приема 20 мг нооджерона в другом, что привело к снижению дозировки до 15 мг на несколько дней, при повторном повышении дозы до 2 таблеток в сутки головные боли не возобновились. За время наблюдения ни один из испытуемых не был исключен из программы в связи с развитием выраженных побочных эффектов либо непереносимости препарата.

### Обсуждение

В целом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность терапии нооджероном у пациентов, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга. Данный препарат хорошо переносился пациентами, несмотря на пожилой возраст и высокую распространенность в выборке сопутствующих соматических заболеваний. В ходе исследования ни один из пациентов не был исключен из программы по причине развития побочных эффектов и не отказался принимать препарат. Частота развития нежелательных явлений, связанных с приемом нооджерона, (4,5% выборки) оказалась несколько ниже, чем в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных Tariot at al., 2004 [21] и Cosman at al., 2007 [5], у пациентов нашей выборки не встречались такие феномены, как сомноленция и спутанность сознания, описанные Tariot at al. (2004) и Cosman K.M. at al., (2007) как встречающиеся чаще в группе пациентов, принимавших мемантин, чем принимавших плацебо, что, вероятно, связано с меньшими размерами нашей выборки.

Результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований мемантина [13,16,17,21] неоднократно демонстрировали улучшение когнитивного функционирования в начале лечения и обратную динамику после 12-18 недели терапии, причем в исследованиях, включавших более тяжелых пациентов [18,21], когнитивное снижение по сравнению с предшествующим этапом наблюдалось ближе к 12 неделе терапии, а у пациентов с относительно более легкими деменциями ближе к 18 неделе. Проведенное нами исследование демонстрирует схожую тенденцию по данным шкалы ADAS-Cog: интеллектуально-мнестическое функционирование пациентов на 18 неделе терапии было достоверно лучше по сравнению с исходным уровнем с некоторой отрицательной динамикой к 24 неделе. В то же время, динамика показателей по шкале MMSE указывает на клинически значимое улучшение после 24 недель терапии по сравнению с исходным уровнем, что может быть связано с различной чувствительностью данных методик по отношению к определенным когнитивным доменам. На более ранних сроках лечения шкалы ADAS-Cog и MMSE демонстрируют сходные тенденции: достоверную положительную динамику через шесть недель

приема нооджерона и относительное ухудшение состояния к двенадцатой неделе, хотя исследуемые показатели и не достигали исходного уровня. Подобного рода динамика была обнаружена и в обследованных Peskind ER [16] и Bakchine S. [4] выборках, продемонстрировавших снижение темпа улучшения когнитивных функций после 4-8 недели терапии мемантином.

Как и лица, включенные в исследование Mesocci P. at al. [14], обследованные нами пациенты при приеме нооджерона продемонстрировали достоверное улучшение кратковременной вербальной памяти, способности к ориентированию, идеаторного праксиса и речи, исследованных посредством ADAS-Cog, что, в целом, свидетельствует о воспроизводимости полученных нами результатов и подтверждает достоверность полученных данных.

Что касается показателей повседневного функционирования, выраженности психотических симптомов и нарушений поведения по шкалам ADCS-ADL и NPI, то нами не установлено статистически значимых различий показателей данных шкал между первым и последним визитом, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования некогнитивных симптомов заболевания у обследованных нами больных. Полученные нами данные согласуются с результатами Rossom R. at al. [20] и Cosman at al. [5], которые также не выявили достоверных отличий по данным шкалам на фоне лечения мемантином. Следует отметить, что в более ранних исследованиях оригинального препарата (1988-1992) было продемонстрировано улучшение повседневного функционирования, однако данные программы являлись краткосрочными и включали меньшее количество пациентов [2,7,11]. Вместе с тем, S. Gauthier at al. [10] указывает на достоверно меньшую выраженность психотических симптомов и нарушений поведения в группе пациентов, получавших мемантин, по сравнению с группой плацебо, однако не описывает динамику интегрального показателя NPI в группе активной терапии по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило безопасность и эффективность препарата нооджерон у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга. Полученные нами данные, отражающие динамику показателей состояния пациентов, в целом, сравнимы с результатами крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных с целью изучения эффективности и переносимости действующего вещества — мемантина гидрохлорида, что может свидетельствовать о сходной эффективности и переносимости препарата нооджерон с исследовавшимися в них лекарственными средствами.

