

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА DRD3 В РАЗВИТИИ ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

**С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко, Н.А. Бохан,
Е.Г. Боярко, А.В. Семке,
В.А. Сорокина, Н.В. Говорин, Д.Е. Абрамов**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
научно-исследовательский институт психического здоровья
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница,
Читинская государственная медицинская академия,
Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Томская клиническая психиатрическая больница,
Национальный исследовательский Томский государственный университет*

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [3, 26]. Больные шизофренией вынуждены принимать антипсихотическую терапию в течение длительного времени, зачастую в течение всей жизни. Кроме основного антипсихотического действия, нейролептики обладают спектром побочных эффектов, включая двигательные нарушения [4].

В России проблема побочных эффектов нейролептиков имеет повышенную социальную значимость в связи с тем, что около 70–80% больных шизофренией получают терапию традиционными нейролептиками, которые зачастую приводят к развитию двигательных расстройств. Экстрапирамидная симптоматика (в том числе поздняя, tardivная дискинезия – ТД) наблюдается у 20–30% пациентов, получающих традиционные нейролептики, характеризуется непроизвольными, повторяющимися, нерегулярными движениями вследствие поражения мышц рта, лица, конечностей и туловища [20, 21]. Двигательные побочные эффекты, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных расстройств, и приводят к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшают качество жизни пациента и являются причиной отказа пациентов от терапии [5, 29].

Показана важная роль генетических факторов в предрасположенности к развитию двигательных нарушений у многих пациентов [1, 2, 6, 7, 13, 14, 18, 23, 25, 30].

Дофаминергическая гипотеза патогенеза шизофрении объясняет психотические симптомы (частично) повышением дофаминергической нейротрансмиссии [12, 17]. Эта гипотеза основана на терапевтическом эффекте антипсихотических препаратов, являющихся антагонистами дофаминовых рецепторов [11]. Развитие tardivной дискинезии также связано с дисрегуляцией дофаминергической системы, в первую очередь, с долговременным нарушением чувствительности дофаминовых рецепторов [9, 16]. Эти данные свидетельствуют о том, что дофаминергическая дисрегуляция у больных шизофренией, с одной стороны, увеличивает вероятность возникновения позитивных психотических симптомов, а с другой стороны, развития симптомов дискинезии.

Результаты исследований генов дофаминергической системы в отношении патогенеза дискинезии недостаточны и часто противоречивы [15, 27]. Мета-анализ не позволяет сделать заключительный вывод о конкретных генетических вариантах, связанных с поздней дискинезией.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможной ассоциации между полиморфным вариантом rs7633291 дофаминового рецептора DRD3 и развитием различных клинических форм ТД.

Материалы и методы

Обследовано 431 больных шизофренией русской национальности Сибирского региона (269 муж. – 62,4% и 162 жен. – 37,6%), проходивших курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, отделениях Кемеровской областной клинической психиатрической больницы, Читинской областной клинической психиатрической больницы и Томской клинической психиатрической больницы и длительно получающих терапию антипсихотическими препаратами.

У всех обследуемых лиц было получено информированное согласие на проведение исследования в соответствии с этическими принципам ведения исследований человека, согласно протоколу, утвержденному комитетом по Биомедицинской этике ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН и в соответствии с Хельсинской декларацией.

Психопатологическая симптоматика описывалась, согласно руководству «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств» для МКБ-10. В группу обследуемых лиц были включены пациенты с диагнозами: параноидная шизофрения – F20.0, резидуальная шизофрения – F20.5 и простая шизофрения – F20.6. Возраст пациентов варьировал от 20 до 60 лет, средний возраст больных шизофренией составил $41,5 \pm 15,3$ лет. Средняя продолжительность заболевания к моменту исследования составила $16,4 \pm 13,5$ лет.

В качестве психотропной терапии пациенты получали препараты в виде монотерапии или их комбинаций: традиционные антипсихотики (галоперидол, хлорпротиксен и т.д.) и атипичные нейролептики (рисперидон, оланзапин, кветиапин). Антипсихотическая терапия была пересчитана в хлорпромазиновые эквиваленты [8]. Средняя антипсихотическая доза составила $717 \pm 770,3$ мг в хлорпромазиновом эквиваленте в день на момент осмотра.

Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне проводимой фармакотерапии оценивалась по стандартной международной шкале AIMS (оценка патологических непроизвольных движений). Баллы AIMS были трансформированы в бинарную форму (наличие или отсутствие дискинезии), согласно критерию N.R.Schooler and J.M.Kane's [24]. Баллы по шкалам 1–4 AIMS характеризуют орорациолингвальную дискинезию, баллы по шкалам 5–7 – дискинезию конечностей и туловища.

Контрольную группу составили 175 человек (101 муж. – 57,7% и 74 жен. – 42,3%) русской наци-

ональности Сибирского региона без психических расстройств и соматической патологии в стадии обострения.

ДНК выделяли из венозной крови с ЭДТА сорбентным методом с использованием набора фирмы «Медиген», согласно протоколу производителя. Генотипирование rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* по методу ПЦР в реальном времени проводили с помощью набора фирмы «Applied Biosystems» на приборе StepOne Plus («Applied Biosystems», USA).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием критериев χ^2 Пирсона и Крускала-Уоллиса с помощью пакета программ SPSS 17.0 for Windows. Соответствие распределения частот аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 .

Результаты

На первом этапе проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией при сравнении со здоровыми лицами контрольной группы. При генотипировании группы больных шизофренией по полиморфному варианту rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* были получены следующие частоты генотипов: AA – 76,1%, AC – 22,2%, CC – 1,7%, что соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,00$; $p=1$). В группе контроля частоты генотипов по полиморфному варианту rs7633291 составили: AA – 73,9%, AC – 23,9%, CC – 2,3%, что также соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,00$; $p=1$).

По данным проекта HarMap [28], частота A аллеля в европейской популяции составляет 0,77. Выявленная в настоящем исследовании частота A аллеля близка к частотам в различных европейских популяциях и в целом соответствует данным литературы. Распределение частот аллелей было следующим: A – 87,2% и 85,8%, C – 12,8% и 14,2% ($p=0,610$) в группе пациентов и в контрольной группе соответственно. Достоверных различий между группами больных шизофренией и здоровых доноров в отношении распределения частот генотипов ($\chi^2=0,294$, $p=0,863$) и аллелей ($\chi^2=0,27$, $p=0,610$) полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* выявлено не было.

Распределение генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией в зависимости от наличия общей тардивной дискинезии представлено в табл. 1. При изучении

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией в зависимости от наличия тардивной дискинезии

Группы	Генотипы			χ^2 (p)	Аллели		χ^2 (p)
	AA	AC	CC		A	C	
Больные шизофренией без ТД (n=262)	199	58	5	$\chi^2=0,272$ $p=0,873$	456	68	$\chi^2=0,060$ $p=0,810$
	76,0%	22,1%	1,9%		87,0%	13,0%	
Больные шизофренией с ТД (n=161)	123	36	2		282	40	
	76,4%	22,4%	1,2%		87,6%	12,4%	

ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* с развитием общей ТД у больных шизофренией не было выявлено достоверных различий.

В связи с тем, что фенотипически тардивная дискинезия проявляется различными клиническими подтипами, был проведен анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* между больными шизофренией с наличием орофациальной ТД и больными шизофренией с наличием тораколумбальной ТД. Орофациальная ТД включает произвольные движения мышц рта и лица и может нарушать процессы глотания и приема пищи, в то время как тораколумбальная ТД проявляется в непреднамеренных хореоподобных движениях туловища и конечностей, которые могут вызвать нарушения походки и падения.

Распределения частот генотипов полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией с орофациальной ТД и у больных шизофренией с тораколумбальной ТД соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,04$; $p=0,83$ и $\chi^2=0,39$; $p=0,53$ соответственно). Сравнение частот генотипов в этих двух группах пациентов выявило существенное повышение частоты встречаемости генотипа АА у больных шизофренией с орофациальной ТД по сравнению с больными шизофренией с тораколумбальной ТД (84,1% и 65,6% соответственно, $p=0,040$) (табл. 2). Отношение шансов для носителей АА генотипа составило 2,78 ($p=0,040$, 95% CI=1,03–7,50). Аналогичное достоверное различие было получено и в отношении распределения частот аллелей полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3*: А – 92,1% и 79,7%, С – 7,9% и 20,3% ($\chi^2=6,110$; $p=0,010$) у больных шизофренией с орофациальной ТД и у больных шизофренией с тораколумбальной ТД соответственно (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* с развитием клинически/фенотипически разных (орофациальной и тораколумбальной) ТД у больных шизофренией.

Обсуждение

Тардивная дискинезия (ТД) является серьезным побочным эффектом длительной антипсихотической терапии у больных шизофренией. Двигательные лекарственно-индуцированные расстройства существенно ухудшают качество жизни пациентов и зачастую являются причиной отказа от приема нейролептиков. Патогенез двигательных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен, тем не менее, выявлена особая роль генетических факторов, которые могут быть основой чувствительности к развитию ТД у многих пациентов.

Показано, что развитие ТД связано с дисрегуляцией дофаминергической системы, в первую очередь, с долговременным нарушением чувствительности дофаминовых рецепторов [2, 9, 15, 16, 27]. Вместе с тем, полученные результаты часто являются противоречивыми.

Мы не выявили ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* с развитием шизофрении. Наши данные согласуются с результатами группы ученых из Канады, которые номинально обнаружили значительную генотипную ассоциацию rs7633291 с развитием шизофрении, но не получили подтверждения после применения поправки на множественность сравнений [32].

Далее проведено исследование вклада полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* в различные типы ТД у больных шизофренией. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что орофациальная и тораколумбальная ТД являются двумя различными клиническими синдромами с разными клиническими особенностями, факторами риска, прогнозами и возможно, генетической предрасположенностью [6, 31].