## Литература

1. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Перевод на русский язык под редакцией: Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Всемирная организация здравоохранения. Санкт-Петербург, «Адис». — 1994. — С.46.
2. Ambrozi L., Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine—results of a phase II double-blind study. — *Pharmacopsychiatry*. — 1988. — Vol.21. — P144-146.
3. Bakchine S., Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2007. — Vol.11. — P471-479. Epub 2007/07/28. PMID: 17656827
4. Bakchine S., Pascual-Gangnant L., Loft H. 2005. Results of a randomised, placebo-controlled 6-month study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in Europe. 9th Congress of the European Federation of the Neurological Societies, (EFNS). -Athens, Greece.
5. Cosman K., Boyle L.L., Porsteinsson A.P. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. — *Expert Opin. Pharmacother*. 2007. — Vol.8. — P.203-214.
6. Cummings J., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory; comprehensive assessment of psychopathology in dementia. — *Neurology*. — 1994. — Vol.44. — P.2308-2314.
7. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung*. — 1991. — Vol.41. — P.773-780.
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. — *Journal of Psychiatric Research*. — 1975. — Vol.12. — P.189-198.
9. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. — *J Int Neuropsychol Soc*. — 2005. — Vol.11. — P.446-453.
10. Gauthier S., Wirth Y., Möbius H. J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI), data of two randomised, controlled studies. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2005. — Vol.20. — P. 459-464.
11. Görtelmeyer R., Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. — *Arzneimittelforschung*. — 1992. — Vol.42. — P.904-913.
12. Guy M., McKhann et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. — *Alzheimer's & Dementia*. — 2011. — Vol.7. — P.263-269.
13. Howard R., McShane R., Lindesay J., Ritchie C., Baldwin A., Barber R. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(10): 893-903. Epub 2012/03/09. doi: 10.1056/NEJMoa1106668PMID:22397651.
14. Mecocci P., Bladström A., Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-Cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2009. — Vol.24. — P.532-538.
15. Nakamura Y., Homma A., Kitamura S., Yoshimura I. Phase III study of memantine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2011. — Vol.22. — P.464-473.
16. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. — *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2006. — Vol.14. — P.704-715.
17. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S, Mobius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(14):1333-41. Epub 2003/04/04. doi:10.1056/NEJMoa013128PMID:12672860
18. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F, Ferris S, Mobius H.J. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. *ARCH NEUROLOGY*. — 2006. — Vol.63. — P.49-54.
19. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. — *N Engl J Med*. — 1984. — Vol.384. — P.1333- 1341.
20. Rossom R., Adityanjee, Dysken M. Efficacy and Tolerability of Memantine in the Treatment of Dementia. — *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. — 2004. — Vol.2, №4. — P.303-312.
21. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil A Randomized Controlled Trial. — *JAMA*. — 2004. — Vol 291. — P.317-324.
22. Tampi Rajesh R., van Dyck Christopher H. Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2007. — Vol.3. — P.245-258.
23. Wang T., Huang Q., Reiman E.M., Chen K., Li X., Li G. et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2013. — Vol.33. — P.636-642. Epub 2013/08/21. doi: 10.1097 /JCP.0b013e31829a876a PMID:23948786.