Несмотря на то, что точные механизмы ТД не до конца выяснены, была постулирована роль гиперактивности дофаминергической нейротрансмиссии в базальных ганглиях и увеличения активности дофаминовых D2-подобных рецепторов (D2, D3, D4) в патофизиологии этого расстройства. Поэтому исследования по генетической ассоциации фармакодинамической компоненты фенотипа ТД в первую очередь сфокусировались на генах дофаминовой системы. Особенно интенсивно изучался *DRD3* в качестве гена кандидата ТД.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией в зависимости от наличия орофациальной или тораколумбальной тардивной дискинезии

Группы	Генотипы			χ^2 (p)	Аллели		χ^2 (p)
	АА	АС	СС		А	С	
Больные шизофренией с орофациальной ТД (n=63)	53	10	0	$\chi^2=6,463$ $p=0,040^*$	116	10	$\chi^2=6,110$ $p=0,010^*$
	84,1%	15,9%	0,0%		92,1%	7,9%	
Больные шизофренией с тораколумбальной ТД (n=32)	21	9	2	$\chi^2=6,463$ $p=0,040^*$	51	13	$\chi^2=6,110$ $p=0,010^*$
	65,6%	28,1%	6,3%		79,7%	20,3%	

Примечания: * – достоверность различий между больными шизофренией с орофациальной ТД и больными шизофренией с тораколумбальной ТД ($p<0,05$).

Дофаминовые *DRD3* рецепторы вовлечены в терапевтические и побочные эффекты антипсихотиков, генетические варианты в этих рецепторах могут влиять на индивидуальную чувствительность к ТД [22]. Имеются данные об ассоциации полиморфизма Ser9Gly гена *DRD3* с ТД [6, 10, 19, 31]. В настоящем исследовании впервые были получены новые данные о достоверном повышении частоты встречаемости генотипа АА у больных шизофренией с орофациальной ТД по сравнению с больными шизофренией с тораколумбальной ТД. Отношение шансов для носителей АА генотипа составило 2,78

($p=0,040$, 95% CI=1,03–7,50). Полученные результаты вносят вклад в раскрытие патофизиологических основ ТД при шизофрении, подтверждают фармакогенетические отличия орофациальной и тораколумбальной ТД и подчеркивают ее клиническую гетерогенность.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 12–16.
2. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Семке А.В. Фармакогенетика поздней дискинезии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. Т. 78, № 3. С. 5–9.
3. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. М., 2006. 54 с.
4. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 10. С. 646–652.
5. Семке А.В., Рахмазова Л.Д., Лобачева О.А., Иванова С.А., Гуткевич Е.В. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2006. Т. 42, №3. С. 17–21.
6. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J. Tardive dyskinesia and *DRD3*, *HTR2A* and *HTR2C* gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 33, N 3. P. 475–481.
7. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Wilffert B., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Loonen A.J. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (*GSTP1*, *SOD2*, and *GPX1*) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25, N 1. P. 84–91.
8. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P., Miller D., Ho B.C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67, N 3. P. 255–262.
9. Aquino C.C., Lang A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts // Parkinsonism and Related Disorders. 2014. Vol. 20, Suppl. 1. P. 113–117.
10. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the *DRD3* gene: a meta-analysis // Schizophr. Res. 2006. Vol. 83, N 2–3. P. 185–192.
11. Boyd K.N., Mailman R.B. Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs // Current antipsychotics. Handbook of Experimental Pharmacology / G. Gross, M.A. Geyer (Eds.). 2012. P. 53–86.
12. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway // Schizophr. Bull. 2009. Vol. 35, N 3. P. 549–562.
13. Ivanova S.A., Loonen A.J.M., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F.Y., Rudikov E.V., Zhukova I.A., Govorin N.V., Sorokina V.A., Fedorenko O.Y., Alifirova V.M., Semke A.V., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia // Translational Psychiatry. 2012. e67. N 2. URL: <http://www.nature.com/tp/journal/v2/n1/full/tp201166a.html>.
14. Ivanova S., Hadithy A.F.Y., Al, Brazovskaya N., Semke A., Fedorenko O., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B., Loonen A.J.M. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Hum. Psychopharmacol. 2012. N 27. P. 334–337.
15. Koning J.P., Tenback D.E., van Os J., Aleman A., Kahn R.S., van Harten P.N. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36, N 4. P. 723–731.
16. Korczyn A.D. Pathophysiology of drug-induced dyskinesias // Neuropharmacology. 1972. Vol. 11, N 5. P. 601–607.
17. Lau C.I., Wang H.C., Hsu J.L., Liu M.E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? // Rev. Neurosci. 2013. Vol. 24, N 4. P. 389–400.
18. Lee H.J., Kang S.G. Genetics of tardive dyskinesia // Int. Rev. Neurobiol. 2011. Vol. 98. P. 231–264.
19. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H., Daly A.K., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N., McCreadie R.G., Ohlraun S., Ferrier N., Masellis M., Verga M., Scharfetter J., Rietschel M., Lovlie R., Levy U.H., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Steen V.M., Macciardi F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism // Neuropsychopharmacology. 2002. Vol. 27, N 1. P. 105–119.
20. Loonen A.J., van Praag H.M. Measuring movement disorders in antipsychotic drug trials: the need to define a new standard // J. Clin. Psychopharmacology. 2007. Vol. 27, N 5. P. 423–430.
21. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia // CNS Spectrums. 2013. Vol. 18, N 1. P. 15–20.
22. Reynolds G.P. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia // J. Psychopharmacol. 2004. Vol. 18, N 3. P. 340–345.
23. Reynolds G.P. The impact of pharmacogenetics on the development and use of antipsychotic drugs // Drug Discov. Today. 2007. Vol. 12, N 21–22. P. 953–959.
24. Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39, N 4. P. 486–487.
25. Stober G., Ben-Shachar D., Cardon M., Falkai P., Fonteh A.N., Gawlik M., Glenthøj B.Y., Grunblatt E., Jablensky A., Kim Y.-K., Kornhuber J., McNeil T.F., Muller N., Oranje B., Saito T., Saoud M., Schmitt A., Schwartz M., Thome J., Uzbekov M., Durany N., Riederer P. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers – A consensus paper of the WFSBP Task Force on biological markers // World J. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 10, N 2. P. 127–155.
26. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // J. Clin. Psychiatry. 2011. Vol. 72, Suppl. 1. P. 4–8.
27. Tenback D.E., van Harten P.N. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia // Int. Rev. Neurobiology. 2011. Vol. 98. P. 211–230.
28. The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs // Nature. 2007. N 449. P. 851–861.
29. Van Hasselt F.M. Improving the physical health of people with severe mental illness: the need for tailor made care and uniform evaluation of interventions. Groningen, NL: University of Groningen, dissertation. 2013. URL: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/364410337>.
30. Wilffert B., Zaai R., Brouwers J.R. Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia // Pharmacy World and Science. 2005. Vol. 27, N 1. P. 20–30.
31. Wilffert B., Al Hadithy A.F., Sing V.J., Matroos G., Hoek H.W., van Os J., Bruggeman R., Brouwers J.R., van Harten P.N. The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: Curacao extrapyramidal syndromes study IX // J. Psychopharmacol. 2009. Vol. 23, N 6. P. 652–659.
32. Zai C.C., Manchisa M., De Luca V., Tiwari A.K., Squassina A., Zai G.C., Strauss J., Shaikh S.A., Freeman N., Meltzer H.Y., Lieberman J., Le Foll B., Kennedy J.L. Association study of BDNF and *DRD3* genes in schizophrenia diagnosis using matched case-control and family based study designs // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 34, N 8. P. 1412–1418.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА DRD3 В РАЗВИТИИ ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко, Н.А. Бохан, Е.Г. Боярко, А.В. Семке,
В.А. Сорокина, Н.В. Говорин, Д.Е. Абрамов

Основным методом терапии шизофрении является антипсихотическая терапия, которую пациенты вынуждены принимать в течение длительного времени. Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) является побочным лекарственно индуцированным двигательным расстройством, существенно снижающим качество жизни пациента. Важная роль как в патогенезе шизофрении, так и ТД отводится нарушению дофаминергической нейротрансмиссии. Целью данной работы было исследование ассоциации полиморфного варианта rs7633291 дофамина рецептора *DRD3* в развитии тардивной дискинезии при шизофрении. Были выявлены достоверные различия между пациентами с орофациальной ТД и пациентами с тораколум-

бальной ТД по распределению генотипов и аллелей полиморфного варианта rs7633291 дофамина рецептора *DRD3*. Таким образом, полученные впервые результаты по ассоциации полиморфного варианта rs7633291 дофамина рецептора *DRD3* с развитием тардивной дискинезии при шизофрении вносят вклад в раскрытие патофизиологических основ ТД при шизофрении, подтверждают фармакогенетические отличия орофациальной и тораколумбальной ТД и подчеркивают ее клиническую гетерогенность.

Ключевые слова: шизофрения, тардивная дискинезия, орофациальный и тораколумбальный субсиндромы, фармакогенетика, дофаминовый рецептор *DRD3*.

THE ROLE OF DOPAMINE RECEPTOR DRD3 POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF TARDIVE DYSKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

S.A. Ivanova, O.Yu. Fedorenko, N.A. Bokhan, E.G. Boyarko, A.V. Semke,
V.A. Sorokina, N.V. Govorin, D.E. Abramov

Antipsychotic medication happens to be the key treatment for schizophrenic patients, and many of them have to use these drugs for a long time. Tardive dyskinesia (TD) is an adverse motor effect of antipsychotics, a disorder that seriously interferes with patient's quality of life. Dopaminergic neurotransmission plays an important role in both pathogenesis of schizophrenia and TD. The goal of this investigation was to study the association of the polymorphic variant rs7633291 of the dopamine receptor *DRD3* in development of tardive dyskinesia in schizophrenia. Significant differences appear to exist between patients with orofacial vs. thoracolumbar TD, in terms of distribution

of genotypes and alleles of the polymorphic variant rs7633291 of the dopamine receptor *DRD3*. This is the first evidence of an association between the polymorphic variant rs7633291 of the dopamine receptor *DRD3* and development of tardive dyskinesia in schizophrenia that contributes to exploration of pathophysiological basis of TD in schizophrenia. The results confirm presence of pharmacogenetic differences for orofacial and thoracolumbar TD and stress the clinical heterogeneity of this disorder.

Key words: schizophrenia, tardive dyskinesia, orofacial and thoracolumbar subsyndromes, pharmacogenetics, dopamine receptor *DRD3*.