*Сведения об авторах*

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

**Бельцева Юлия Андреевна** — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltsevaju@gmail.com

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

## Пятеро ученых награждены специальной премией Prix Galien Russia

Награждение состоялось во Всемирный день борьбы со СПИДом.  
Среди награжденных — д.м.н., профессор Евгений Крупицкий



В 2016-ом году церемония вручения премии Prix Galien совпала с Всемирным днем борьбы со СПИДом, и присуждена была премия исследованию, в котором принимали участие российские и американские ученые — Е.М. Крупицкий (СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева), Э.Э. Звартау (1-й СПбГМУ им. И.П. Павлова), Д.А. Лиюзнов (1-й СПбГМУ им. И.П. Павлова), G. Woody (University of Pennsylvania) и J. Samet (Boston University). Проект был посвящен коморбидности СПИДа и химических зависимостей, а также комплексной терапии этих заболеваний. «Мы надеемся, что специальная премия от Комитета Prix Galien повлияет на то, чтобы эта уникальная научно-исследовательская программа и ее результаты стали известными среди медицинского и научного сообщества в России и во всем мире. Мы считаем, что в этот день очень важно было выделить именно эти исследования, т.к. они могут сыграть огромную роль в будущем при лечении зависимостей», — сказал Фредерик Бушесеш, Генеральный секретарь Prix Galien Russia, во время церемонии вручения.

Премия Prix Galien учредил в 1970 году французский фармацевт Ролан Мель (Roland Mehl) для

популяризации выдающихся достижений в фармакологических исследованиях. До возникновения Prix Galien этой сфере исследований не уделялось должного внимания. Для выбора победителей было собрано Жюри, куда вошли исследователи, токсикологи, фармацевты и фармакологи. Каждый год Prix Galien приносила заслуженное признание наиболее важным лекарствам, вышедшим на фармацевтический рынок, а также лучшим достижениям исследователей-фармацевтов. С момента своего появления премия Prix Galien стала событием, важность которого признают все, кому интересны фармацевтические исследования, включая государственные ведомства, учёных, фармацевтические компании и отраслевую прессу.

По той же причине Prix Galien считается аналогом Нобелевской премии в фармацевтике и высочайшей наградой в области фармацевтических исследований. Международная премия Prix Galien присуждается за выдающиеся достижения в разработке инновационных лекарств и методов лечения, улучшающих здоровье людей во всем мире. Церемония вручения премии Prix Galien прошла в Москве в декабре 2016г. при участии выдающегося жюри, куда вошли известные российские и

международные специалисты в области фармацевтических исследований.

Статус Prix Galien во Франции способствовал появлению аналогичных событий в других странах. Первыми после Франции свою собственную премию Galien создали Бельгия и Люксембург (1982), затем Германия (1984) и Нидерланды (1985), Великобритания (1988), Италия (1989), Испания (1990), Португалия (1992), Кроме того, в 1990г. в Париже была создана европейская версия Prix Galien для победителей национальных наград Galien двух предшествующих лет. Церемонии вручения этих наград прошли в Брюсселе в 1992 г. и в Берлине в 1994 г. После того, как своя версия награды появилась в Канаде, её европейская версия получила статус международной в 1996г. в Лондоне. 30-я церемония французской премии Prix Galien и 5-ая церемония международной премии Prix Galien прошли в ЮНЕСКО 10 февраля 1999 г. По этому случаю было создано почётное жюри, куда вошли четыре нобелевских лауреата. Церемония вручения между-

народной Prix Galien в 2000 г. прошла в Монреале, в 2002 г. — в Мадриде, в 2004 г. — в Лиссабоне, в 2006 г. — в Цюрихе. Юбилейная 10-я церемония вручения международной премии Prix Galien прошла в Берлине в октябре 2008 г. Международная церемония Prix Galien 2010 г. прошла в Нью-Йорке. Международная церемония Prix Galien 2012 г. прошла в Лионе (Франция). Первые медали Prix Galien Russia были вручены в рамках торжественной церемонии в Москве 24 октября 2013. Международная премия Prix Galien — это признание технологических и научно-исследовательских достижений, необходимых для разработки инновационных лекарственных препаратов, и, будучи высочайшей наградой в области фармацевтических исследований и разработок, считается эквивалентом Нобелевской премии в биофармацевтике.