Иванова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

Федоренко Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией фармакогенетики психических и нейродегенеративных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: f_o_y@mail.ru

Бохан Николай Александрович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: bna909@gmail.com

Боярко Евгения Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: chebezim@mail.ru

Семке Аркадий Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением эндогенных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: asemke@mail.ru

Сорокина Вероника Альбертовна – кандидат медицинских наук, главный врач Кемеровской областной клинической психиатрической больницы; e-mail: sva@kokpb.org

Говорин Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психологии Читинской государственной медицинской академии; e-mail: govorin-nik@yandex.ru

Абрамов Дмитрий Евгеньевич – заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ «Томской областной клинической психиатрической больницы»

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ УБИЙСТВО

В.А. Солдаткин, Т.П. Шкурат, А.С. Бобков, Е.В. Машкина, А.В. Третьяков

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Южный федеральный университет,
Новочеркасский филиал ГБУ Ростовской области
«Психоневрологический диспансер»*

На сегодняшний день не определены те генетические особенности больных шизофренией, которые задействованы в формировании насильственного поведения, как не определен и механизм их реализации [6]. В то же время, ряд исследований [1, 3, 10, 11, 32] показывает, что распространенность особо тяжких насильственных действий, в том числе и убийств, среди больных шизофренией выше, чем у здоровых. Риск совершения убийства больными шизофренией на порядок выше, чем в общей популяции, а распространенность больных шизофренией в выборке убийц может достигать от 6 до 20% [1, 14, 23, 24, 36].

Нейробиологические изменения при шизофрении, хотя и не изучены до конца, дают основания предполагать вовлеченность определенных трансмиссерных систем, в частности – катехоламиновой [28]. Приобрела широкую научную поддержку дофаминовая гипотеза [13], предполагающая дисбаланс между субкортикальной и кортикальной дофаминергической системой.

Учитывая высокую распространенность насильственного поведения среди больных шизофренией, понятно желание исследователей выявить какие-либо общие нейробиологические основы агрессивного поведения и процессуального расстройства. Попытки провести анализ на различных уровнях функционирования организма при этом неизбежно сталкиваются с проблемой отсутствия прямых корреляций [22]. Насильственные действия при шизофрении достаточно четко коррелируют с психопатологическими симптомами, такими как бред и галлюцинации, коморбидной химической зависимостью, неблагоприятным социальным окружением [11, 32]. Однако, попытка сопоставления психопатологических и параклинических дефиниций приводит исследователей к неоднозначным результатам [30, 33]. Возможным способом преодоления подобного рода противоречий может стать уточнение дефиниций агрессивности, например: «убийство», «агрессивное

поведение в анамнезе», «насильственное поведение», «агрессивное реагирование» [15, 17, 19, 21, 34, 40].

Объяснить фенотипическую изменчивость может гипотеза генотип-средового взаимодействия [29], в рамках которой предполагается, что генетическая предрасположенность проявляется в зависимости от условий развития индивидуума. При проведении исследований в группах усыновленных детей и их родителей (воспитывающих и генетических), было выявлено, что совпадение биологического и средового риска, то есть генотип-средовое взаимодействие, является значимым фактором индивидуальных различий по невротизму, агрессивности, асоциальному поведению, ряду эмоциональных расстройств [6, 7]. Однако, в подобного рода исследованиях вариативность генотипа не измеряется, а оценивается по косвенным признакам (степени родства). Более точным методом исследования генотип-средового взаимодействия является молекулярно-генетическое исследование, определяющее опосредованное влияние генетического полиморфизма на формирование психологического признака.

Главные пути распада катехоламинов – окислительное дезаминирование под действием моноаминоксидазы (МАО) и метилирование под действием катехол-О-метилтрансферазы. Активность обоих ферментов кодируется соответствующими генами – МАОА и COMT. Исследование их полиморфизма положено в основу данной работы.

Установлено, что не существует ковариации между активностью гена МАОА и условиями развития в семье, в противном случае, можно было бы считать, что матери-носители аллельного варианта гена ответственны за создание благоприятных или неблагоприятных условий в семье [8]. При ухудшении условий развития вероятность совершения «насильственных действий» повышается, причем значительно больше у носителей низкоактивных аллелей [8]. Подобная ассоциированность неоднократно подтверждалась

и в других, менее продолжительных исследованиях [9, 12, 25, 27, 37]. Результаты, полученные в исследовании ассоциации генотипа по гену COMT с особенностями поведения [8], воспроизводились не во всех научных работах [16, 18, 31]. Возможно, результаты исследований, в которых не воспроизводилась ассоциация низкоактивного варианта гена MAOA с «агрессивностью», обусловлены применением различных дефиниций сравнения, о чем говорилось ранее. Свой вклад в противоречивость результатов может вносить нерепрезентативность и небольшой размер выборок испытуемых, переживших травмирующие события, что не позволяет оценить генотип-средовое взаимодействие.

Актуальность исследования обусловлена высокой значимостью проблемы агрессии больных шизофренией. Определение «источников повышенной опасности» больных шизофренией не только открывает перспективы в возможной профилактике особо опасного поведения, но может расширить прогностический инструментарий, полезный в определении данной опасности, раскрыть фундаментальные процессы генетического контроля психической деятельности, что найдет свое применение и в практической, повседневной деятельности врача-психиатра по предупреждению насилия со стороны больных шизофренией, их методически обоснованному лечению и предупреждению повторных особо опасных деяний.

Цель исследования: анализ ассоциации полиморфизма генов COMT и MAOA с гомицидным поведением больных шизофренией.

Задачи исследования:

1. Определить особенности генотипов по полиморфизмам генов COMT и MAOA у больных шизофренией, совершивших убийство.
2. Оценить влияние преморбидных личностных черт на формирование гомицидного поведения больных шизофренией, в ассоциации с генотипом по полиморфизмам генов COMT и MAOA.

Материалы и методы

В исследование были включены больные средне-прогредиентной (приступообразно-прогредиентной и непрерывной) шизофренией, согласившиеся на проведение диагностических манипуляций, а также здоровые люди в качестве контрольной группы. Подгруппа больных шизофренией, совершивших убийство (основная группа 1 – ОГ1), состояла из 9 мужчин с непрерывным (4 чел.) и шубообразным (5 чел.) типом течения заболевания, в возрасте от 32 до 61 года, находящихся на принудительном лечении. Подгруппа больных шизофренией, не имевших в анамнезе указаний на насильственное поведение (основная группа 2 – ОГ2), сформирована из мужчин возрастом от 17 до 52 лет с непрерывным (3 чел.) и шубообразным (8 чел.) типом течения расстройства. Контрольная группа (КГ) состояла из 10 чело-

век мужского пола, не страдающих на период исследования психическими расстройствами и не совершавших убийства.

При обследовании больных ОГ1 и ОГ2 в разработанную исследовательскую карту вносились данные о возрасте, наследственной отягощенности, преморбидной акцентуации, диагнозе, основные позитивные и негативные симптомы заболевания, выделенные для исследования на основе PANSS. Карта кодировалась индивидуальным номером, который также наносился на пробирку для забора крови.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на оборудовании центра коллективного пользования Южного федерального университета «Высокие технологии». Из полученной цельной крови с использованием высокоскоростной центрифуги для микрообъемов и реагента «ДНК-Экспресс-Кровь» (Литех, Россия) выделяли ДНК из лейкоцитов обследуемых. На следующем этапе проводили аллель-специфичную реакцию амплификации для выделенной ДНК. Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле.

В дальнейшем статистический анализ и обработка данных осуществлялась с помощью критерия χ^2 , частоты аллелей определяли по закону Харди-Вайнберга, для анализа комбинаций аллелей использовали ранговый анализ.

Результаты и их обсуждение

В группе ОГ1 частота аллели с 3-мя повторами промотора в гене MAOA, то есть с низкоактивным синтезом фермента, составила 0,5, соответственно с 4-мя повторами (высокоактивный продукт синтеза) – тоже 0,5 (табл. 1). Это означает, что у половины обследованных больных шизофренией, совершивших убийство, деградация моноаминов затруднена, по крайней мере, при участии моноаминоксидазы типа А. Эти больные склонны к накоплению, в частности, дофамина. Группа ОГ2 показала сопоставимые результаты: частота аллели 3 составила 0,45, а аллели 4 – 0,55. Разницу в 5% принято считать несущественной, поэтому можно прийти к заключению, что группы ОГ1 и ОГ2 между собой неразличимы по данному параметру. Возможно, что различия не найдены в связи с малой выборкой группы.

Таблица 1

Частоты аллелей гена MAOA

Частотное распределение аллелей гена MAOA	Группа ОГ1	Группа ОГ2	Группа КГ
Аллель 2 повтора	0	0	0
Аллель 3 повтора	0,5	0,45	0,25
Аллель 3,5 повтора	0	0	0
Аллель 4 повтора	0,5	0,55	0,75
Аллель 5 повторов	0	0	0

Для того, чтобы уверенно снять это предположение, следует увеличить количество обследуемых в каждой группе до 52 человек, если учесть мощность исследования на уровне 80%, а уровень значимости – 5%, причем обе группы должны содержать строго одинаковое число обследуемых; выполнению этой задачи будет посвящена наша последующая работа.

Здоровые мужчины КГ имели соотношение низкоактивного варианта гена МАОА к высокоактивному – 0,25:0,75. Редкие формы мутаций, такие как 2; 3,5 и 5 повторов промотора не были найдены ни в одной группе. В целом полученные результаты согласуются с литературными данными [35]. Действительно, преобладание в целом у больных шизофренией низкоактивного гена МАОА указывает на вовлеченность дофаминовой системы в формирование расстройства. При этом между собой подгруппы больных, совершивших и не совершивших убийство, не различимы. Отсутствие статистически значимых различий между указанными группами подтверждает выводы [8] о том, что не сам по себе мутантный аллель формирует насильственное поведение.

В отношении полиморфизма гена COMT следует отметить следующее: значимых различий между группами сравнения не выявлено. Это может быть связано с небольшой выборкой, и так же, как и в ситуации с геном МАОА, возникает необходимость расширения групп до 52 человек.