<http://prixgalienrussia.com/en/komitet-prix-galien-russia-nagradit-spetsialnoy-premiey-5-uchenyih-vo-vsemirnyiy-denborbyi-so-spodom/>

## Памяти товарища. Год спустя



25 декабря 2016 года исполнилось бы 90 лет со дня рождения доктора наук, профессора Рэма Андреевича Харитоновича Харитоновича.

В 1943 году, прервав обучение в средней школе, Рэм Андреевич Харитонов в 17 лет ушел на фронт. Службу проходил на восточном фронте, в Хинганском погранотряде, демобилизовался в 1946 году. Награжден 8 медалями, среди которых «За победу над Германией», «За победу над Японией», орден Великой Отечественной войны II степени.

Вернувшись домой после войны вновь восстановился в средней школе и закончив ее, поступил в 1 Ленинградский медицинский институт им. И.П. Павлова. Обучаясь в медицинском институте, он проявил интерес к науке: именно в этот период им разработана методика экспериментального исследования мышечно-суставной чувствительности и осязания.

В НИПНИ им. Бехтерева Рэм Андреевич трудился 47 лет (1957-2004гг): придя в 1957 году после окончания клинической ординатуры, начал трудовую деятельность в должности младшего научного сотрудника под руководством Григория Борисовича (Боруховича) Абрамовича, ведущего ученого в области детской эпилептологии. Основное направление научных работ сотрудников отделения, начиная с 1953 года, связано с изучением проблем детской эпилепсии. Особое внимание уделялось комплексному клиническому, психологическому и электроэнцефалографическому изучению форм эпилепсии у детей в статике и динамике, возможностям противоэпилептической терапии, роли и месту эпилептических психозов в структуре эпилепсии и других психических расстройств.

В 1962 году ему была присвоена ученая степень кандидата наук, в 1966 г. — ученое звание старшего научного сотрудника. В 1970 году Рэм Андреевич назначен руководителем детского отделения института, в этом же году он защитил докторскую диссертацию «Фокальная корковая эпилепсия у детей и подростков», а в 1972 году ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук и в 1979 году — звание профессора. Будучи учеником Г.Б. Абрамовича, Харитонов достойно продолжил традиции его школы. Под его руководством впервые в стране было применено лечение холинолитиками детей, больных психозами, предложен и применен им в практике ряд методов психотерапевтического и психокоррекционного воздействия на детей, больных эпилепсией.

В 1973 году была разработана оригинальная методика телеметрической регистрации ЭЭГ, авторами которой были профессор Рэм Андреевич Харитонов и М.Л. Нечаев. В течение многих лет этот метод успешно используется у детей для дифференциальной диагностики эпилепсии и определения суммарной длительности пароксизмов, что отмечено в монографии Владзимирского А.В. «Телемедицина: Curatio Sine Tempora et Distantia» (Aegistas. — 2016. — С. 155).

Под руководством Р.А. Харитонина защищено более 15 кандидатских и 3 докторские диссертации, он является автором более 100 научных работ, известной монографии «Эпилептические психозы у детей и подростков». В отделении под его руководством лечились дети со всех концов нашей необъятной родины — это был всесоюзный, а затем всероссийский противоэпилептический центр, где все пациенты получали стойкий клинический результат.

Отзывчивый, добрый, Рэм Андреевич всегда знал ответ на любой вопрос. Его знания в любой области были энциклопедическими. С детьми он находил общий язык даже тогда, когда казалось невозможным повлиять на ребенка, привлечь его внимание, он знал каждого пациента по имени, а также что и в какой дозе он получает.

Многие его ученики трудятся психиатрами, эпилептологами, продолжая традиции школы Г.Б. Абрамовича и Р.А. Харитонина.