В четырех из десяти опубликованных исследований [2] полиморфизма Met158Val гена COMT была обнаружена ассоциация с насильственными формами попыток суицида у больных шизофренией, при этом не рассматривалась их гетероагрессия. Соответственно, в нашем исследовании ожидался тренд на максимум частоты гомозигот Met158 COMT (самый низкоактивный вариант катехол-О-метилтрансферазы из трех возможных) среди больных шизофренией, совершивших убийство. Оказалось, что группа ОГ1 ни по частотам генотипов, ни по частотам аллели Met158 не отличается от группы ОГ2, и сами подгруппы не различимы с контрольной группой. Решено было объединить группы ОГ1 и ОГ2, но даже после «искусственного» увеличения выборки (n=21) ни частоты генотипов, ни частоты аллелей гена COMT не отличались от контроля. В общей группе больных шизофренией, в сравнении с контрольной группой, χ^2 для частот генотипов составил 0,42 при P=0,81, а χ^2 для частот аллелей – 0,2 при P=0,66. Частота аллели Met158 в выборке больных шизофренией оказалась равной 0,524 против 0,475 у здоровых лиц (табл. 2).

Отсутствие статистических различий в частоте регистрации полиморфного варианта гена COMT у больных шизофренией и здоровых лиц, выявленное в данном исследовании, указывает на низкую ассоциированность данного гена с убийствами и шизофренией.

Анализ генетического полиморфизма обоих путей деградации моноаминов показал, что между шестью вариантами генотипа (Met/Met, 3; Met/Val, 3; Val/Val, 3; Met/Met, 4; Met/Val, 4; Val/Val, 4) и вероятностью совершения больными шизофренией убийства статистически значимой корреляции нет. Анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмана при уровне значимости не более 5%, и для корреляции частоты варианта генотипа и частоты убийств, совершенных больными шизофренией из группы ОГ1, оказался равным 0,051, в связи с этим на данной выборке нельзя исключить справедливость нулевой гипотезы об отсутствии влияния генотипа на гомицидное поведение больных. Для группы ОГ2 р-оценка составила 0,4, что указывает на отсутствие протективного эффекта со стороны генотипа (активности путей деградации моноаминов) на поведение больных шизофренией.

В карту исследования нами был включен пункт «преморбидная акцентуация», который заполнялся психиатром-исследователем, исходя из клинического интервью больного и имеющейся медицинской документации. В выборке групп ОГ1 и ОГ2 были выявлены следующие основные преморбидные радикалы: эпилептоидный, гипертимный, неустойчивый, истероидный, психастенический, шизоидный, сензитивный. Проведен ранговый анализ корреляции между вариантом генотипа и вариантом акцентуации в группе ОГ1. Он не выявил корреляций между генотипом и отдельными радикалами преморбидной акцентуации у больного, возможно, из-за небольшого объема выборки. Объединив вместе частоты неустойчивой и шизоидной акцентуации (эти личностные радикалы наиболее часто встречались у больных группы ОГ1), удалось обнаружить значимую корреляцию. Коэффициент корреляции Спирмана составил R=0,83 ($1 > R > -1$) с p=0,011 для частот неустойчивой и шизоидной акцентуации и вариантов генотипа.

Положительный и достаточно высокий коэффициент корреляции указывает на прямую положительную связь, а малая р-оценка на очень малую вероятность того, что был обнаружен эффект, которого на самом деле нет. Результат интересен тем, что прямой зависимости между генотипическим полиморфизмом и гомицидным поведением больных выяв-

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей по полиморфизму Met158Val гена COMT

Группа	Met158Met	Met158Val	Val158Val	Частота Met158
ОГ1+ОГ2	6 (28,6%)	10 (47,6%)	5 (23,8%)	0,524
КГ	4 (20%)	11 (55%)	5 (25%)	0,475

Таблица 3

Частоты встречаемости симптомов групп ОГ1 и ОГ2

Характеристика генотипа по генам, контролирующим распад моноаминов	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Н-генотип, группа ОГ1	0	0	0	1	0	3	1	4	3
В-генотип, группа ОГ1	2	2	0	1	1	3	0	5	5
Н-генотип, группа ОГ2	5	4	5	4	4	5	0	1	1
В-генотип, группа ОГ2	5	4	4	5	3	3	1	1	0

Примечания: номера столбцов – порядковые номера вышеперечисленных 9 симптомов, с оценкой более 2 баллов; В – высокоактивный генотип, Н – низкоактивный генотип.

лено не было, при этом между частотой неустойчивой и шизоидной акцентуаций и частотами встречаемости генотипов у больных шизофренией, совершивших убийство, была выявлена значимая корреляция ($R=0,81$ при $p=0,013$). Это значит, что генетическая вариативность, вероятно, если и влияет на гомицидное поведение, то косвенно – через названные типы преморбидной акцентуации. Установлено, что корреляция рангов выявляется в зоне высокоактивных генотипов, в частности, с 4 повторами в гене MAOA и генотипом Met158Val COMT. Вероятно, через влияние на психологические особенности личности указанный генотип влияет на формирование гомицидного поведения. По нашему мнению, характеристики деградации моноаминов вряд ли могут определить такие общие свойства, как преморбидный радикал, однако у шизоидной и неустойчивой акцентуации есть общие черты, которые, вероятно, могут быть следствием влияния генотипа. Например, отсутствие ориентации на мнение социума, некая исходная «асоциальность» у больных шизофренией может формироваться за счет, как ни парадоксально, достаточно высокой активности ферментов деградации моноаминов (медиаторов первой фазы стресса), что снижает ситуативную тревожность и, возможно, за счет этого, ухудшается прогноз последствий антисоциальных действий, что приводит к формированию менее значимого положения в мотивационной сфере личности норм и интересов общества.

Влияние генотипического разнообразия активности ферментов деградации дофамина, казалось бы, должно было отразиться на особенностях психопатологических расстройств больных шизофренией. В карту исследования были включены девять пунктов, описывающих актуальное психопатологическое состояние пациентов, оценивавшиеся от 1 до 5 баллов:

1) «эхо» мысли, вкладывание или отнятие мыслей, или открытость мыслей;

2) бред воздействия или влияния, отчетливо относящийся к движению тела или конечностей или к мыслям, действиям или ощущениям; бредовое восприятие;

3) галлюцинаторные «голоса», представляющие собой текущий комментарий поведения больного или обсуждение его между собой, или другие типы галлюцинаторных «голосов», исходящих из какой-либо части тела;

4) стойкие бредовые идеи другого рода, которые культурально неадекватны и совершенно невозможны по содержанию;

5) хронические галлюцинации любого вида, если они имеют место ежедневно на протяжении минимум одного месяца и сопровождаются бредом (который может быть нестойким и полуоформленным) без отчетливого аффективного содержания;

6) неологизмы, перерывы в мышлении, приводящие к разорванности или несообразности в речи;

7) кататоническое поведение, такое как возбуждение, застывания или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор;

8) «негативные» симптомы, такие как выраженная апатия, речевое обеднение и сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций (должно быть очевидным, что они не обусловлены депрессией или нейрорептической терапией);

9) выраженность ограничения коммуникации.

Частоты распределения выраженных симптомов (выше 2 баллов) представлены в табл. 3.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых различий между низкоактивным (3, Met/Met; 3, Met/Val; 3, Val/Val) и высокоактивным (4, Met/Met; 4, Met/Val; 4, Val/Val) генотипом в отношении влияния на ведущие психопатологические симптомы ни в группе ОГ1, ни в группе ОГ2.

У больных шизофренией, совершивших убийство, преобладают негативные психопатологические симптомы в общей картине болезни на момент исследования, а в группе ОГ2 – продуктивные симптомы. Данное расхождение может быть обусловлено не только различиями этих групп, но и методической ошибкой: отличной продолжительностью течения болезни у больных разных групп, иным соотношением больных с непрерывным и эпизодическим типом течения шизофрении, особенностями фармакологической терапии больных, находящихся на принудительном лечении (группа ОГ1), и больных из группы ОГ2. Перечень психопатологических феноменов сам по себе на протяжении болезни и в разные периоды обследования пациента является подвижным и относительно быстроизменяемым параметром, поэтому его сравнение с генотипом имеет в связи с этим некоторые трудности.

Выводы

В настоящем исследовании не выявлено прямой связи между полиморфизмами генов MAOA и COMT и риском совершения убийства больным шизофренией. Обнаружена ассоциированность высокоактивных генотипов, и, в частности, генотипа 4 (MAOA),

Met/Val (COMT), с шизоидной и неустойчивой преморбидной акцентуацией у больных, совершивших убийство; а у шизоидной и неустойчивой акцентуации выявлена корреляция с гомицидным поведением у больных шизофренией. Можно полагать, что высокоактивный генотип значимо влияет на формирование таких качеств личности, которые облегчают возможность совершения убийства. Этот результат показывает обоснованность сложившейся еще в середине