**Услуги по статистической обработке  
биомедицинских данных  
предлагает отделение научно-медицинской информации  
Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического  
института им. В.М. Бехтерева**

• **Подготовка исследования**

- ✓ Разработка дизайна и структуры базы данных исследования
- ✓ Подбор конечных точек исследования, участие в обосновании основной гипотезы исследования
- ✓ Расчет минимального размера выборок
- ✓ Подбор методов статистической обработки (варианты дисперсионного анализа, регрессионный анализ, обобщенные линейные модели, непараметрические критерии, анализ номинальных признаков, анализ данных типа времени жизни, корреляционный анализ, дискриминантный анализ и т.д.)
- ✓ Написание статистической части протокола исследования
- ✓ Разработка плана статистического анализа

• **Статистическое сопровождение исследования**

- ✓ Анализ состоятельности собираемых данных: поиск возможных ошибок и подозрительных данных
- ✓ Статистический анализ данных исследования
- ✓ Участие в формировании популяций для статистического анализа
- ✓ Представление данных при помощи методов описательной статистики (таблицы, графики) в соответствии с планом статистического анализа
- ✓ Анализ данных в соответствии с планом статистического анализа
- ✓ Интерпретация результатов анализа данных

• **Консультации по управлению данными и статистической обработке данных исследования**

- ✓ Структура базы данных
- ✓ Выбор программного обеспечения
- ✓ Помощь в планировании исследования: расчет размера выборок для различных вариантов статистических гипотез с обоснованием выбора метода расчета выборки и формул для необходимого расчета
- ✓ Помощь в выборе методов статистического анализа
- ✓ Проверка результатов статистического анализа данных исследования

**Контакты:**

Руководитель отделения *Александров Сергей Николаевич*  
Главный специалист *Гусельникова Нонна Владимировна*  
Телефон +7 812 67002 22, доб. 6268  
E-mail: *onmi@bekhterev.ru*

---

---

## **ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА**

на научно-практический рецензируемый журнал

### **«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»**

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.  
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

**70232** (полугодовая подписка)

**Уважаемые коллеги!**

**Предлагаем Вашему вниманию**

**ВЫЕЗДНЫЕ ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ!**

Начиная с 2001 г. Института им. В.М. Бехтерева проводит выездные программы в различных регионах РФ и ближнего зарубежья. За это время подготовлено более 2000 студентов. Выпускники нашего института имеют высокий неформальный статус при приеме на работу в лечебные учреждения, так как все программы ориентированы на формирование необходимых профессиональных навыков и знаний. Преподавательский состав нашего института насчитывает около полусотни докторов наук, столько же кандидатов наук. Все преподаватели являются практикующими специалистами. К составлению каждого цикла мы подходим ответственно и индивидуально, исходя из запросов и интересов клиента, специфики группы обучающихся, поэтому каждый цикл можно считать эксклюзивным.

Отдел региональных программ Института им. В.М. Бехтерева проводит обучение по следующим специальностям: «психотерапия», «медицинская (клиническая) психология», «психиатрия» «психиатрия-наркология», «неврология»

В 2016–2017 гг. запланированы и проводятся выездные образовательные программы в следующих городах: Краснодар, Новосибирск, Иркутск, Улан-Удэ, Чита, Ростов-на-Дону, Казань, Нижний Новгород, Архангельск, Калининград, Москва, Тольятти.

Всю интересующую Вас информацию по срокам циклов, порядке поступления, и другим вопросам, вы можете узнать, **позвонив куратору в Вашем регионе.**