прошлого столетия концепции научного центра им. В.П.Сербского о многофакторном влиянии на формирование общественно опасных действий со значимостью триады факторов: синдром, личность, ситуация. Понимание неразрывного действия этих составляющих на поведение больных шизофренией дает ценную информацию о возможной опасности конкретного больного, что может способствовать превенции особо тяжких деяний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Т.Б., Шостакович Б.В. Агрессия и психическое здоровье / под ред. Т.Б. Дмитриевой и Б.В. Шостаковича. СПб., 2002. С. 349.
2. Тиходеев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству // Экологическая генетика. 2007. Т. V, № 4. С. 22–43.
3. Buchanan A., Leese M.: Detention of people with dangerous severe personality disorders // *Lancet*. 2001. N 358. P. 1955–1959.
4. Buckholtz J., Callicott J., Kolachana B., Hariri A., Goldberg T., Genderson M. Genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13. P. 313–324.
5. Cadoret R., Yates W., Troughton E., Woodworth G., Stewart M. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. Vol. 52. P. 916–924.
6. Cadoret R., Yates W., Troughton E. Adoption study demonstrating two genetic pathways in drug abuse // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. Vol. 2. P. 42–45.
7. Carter J., Schulsinger F., Parnas J. A multivariate predictive model of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2002. Vol. 28. P. 649–682.
8. Caspi A., McClay J., Moffitt T., Mill J., Martin J., Craig I., Taylor A., Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. Vol. 297, N 5582. P. 851–854.
9. Ducci F., Enoch M., Hodgkinson C., Xu K., Catena M., Robin R., Goldman D. Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 13. P. 334–347.
10. Fazel S., Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1397–1403.
11. Fazel S., Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1397–1403.
12. Foley D., Eaves L., Wormley B., Silberg J., Maes H., Kuhn J., Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase A genotype, and risk for conduct disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 738–744.
13. Guillin O., Abi-Dargham A., Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. Vol. 78. P. 1–39.
14. Haller R., Kempler G., Kocsis E., Madzler W., Prunlechner R. et al. Schizophrenie und Gewalttätigkeit Ergebnisse einer Gesamterhebung in einem österreichischen Bundesland. [Schizophrenia and violence: results of a survey in an Austrian county] // *Nervenarzt*. 2001. Vol. 72. P. 859–866.
15. Han D., Kee B., Min K. et al. Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients // *Neuroreport*. 2006. Vol. 17. P. 95–99.
16. Huang Y., Cate S., Battistuzzi C., Oquendo M., Brent D., Mann J. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. P. 1498–1505.
17. Kim Y., Kim J., Kim S., Lee D., Min S. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18. P. 820–825.
18. Kim-Cohen J., Caspi A., Taylor A., Williams B., Newcombe R., Craig I., Moffitt T. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis // *Molecular Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 903–913.
19. Kotler M., Barak P., Cohen H. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyl transferase (COMT) activity // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 88. P. 628–633.
20. Lachman H., Nolan K., Mohr P., Saito T., Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 835–837.
21. Lachman H., Papolos D., Saito T., Yu Y., Szumlanski C., Weinshilboum M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenetics*. 1996. Vol. 6. P. 243–250.
22. Liou Y., Tsai S., Hong C., Wang Y., Lai I. Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan // *Neuropsychobiology*. 2001. Vol. 43. P. 11–14.
23. Modestin J., Ammann R. Mental disorders and criminality: male schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1996. Vol. 22. P. 69–82.
24. Nielssen O., Westmore B., Large M., Hayes R. Homicide during psychotic illness in New South Wales between 1993 and 2002 // *Med. J. Australia*. 2007. Vol. 186. P. 301–304.
25. Nilsson K., Sjöberg R., Damberg M., Leppert J., Öhrvik J., Alm P., Lindström L., Orelund L. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity // *Biological Psychiatry*. 2006. Vol. 59(2). P. 121–127.
26. O'Connor M., Foch T., Sherry T., Plomin R. A twin study of specific behavioral problems of socialization as viewed by parents // *J. Abnorm. Child Psychol.* 1980. Vol. 8. P. 189.
27. Reif A., Rosler M., Freitag C., Schneider M., Eujen A., Kissling C., Wenzler D., Jacob C., Retz-Junginger P., Thome J., Lesch K., Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: Serotonergic genes and adverse childhood environment // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32. P. 2375–2383.
28. Ross C., Margolis R., Reading S., Pletnikov M., Coyle J. Neurobiology of schizophrenia // *Neuron*. 2006. Vol. 52. P. 139–153.
29. Rutter M. Genes and Behavior. Nature-nuture interplay explained. Oxford: Blackwell, 2006.
30. Šagud M., Mück-Šeler D., Mihaljević-Peleš A., Vuksan-Ćusa B., Živković M., Jakovljević M., Pivac N. Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia // *Psychiatria Danubina*. 2010. Vol. 22, N 2. P. 270–274.
31. Sjöberg R., Nilsson K., Wargelius H., Leppert J., Lindström L., Orelund L. Adolescent girls and criminal activity: Role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors // *Am. J. Med. Genetics. Part B: Neuropsychiatric genetics*. 2007. Vol. 144B, N 2. P. 159–164.
32. Soyka M., Graz C., Bottlender R., Dirschedl P., Schoech H. Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 94. P. 89–98.
33. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, N 5. P. 913–920.
34. Strous R., Bark N., Parsia S., Volavka J., Lachman H. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior // *Psychiatry Res.* 1997. Vol. 69. P. 71–77.
35. Taylor A., Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology // *Development and Psychopathology*. 2007. Vol. 19. P. 1029–1037.
36. Wallace C., Mullen P., Burgess P., Palmer S., Ruschena D. et al. Serious criminal offending and mental disorder // *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 172. P. 477–484.
37. Weder N., Yang B., Douglas-Palumberi H., Massey J., Krystal J., Gelernter J., Kaufman J. MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: The changing impact of genotype at varying levels of trauma // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 65, N 5. P. 417–424.
38. Widom K., Brzustowicz L. MAOA and the "cycle of violence:" Childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 60, N 7. P. 684–689.
39. Young S., Smolen A., Hewitt J., Haberstick B., Stallings M., Corley R., Crowley T. Interaction between MAOA-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: Failure to confirm in adolescent patients // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1019–1025.
40. Zammit S., Jones G., Jones S. et al. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* 2004. Vol. 128B. P. 19–20.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ УБИЙСТВО

В.А. Солдаткин, Т.П. Шкурат, А.С. Бобков, Е.В. Машкина, А.В. Третьяков

Проблема понимания механизма особо опасных действий, совершаемых больными шизофренией, и формирования эффективной системы превенции этих действий, далека от полного разрешения. Известно, что риск совершения убийства больными шизофренией на порядок выше, чем в общей популяции, а распространенность больных шизофренией в выборке убийц может достигать от 6 до 20%.

Нейробиологические изменения при шизофрении, хотя и не изучены до конца, дают основания предполагать вовлеченность определенных трансмиссивных систем, в частности – катехоламиновой. Приобрела широкую научную поддержку дофаминовая гипотеза, предполагающая дисбаланс между субкортикальной и кортикальной дофаминэргической системой. Главные пути распада катехоламинов – окислительное дезаминирование под действием моноаминоксидазы (МАО) и метилирование под действием катехол-О-метилтрансферазы. Активность обоих ферментов кодируется соответствующими генами – МАОА и COMT. Исследование их полиморфизма положено в основу данной работы.

В исследовании были включены больные среднетяжелой шизофренией, согласившиеся на проведение диагностических манипуляций, а также здоровые люди в качестве контрольной группы. Подгруппа больных шизофренией, совершивших убийство, состояла

из 9 мужчин с непрерывным (4 чел.) и шубообразным (5 чел.) типом течения заболевания, в возрасте от 32 до 61 года, находящихся на принудительном лечении. Подгруппа больных шизофренией, не имевших в анамнезе указаний на насильственное поведение, сформирована из мужчин возрастом от 17 до 52 лет с непрерывным (3 чел.) и шубообразным (8 чел.) типом течения расстройства. Контрольная группа (КГ) состояла из 10 человек мужского пола, не страдающих на период исследования психическими расстройствами и не совершавших убийства.

В исследовании не выявлено прямой связи между полиморфизмами генов МАОА и COMT и риском совершения убийства больными шизофренией. Обнаружена ассоциированность высокоактивных генотипов, и, в частности, генотипа 4 (МАОА), Met/Val (COMT) с шизоидной и неустойчивой преморбидной акцентуациями у больных, совершивших убийство; а у шизоидной и неустойчивой акцентуации выявлена корреляция с гомицидным поведением у больных шизофренией. Можно полагать, что высокоактивный генотип значительно влияет на формирование таких качеств личности, которые облегчают возможность совершения убийства. Этот результат показывает обоснованность известной концепции «синдром–личность–ситуация».

Ключевые слова: шизофрения, убийства, ген МАОА, ген COMT.

CLINICAL-GENETIC CORRELATIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WHO HAVE COMMITTED MURDER

V.A. Soldatkin, T.P. Shkurat, A.S. Bobkov, E.V. Mashkina, A.V. Tretyakov

The authors state that so far specialists lack clear understanding of the mechanism for committing serious offences by schizophrenic patients and that interferes with development of an effective prevention system. The authors claim that the risk of committing murder is much higher among schizophrenics than in general population, and the prevalence of schizophrenics in a sample of murderers may vary from 6% to 20%.

Neurobiological alterations in schizophrenia, though they are in the process of investigation, suggest a possible involvement of specific transmitter systems, e.g. the catecholamine system. The dopamine hypothesis suggests a disbalance between subcortical and cortical dopaminergic systems. There are two principle degradation mechanisms for catecholamines: either by deamination by monoamine oxidases (MAO) or by methylation by catechol-O-methyltransferases (COMT). The degree of activity of these enzymes is coded by genes MAOA and COMT. The authors report about their investigation of these genes polymorphism.

Material: Patients with medium-progressive schizophrenia who agreed to diagnostic procedures and healthy controls. One patient group consisted of

9 men who committed murder; with continuous (4 offenders) or episodic (5 offenders) course of the disease, aged from 32 to 61 years; all being treated in the forensic compulsory treatment system. Another group of schizophrenic patients – without a history of violent behaviours – consisted of men aged 17 to 52 years, with continuous (3 patients) or episodic (8 patients) course of the disease. The control group consisted of 10 men without mental disorders or a history of committing a murder.

Investigation did not show a direct connection between the polymorphism of genes MAOA and COMT and the risk of committing a murder by a schizophrenic patient. However, the authors found an association between highly active genotypes, specifically, 4 (MAOA), Met/Val (COMT) and schizoid or unstable premorbid accentuation in patients that committed a murder; and schizoid or unstable accentuation has a correlation with homicide behaviour in schizophrenic patients. One could expect that a highly active genotype significantly influences the development of personality traits that facilitate committing a murder. This result supports the well-known 'syndrome – personality – situation' concept.

Key words: schizophrenia, murders, MAOA gene, COMT gene.

Солдаткин Виктор Александрович – доктор медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФПК; e-mail: sva-rostov@mail.ru

Шкурат Татьяна Павловна – заведующая кафедрой генетики факультета биологических наук Южного федерального университета; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Бобков Алексей Семенович – Новочеркасский филиал ГБУ Ростовской области «Психоневрологический диспансер», заведующий отделением, аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФПК ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: alexey1984bobkov@mail.ru

Машкина Елена Владимировна – доцент кафедры генетики факультета биологических наук Южного федерального университета; e-mail: lenmash@mail.ru

Третьяков Андрей Владимирович – Новочеркасский филиал ГБУ Ростовской области «Психоневрологический диспансер», заведующий отделением, старший лаборант кафедры психиатрии и наркологии ФПК ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: treandr@rambler.ru

НАРУШЕНИЯ СОЦИАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА У ПАЦИЕНТОВ С РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ¹

О.Д. Пуговкина

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России,
Московский городской психолого-педагогический университет*

В последнее время наблюдается всплеск интереса исследователей к изучению роли различных способностей в сфере социального познания в возникновении симптомов эмоциональной дезадаптации и депрессии: эмоционального интеллекта [1, 6, 14], ментализации [12, 13], социальных навыков [3, 17, 18], социального интеллекта [8] и др. Перечисленные подходы используют различную терминологию для описания конструкторов, отражающих схожие явления: способности человека к построению, осмыслению, исправлению внутренних репрезентаций психических состояний как своих, так и другого человека [11].

Проблема нарушений социального познания обсуждается в связи с проблемой высокой частоты хронификации депрессии. Наблюдения психотерапевтов [3] свидетельствуют о существенной роли дефицита в сфере социального познания и несформированности социальных навыков в формировании затяжного типа течения депрессии.

Эмпирические исследования, подтверждающие эти наблюдения, пока немногочисленны [3, 8], хотя в литературе подробно описан ряд общих особенностей мышления больных депрессиями, которые способствуют хронификации заболевания (например, руминация, невнимание к логической аргументации, недостаточность эмпатии, эгоцентричность в видении себя и других, отсутствие привычки выдвигать гипотезы и др.) [16]. С точки зрения Дж.Мак-Каллоу [3], описанные особенности мышления наиболее существенно затрудняют именно процессы социального познания, в то время как в отношении других явлений больные способны рассуждать более динамично и продуктивно.

В данной работе мы остановились на концепции социального интеллекта Дж.Гилфорда как модели исследования нарушений социального познания при депрессии. Это связано, во-первых, с тем, что концепция социального интеллекта является хорошо разработанным конструктором, комплексно представляющим интегративный показатель качества

социального познания. Во-вторых, выбор модели Дж.Гилфорда связан с удобной операционализацией данного подхода – разработан, стандартизирован и адаптирован на российской выборке надежный психодиагностический инструмент [4, 10].

Дополнительным параметром, позволяющим уточнить гипотезы исследования, является самооценка социальных навыков. Ответ на вопрос о связи депрессии и качества способностей в сфере социального познания неоднозначно звучит в исследованиях. Неясно, недостаточно развитые социальные навыки являются одним из факторов возникновения депрессии или же депрессия приводит к снижению социальных навыков.

В отдельных исследованиях показано, что дефицит социальных навыков может увеличивать риск к возникновению расстройств аффективного спектра [5, 15, 17]; нарушения в сфере социального познания рассматриваются как предиспозиционные и хронифицирующие, не зависящие от длительности заболевания [6, 8].

Вместе с тем отмечено, что ряд способностей в сфере социального познания (эмоциональный интеллект, ментализация, самооценка социальных навыков) имеют тенденцию к ухудшению по мере хронификации депрессии [7, 19].

Эмпирическое исследование нарушений социального интеллекта у больных рекуррентной депрессией

Целью данной работы было прояснение структуры нарушений социального интеллекта и самооценки социальных навыков у больных депрессией. Было проведено срезовое исследование, в котором оценивался уровень социального интеллекта и самооценка качества социальных навыков у испытуемых. С использованием статистических методов была проанализирована связь социального интеллекта с выраженностью симптомов депрессии (субъективной тяжестью состояния на момент обследования) и давностью заболевания, а также изменения в самооценке социальных навыков по мере хронификации депрессии.

¹ Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант №14-18-03461)

Методический комплекс включал самоотчетные шкалы тревоги (BAI) и депрессии (BDI) А.Бека в адаптации Н.В.Тарабриной [9], тест «Социальный интеллект» Дж.Гилфорда в адаптации Е.С.Михайловой [4], опросник «Самооценка социальных навыков» А.П.Гольдштейна в адаптации О.Ю.Казьминой [2].

Выборка. В ходе эмпирического исследования были обследованы 40 пациентов, находящихся на лечении в отделениях Московского НИИ психиатрии. Критериями включения пациентов являлись: 1) диагноз депрессивного расстройства (F32.0–F33.0); 2) отсутствие личностной и органической патологии; 3) возраст от 20 до 60 лет.

Пациенты были обследованы во время становления ремиссии. Консультации по вопросам включения пациентов в исследование давали врачи-психиатры: заведующая клиническим отделением №4, кандидат медицинских наук И.Н.Емельянова, старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психотерапии, кандидат медицинских наук Д.М. Царенко.

В табл. 1 представлены социодемографические характеристики обследованных групп. Отдельную группу сравнения составили 35 здоровых испытуемых. По уровню образования, профессиональному и семейному статусам группы существенно не различались.

В табл. 2 приведены клинические характеристики группы больных депрессивными расстройствами. Данные о количестве эпизодов заболевания в подгруппах пациентов, выделенных строго в соответствии с кодом диагноза по МКБ-10, свидетельствуют о методологической сложности исследования факто-

ров хронификации депрессии. Депрессивные состояния, имеющие очевидно психогенную, ситуационно-обусловленную природу, даже при повторном обращении клинически ближе относятся к категории первичного эпизода и кодируются соответствующим образом.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования социального интеллекта включал несколько этапов. На первом этапе был проведен сравнительный анализ показателей социального интеллекта в выделенных подгруппах. Результаты представлены в графической форме на рисунке.

Обнаружено, что все больные депрессией существенно уступают здоровым испытуемым по всем параметрам социального интеллекта, что подтверждается статистикой на высоком уровне значимости. Все результаты группы нормы могут быть отнесены, в соответствии с нормативными значениями теста, к уровням «выше среднего» и «высокий». Абсолютное большинство показателей больных депрессиями лежит в диапазоне от «ниже среднего» до «среднего».

Различия между пациентами с разной давностью заболевания не достигают степени статистической значимости, хотя средние значения все-таки незначительно выше в группе больных с первичным эпизодом депрессии.

В обзоре имеющихся исследований мы отмечали, что они (исследования) различаются с точки зрения исследовательских моделей и методических подходов к оценке нарушений социального познания. При этом разнообразии ученые сходятся во мне-

Таблица 1

Социодемографические характеристики обследованных групп

Группы Показатели		Пациенты с первичным депрессивным эпизодом n=17	Пациенты с рекуррентной депрессией n=23	Здоровые испытуемые n=35
Средний возраст (M(±SD))		37,91 (±10,17)	40,22 (±9,18)	36,54 (±7,41)
Пол	Ж	10 (59%)	14 (64%)	22 (68,7%)
	М	7 (41%)	9 (36%)	13 (37,1%)

Примечания: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

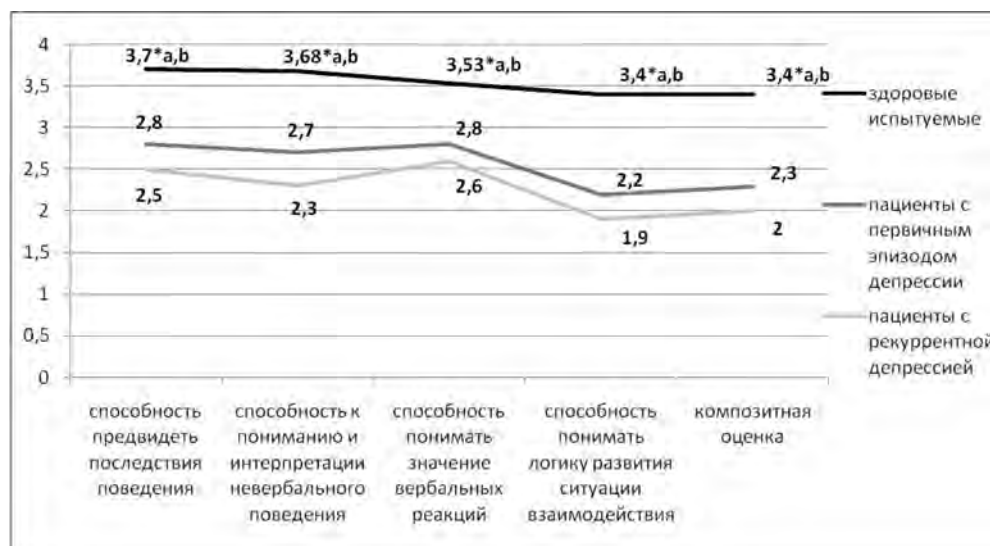
Таблица 2

Клинические характеристики групп больных с первичным депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией

	Пациенты с первичным депрессивным эпизодом (F32) n=7 M (±SD)	Пациенты с рекуррентной депрессией (F33) n=23 M (±SD)
Давность заболевания (годы)	0,92 (±0,79)	9,56 (±6,51)
Количество эпизодов депрессии	2,13 (±1,12)	4,89 (±2,61)
Выраженность симптомов депрессии (BDI)	19,50(±12,92)	25,39 (±9,99)
Выраженность симптомов тревоги (BDA)	12,42 (±10,83)	16,56 (±12,31)

Уровень социального интеллекта в группах больных с первичным эпизодом, с рекуррентной депрессией и в группе здоровых испытуемых

Примечания: *а – различия статистически значимы ($p < 0,001$) (критерий Манна-Уитни) при сравнении группы здоровых испытуемых и пациентов с первичным депрессивным эпизодом, *b – различия статистически значимы ($p < 0,001$) (критерий Манна-Уитни) при сравнении группы здоровых испытуемых и пациентов с рекуррентной депрессией.



нии о снижении социального познания при депрессии. В нашей работе этот факт был подтвержден с использованием модели социального интеллекта Дж.Гилфорда.

Сравнение групп больных рекуррентным депрессивным расстройством и больных с первичным депрессивным эпизодом свидетельствует о том, что группы пациентов с разной давностью заболевания значимо не различаются по уровню социального интеллекта, хотя средние значения все-таки незначительно выше в группе больных с первичным эпизодом депрессии.

Ряд исследований свидетельствует о нарастании нарушений в сфере социального познания по мере хронификации депрессии [19, 20], некоторые говорят об устойчивом дефиците способностей, носящем predispositional характер.

Мы предполагали, что пациенты с хроническим типом течения будут уступать больным с первичным эпизодом в отношении социального интеллекта, и ожидали, что эти различия будут несколько более

выражены. Сглаженность различий мы можем объяснить тем, что в выборке пациентов с первичным эпизодом находились и те пациенты, которые после выздоровления вернутся к прежней жизни (депрессия которых носила травматический, ситуативный характер), и пациенты, которых, к сожалению, ждет повторение эпизода депрессии (депрессия которых носит анаклитический характер и связана с большей выраженностью дисфункций интерперсональной сферы).