- г. Краснодар:** Марина Геннадьевна Добрякова +7 (918) 322-32-44, +7 (961) 855-53-56, marinadobryakova@mail.ru
- г. Новосибирск:** Татьяна Петровна Пушкина, Анна Викторовна Пушкина +7 (905) 958-81-32, +7 (952) 933-52-28 pushkina.nsk@gmail.com, anna.pushkina.nsk@gmail.com
- г. Улан-Удэ:** Лариса Баировна Сансанова +7 (3012) 41-90-13, +7 (924) 655-28-82, sansanova\_laris@mail.ru
- г. Иркутск:** Ольга Михайловна Шеметова + 7 (908) 651-76-47, +7 (914) 936-13-89 omshemetova@mail.ru
- г. Чита:** Антонина Валерьевна Говорущкина + 7(914) 523-06-20, govorushkina.antonina@mail.ru
- г. Казань, Нижний Новгород** Феликс Робертович Банщикова +7 (910) 145-70-12, frobans@gmail.com
- г. Ростов-на-Дону:** Игорь Николаевич Хмарук, Сергей Владимирович Задорожный +7 (961) 318-68-68 info@neurolex.ru, ihmaruk@mail.ru
- г. Архангельск:** Игорь Александрович Пушкин, + 7 (921) 243-34-40, + 7 (911) 597-51-56 igor-pushkin@yandex.ru
- г. Тольятти:** Музалева Марина Викторовна, + 7 (917) 962-09-16, +7 (917) 124-34-75 zeninamarina@yandex.ru

**Приглашаем к сотрудничеству!** Если Вы хотите стать представителем Института им. В.М. Бехтерева, организовывать высококлассное и интересное обучение для профессионалов напишите нам в Отдел региональных программ!

Если Вы руководитель и планируете повысить квалификацию сотрудников Вашего предприятия в Вашем городе, необходимо отправить предварительную заявку с указанием специальности, количества слушателей, предполагаемых сроков обучения на наш адрес e-mail: Rp.bekhterev@gmail.com или оставить заявку по телефону +7 (921) 897-80-48.

Руководитель отдела: **Ремесло Марина Борисовна**  
менеджер отдела: **Бабахина Анна Владимировна**  
Телефон: **+7 (921) 897-80-48, +7 (812) 670-02-63 (факс)**  
E-mail: **Rp.bekhterev@gmail.com**  
Сайт: **http://www.bekhterev.ru** раздел Выездное обучение

# НООДЖЕРОН

МЕМАНТИН

№30, №60 и №90



## Если трудно удержать мысль

РЕКЛАМА

### Мыслю, следовательно, существую\*

- Способствует улучшению когнитивных и психомоторных функций\*\*
- Способствует улучшению повседневной деятельности\*\*
- Снижение зависимости от ухаживающих лиц\*\*
- Обладает благоприятным профилем безопасности\*\*

\* Рене Декарт

\*\* Селезнева Н.Д., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2012 №4. с24-26

Для информирования специалистов Здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.



ООО «Тева», Россия, 115054,  
Москва, ул. Валуева, д. 35  
Тел.: +7 495 644-22-34,  
факс: +7 495 644-22-35/36  
[www.teva.ru](http://www.teva.ru)

TEVA

Нооджерон. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название препарата: Нооджерон. Международное непатентованное название: Мемантин. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой мемантина гидрохлорид 10 мг (эквивалентно 8,31 мг мемантина). Фармакотерапевтическая группа: Деменция средство лечения. Код АТХ: N06DX01. Показания к применению: Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая печеночная недостаточность; беременность; грудное вскармливание; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены). Способ применения и дозы: Внутрь, независимо от приема пищи. В течение первой недели суточная доза составляет 5 мг (утром). На второй неделе суточная доза составляет 10 мг (по 5 мг 2 раза в день). Во время третьей недели суточная доза — 15 мг (10 мг утром и 5 мг вечером). С четвертой недели суточная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза — 20 мг. Побочное действие: (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению): Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость, нарушение походки, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, психоз, повышенная возбудимость. Со стороны ЖКТ: запор, рвота, панкреатит, тошнота. Инфекции и инвазии: грибковые инфекции. Со стороны ССС: повышение АД, венозный тромбоз, тромбоз эмболия. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер ЛСР-000973/10. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

NJN-RU-00022-DOC-03042017