Уточнить вопрос о роли нарушений социального интеллекта, как предиктора хронификации депрессии, могло бы проспективное исследование.

В рамках данного срезового исследования была возможность провести только корреляционный анализ связи параметров социального интеллекта и клинических характеристик заболевания (табл. 3).

Мы не обнаружили значимых корреляций параметров социального интеллекта с выраженностью симптомов депрессии и давностью заболевания. Все полученные связи носят очень слабый харак-

Таблица 3

Связь показателей социального интеллекта и выраженности симптомов у больных депрессиями

Показатели социального интеллекта	Давность заболевания г р	Количество перенесенных эпизодов депрессии г р	Выраженность симптомов депрессии г р
Способность предвидеть последствия поведения	-0,110 0,564	0,052 0,841	-0,007 0,661
Способность к пониманию и интерпретации невербального поведения	-0,260 0,165	0,081 0,757	0,125 0,473
Способность понимать значение вербальных реакций	-0,185 0,329	0,304 0,235	0,016 0,928
Способность понимать логику развития ситуации взаимодействия	-0,231 0,220	0,033 0,900	-0,100 0,567
Композитная оценка	-0,418* 0,022	-0,129 0,622	-0,035 0,840

Примечания: г – коэффициент корреляции Спирмена; р – коэффициент значимости.

Показатели самооценки социальных навыков у больных депрессией и здоровых испытуемых

Показатели социальной успешности	Пациенты с первичным депрессивным эпизодом (n=17) М (SD)	Пациенты с рекуррентной депрессией (n=23) М (SD)	Здоровые испытуемые (n=35) М (SD)
Самооценка социальных навыков	3,1 (0,49)	3,2 (0,61)	3,7(0,42)*a, b
Оценка социальных навыков других	3,1 (0,61)	3,2 (0,82)	3,6 (0,39)*a, b

Примечания: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, *a – различия статистически значимы ($p < 0,01$) (критерий Манна-Уитни) при сравнении группы здоровых испытуемых и пациентов с первичным депрессивным эпизодом, *b – различия статистически значимы ($p < 0,01$) (критерий Манна-Уитни) при сравнении группы здоровых испытуемых и пациентов с рекуррентной депрессией.

тер (коэффициенты корреляции от 0,007 до 0,125). Исключение составил интегративный показатель социального интеллекта, для которого была зафиксирована устойчивая отрицательная связь с давностью депрессии ($r = -0,418$, $p = 0,022$).

Этот факт обращает внимание на сложность и многослойность структуры социального интеллекта и позволяет предполагать, что конечное качество социального познания (или композитную оценку по тесту социального интеллекта, в данной работе) определяют разные способности. В использованном в работе тесте Дж.Гилфорда выделяется четыре фактора, один из которых связан с обработкой невербальной информации. Возможно, индивидуальные различия в структуре социального интеллекта перекрывают групповые тенденции, которые проявились в нашем исследовании только в отношении композитной оценки по тесту.

Сравнение оценок социальных навыков (своих и навыков окружающих) свидетельствует о том, что оценки больных депрессией лежат в значимо более низком диапазоне (табл. 4). Больные депрессиями (первичной, рекуррентной) существенно ниже оценивают качество навыков взаимодействия. Этот факт может говорить о завышенных требованиях и ожиданиях от своих действий и от поведения партнера, что может препятствовать получению удовлетворения от общения и приводить к ощущению социальной ангедонии, одной из ключевых черт хронической депрессии. Можно говорить о том, что не только недостаточность социального интеллекта может выступать в качестве мишени психокоррекционной помощи, но и стандарты в оценке социальных навыков.

Выводы

1. Несмотря на большой поток исследований нарушений социального познания при депрессии, остается неясной причинно-следственная связь этих нарушений с появлением и выраженностью симптомов депрессии, а также специфичность и связь нару-

шений в сфере социального познания с общими особенностями мышления и когнитивного функционирования у больных депрессиями.

2. В эмпирическом исследовании нарушений социального интеллекта у больных депрессиями обнаружено значимое и существенное снижение всех показателей социального интеллекта (способность предвидеть последствия поведения, способность к пониманию и интерпретации невербального поведения, способность понимать значение вербальных реакций, способность понимать логику развития ситуации) у больных депрессиями, не связанное с субъективной тяжестью и давностью заболевания. Дальнейшее уточнение характера связи социального интеллекта и клинических характеристик депрессии требует проспективного дизайна исследования. Установлено, что по сравнению со здоровыми испытуемыми больные депрессиями значительно ниже оценивают качество социальных навыков у себя и у других людей.

3. На результаты исследования роли психологических факторов, в частности, социального интеллекта, в процессе хронификации депрессивных расстройств существенное влияние может оказывать способ разграничения подгрупп пациентов. Выделение подгрупп пациентов с первичной и рекуррентной депрессией требует особого обоснования и формализованного учета клинических наблюдений (выходящих за рамки диагностической системы МКБ).

4. Дальнейшее изучение нарушений социального интеллекта у больных депрессией требует, по-видимому, более тонкой психологической модели социального познания. Модель Дж.Гилфорда, ориентированная на операционный аспект социального познания, не позволяет вскрыть механизмы нарушений, которые затрагивают при депрессии мотивационный (социальная ангедония) и рефлексивный (эгоцентрическая позиция в социальном познании) аспекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоулман Д. Эмоциональный интеллект. М., 2005.
2. Казьмина О.Ю. Структурно-динамические особенности систем межличностных взаимодействий у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией: Дисс. ... канд. психол. наук. М., 1997.
3. Мак-Каллоу Дж. Лечение хронической депрессии. М., 2003.
4. Михайлова Е.С. Методика исследования социального интеллекта (Адаптация теста Дж. Гилфорда и М. Салливена): Руководство по использованию. СПб., 1996.
5. Носенко Е.Л., Коврига Н.В. Эмоциональный интеллект: концептуализация феномена, основные функции // Высшая школа. 2003. № 2. С. 56–64.
6. Плужников И.В. Нарушения эмоционального интеллекта при расстройствах аффективного спектра и шизофрении // Психология и педагогика. 2009. № 3. С. 211–213.
7. Пуговкина О.Д., Щеголева Л.М. Дисфункции интерперсональной сферы у больных хроническими депрессивными и тревожными расстройствами (тезисы) // XV съезд психиатров России. 2010. С. 325–326.
8. Пуговкина О.Д., Паламарчук Л.С. Социальный интеллект и хронификация депрессии // Консультативная психология и психотерапия. 2013. № 1. С. 114–125.
9. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб., 2001.
10. Ушаков Д.В. Социальный интеллект как вид интеллекта // Социальный интеллект: Теория, измерение, исследования. М., 2003.
11. Холмогорова А.Б., Зарецкий В.К. Может ли быть полезна российская психология в решении проблем современной психотерапии: размышления после XX конгресса интернациональной федерации психотерапии (IFP). [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2010. N 4. URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 21.12.2010).
12. Alsarraf J.J., Nilsson Y. Reflecting around the functions behind depression – A correlational study of depression, mentalization and attachment. Linköping University: Department of Behavioural Sciences and Learning, 2009.
13. Fonagy P., Gergely G., Jurist E.L., Target M. Affect regulation, mentalization and the development of the self. New York: Other Press, 2002.
14. Hansenne M. Emotional intelligence and personality in major depression: Trait versus state effects // Psychiatry Res. 2007. N 1. P. 63–68.
15. Landa J. Predictive validity of Perceived Emotional Intelligence on nursing students' self-concept // Nurse Education Today. 2009. N 7. P. 801–808.
16. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms // J. Abnorm. Psychology. 2000. N 109. P. 504–511.
17. Segrin C. Social skills deficits associated with depression // Clin. Psychol. Rev. 2000. N 3. P. 379–403.
18. Weissman M., Markowitz J., Klerman G. Clinician's Guide to Interpersonal Psychotherapy. Oxford UP, 2007.
19. Werden D., Elikann L., Linster H., Dykierck P., Berger M. Theory of Mind (ToM) and depression – an explorative study including Narrative ToM-Performances. International Society on Brain and Behaviour: 3rd International Congress on Brain and Behaviour. Thessaloniki, Greece, 2007 // Ann. Gen. Psychiatry. 2008. N 7.
20. Zobel I., Werden D., Linster H., Dykierck P., Drieling T., Berger M., Schramm E., Theory of mind deficits in chronically depressed patients // Depression and Anxiety. 2010. N 27. P. 821–828.

НАРУШЕНИЯ СОЦИАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА У ПАЦИЕНТОВ С РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

О.Д. Пуговкина

В работе представлены результаты эмпирического исследования нарушений социального интеллекта у пациентов с рекуррентной депрессией. Зафиксировано существенное снижение всех параметров социального интеллекта у больных рекуррентной депрессией в сравнении с группой здоровых испытуемых и с контрольной группой

пациентов, впервые обратившихся за лечением депрессии. Показана относительная независимость успешности выполнения тестовых заданий от тяжести и давности заболевания в группе пациентов с депрессией.

Ключевые слова: депрессия, социальный интеллект.

IMPAIRMENT OF SOCIAL INTELLIGENCE IN PATIENTS WITH RECURRENT DEPRESSION

O.D. Pougovkina

The author presents empirical data concerning impairment of social intelligence in patients with recurrent depression. The researcher finds in patients significant decrease on all the parameters of social intelligence, in comparison with healthy controls and also with the patient control group for

the first time seeking treatment for their depression. The author shows that good results on the tests seem to be relatively independent from severity and duration of disease in the patient group.

Key words: depression, social intelligence.

Пуговкина Ольга Дмитриевна – доцент, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психотерапии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, доцент кафедры клинической психологии и психотерапии факультета консультативной и клинической психологии Московского городского психолого-педагогического университета; e-mail: olgapugovkina@yandex.ru

ВАЛИДИЗАЦИЯ РОССИЙСКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА HCL-32 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ II ТИПА СРЕДИ БОЛЬНЫХ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ С ДИАГНОЗОМ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

**С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова, А.А. Шафаренко,
П.В. Алфимов, А.Б. Костюкова, А.А. Курсаков, Л.В. Образцова**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России,
ГБУЗ Центральная московская областная клиническая психиатрическая
больница*

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что диагностика биполярного аффективного расстройства (БАР) является достаточно сложной задачей [2, 3, 13, 24, 32, 36]. Наиболее характерны диагностические ошибки у пациентов с БАР II типа, так как за медицинской помощью эти пациенты обычно обращаются в период депрессии, и наиболее часто им устанавливается диагноз рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [1, 5, 6, 8, 12, 31, 41, 45]. В период гипомании такие пациенты не попадают в поле зрения психиатра, так как эти эпизоды не рассматриваются ими как болезненные, и, соответственно, периоды гипомании остаются невыявленными [4, 8, 16, 29].

В РФ диагностика БАР II осложняется также отсутствием диагностических критериев этого состояния в классификации МКБ-10, поэтому прицельный расспрос на выявление гипоманий в анамнезе проводится редко, и диагноз БАР устанавливается только при наличии развернутых маний [4, 8, 42]. Между тем, исследования феноменологии, наследственности и течения заболевания подтверждают, что БАР II является самостоятельной диагностической единицей [15, 17, 28]. В связи с этим актуальным является разработка и внедрение в рутинную медицинскую практику эффективных диагностических инструментов, позволяющих, прежде всего, выявлять гипоманию [10, 18, 25, 48, 56, 58]. Для унифицированной диагностики психических расстройств используются специализированные диагностические опросники. За рубежом с этой целью наиболее часто применяют Структурированное клиническое интервью [52], однако оно имеет существенные ограничения в выявлении БАР и, особенно, БАР II [11].

В эпидемиологических исследованиях основными инструментами для выявления БАР являются опросники Mood Disorder Questionnaire (MDQ) [26, 43], Hypomania Checklist (HCL-32) [9, 55] и шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) [21, 51]. MDQ был переведен на несколько языков [32]. Проведенные исследования показали, что он имеет достаточно высокую чувствительность в отношении БАР I, но низкую чувствительность в отношении БАР II и других расстройств биполярного спектра [20, 34, 38, 39, 59]. При применении MDQ в качестве первого диагностического инструмента из поля зрения врачей выпадает примерно треть больных БАР с ложнонегативными показателями по данной шкале [23, 30, 57]. Кроме того, эффективность скрининга при использовании MDQ подвержена значительным колебаниям в медицинских учреждениях разного типа [59].

Шкала BSDS, разработанная специально для скрининга БАР, менее апробирована, чем MDQ [38], но по имеющимся данным, она превосходит последний по эффективности скрининга расстройств биполярного спектра у пациентов с большими депрессивными эпизодами [49]. В то же время, в одном исследовании с участием 181 пациента, 90% из которых страдали БАР I, чувствительность шкалы BSDS составила 0,52, что позволило авторам подвергнуть сомнению ее диагностическую ценность [46]. В другом исследовании с участием 1 100 амбулаторных пациентов была показана высокая негативная прогностическая ценность шкалы BSDS, позволяющая эффективно исключать диагноз БАР, но низкая позитивная прогностическая ценность, что поставило под сомнение возможность ее применения со скрининговой целью для установления диагноза БАР [57].

К числу достаточно хорошо изученных инструментов относится самоопросник HCL-32, основной целью которого является выявление симптомов гипомании в анамнезе пациента [9]. Апробация версий этого опросника в различных странах показала его высокую чувствительность в дифференциации БАР и РДР, наряду с краткостью и простотой использования, что позволило исследователям рекомендовать HCL-32 для применения со скрининговой целью в медицинской практике [14, 18, 22, 33, 35, 37, 40, 50, 52–54]. По мнению Y.Poon и соавт. [44], использование опросника HCL-32 в сочетании со сбором семейного анамнеза является лучшим подходом для выявления нераспознанного БАР среди пациентов с различными психиатрическими диагнозами.

Целью настоящего исследования была валидизация русскоязычной версии опросника HCL-32 для выявления больных с БАР II среди пациентов с текущим диагнозом РДР.

Материалы и методы

Участниками когортного диагностического исследования были амбулаторные и стационарные пациенты Московского НИИ психиатрии и ГКПБ №4 им. П.Б.Ганнушкина в возрасте от 18 до 65 лет с текущим диагнозом РДР. Критерии включения/исключения из исследования приведены в табл. 1.

Сбор основных социально-демографических и клинических данных проводился в течение одного визита путем опроса пациента и анализа медицинской документации. Психиатрический диагноз устанавливался на основании клинической оценки и верифицировался при помощи структурированного диагностического интервью MINI [47]. Другим исследователем, «ослепленным» к результатам клинической оценки, пациент опрашивался по шкале HCL-32 [9]. HCL-32 – опросник, предназначенный для самозаполнения пациентом с целью выявления симптомов гипомании, однако, в предыдущих исследованиях самостоятельное заполнение опросника больными было сопряжено со значительным удлинением времени тестирования и увеличением числа выбывших участников из-за невозвращения анкет [27], поэтому в нашем исследовании опрос проводил врач-психиатр, хотя у больного перед глазами имела своя версия опросника.

HCL-32 состоит из трех разделов (см. приложение 1). Основной (второй) раздел представляет собой перечень различных признаков гипомании. Он содержит 32 вопроса, требующих ответа «да»/«нет», общий балл получают путем суммации положительных ответов. Раздел 1 позволяет определить самочувствие больного в текущий момент, то есть, по сути, самооценку больным своего состояния в момент обследования. Вопросы раздела 3 направлены на оценку влияния подъемов настроения на семью, общение, работу, досуг и реакцию окружающих, среднюю длительность подъемов настроения, их наличие и длительность за последний год.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием Statistica, версия 9.0. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05.

Количественные показатели анализировались с помощью критерия Стьюдента, данные представлялись в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (SD). Для сравнения бинарных показателей использовали критерий сопряженности Пирсона χ^2 , а в случае, когда ожидаемая частота составляла менее 5 – критерий Фишера.

Для анализа многомерных таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 с последующим анализом статистической значимости разности процентов по таблицам сопряженности (программа Medcalc 9.0). Для количественной оценки каждого пункта шкалы и для оценки бинарных переменных, полученных редуцированием категориальных переменных, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал к ОШ по методу Вульфа.

Для валидизации шкалы HCL-32 определяли чувствительность, специфичность и площадь под кривой (AUC). Построение диаграмм рассеивания, а также анализ ROC кривых проводились в программе MedCalc 9.0.

Результаты исследования

На основании соответствия критериям включения участие в исследовании было предложено 452 пациентам, 43 из которых отказались или оказались не в состоянии подписать информир-

Таблица 1

Критерии включения/исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие подписанного информированного согласия	Неспособность или нежелание пациента подписать информированное согласие
Текущий диагноз РДР	Текущий диагноз БАР
Возраст от 18 до 65 лет	Наличие аффективного расстройства вследствие органического поражения ЦНС
Длительность заболевания ≥ 3 лет	
Наличие в анамнезе 2 и более эпизодов заболевания	

рованное согласие на участие в исследовании. В итоге, в исследование было включено 409 больных с текущим диагнозом РДР. Средний возраст участников составил 48,4 года (SD=10,8), соотношение лиц мужского и женского пола – 22,2/77,8%; 90,2% участников находились на стационарном и 9,8% на амбулаторном лечении.

Верификация диагноза по опроснику MINI

По результатам обследования по опроснику MINI пациенты были разделены на 3 группы: 1) с подтвержденным диагнозом РДР; 2) с диагнозом, измененным на БАР II типа; 3) с диагнозом, измененным на БАР I типа. Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2%) пациентов, остальным 167 (40,8%) был установлен диагноз БАР II (35,9%) или БАР I (4,9%). Пациенты последней группы из дальнейшего обсчета были исключены, так как дифференциация между РДР и БАР I не входила в цели исследования. Таким образом, в окончательный анализ были включены данные 389 пациентов с диагнозами РДР и БАР II.

Пациенты групп сравнения статистически значимо не различались по возрасту, полу, уровню образования и уровню занятости. Средний возраст на момент включения в исследование составил 47 (SD=11) в группе БАР II и 49 (SD=11) в группе РДР.

Валидизация русскоязычной версии шкалы HCL-32

Суммарный балл по шкале HCL-32 был существенно выше у больных с диагнозом, измененным на БАР II (18,2) и БАР I (20,9), чем у больных с верифицированным диагнозом РДР (10,85) (табл. 2).

В соответствии с рекомендациями разработчиков шкалы пациенты были распределены по соотношению суммарного балла HCL больше или меньше 14. «Положительными» ($\Sigma \geq 14$) оказались 123 (83,7%) пациента в группе БАР II и всего 68 больных в группе РДР (28,1%) ($p < 0,0001$).

Оптимальная точка разделения для диагностики БАР II и РДР с наилучшим соотношением значений чувствительности (83,7%) и специфичности (71,9%)

составила >14,0 баллов, как было установлено разработчиками опросника (табл. 3).

При анализе отдельных пунктов по шкале HCL-32 различия по большинству из них (положительные ответы на вопросы) в группах больных БАР II и РДР имели статистическую значимость. Наиболее выраженные различия (преобладание положительных ответов в группе БАР II) были выявлены по таким факторам, как снижение потребности в сне (ОШ=4,89), приподнятое настроение (ОШ=5,69), ускорение мышления (ОШ=5,49) и «скачка» мыслей (ОШ=7,11), говорливость (ОШ=7,30) и особенно отвлекаемость (ОШ=9,21).

Только четыре показателя (повышенная активность, рискованное вождение, более частые ссоры, употребление большего количества психотропных лекарств) не имели статистически значимой сопряженности с диагнозом БАР II на 5% уровне, хотя эти показатели также были более высокими в группе БАР II по сравнению с группой РДР.

В связи с большим количеством факторов, каждый из которых имеет различную оценку по показателю отношения шансов (ОШ), на следующем этапе работы была использована логистическая регрессия с включением всех переменных шкалы (табл. 4).

В результате было выделено 8 наиболее важных пунктов шкалы, обеспечивающих дифференциальную диагностику между БАР II и РДР (табл. 5), при этом каждый из них оказывал неравнозначное влияние, например, «снижение потребности в сне» (ОШ=4,72) имел большее значение для дифференциальной диагностики, чем «говорливость» (ОШ=1,95).

Таблица 2

Суммарный балл по шкале HCL-32 у пациентов с верифицированными диагнозами по MINI

Диагноз (по MINI)	Балл по HCL-32 (SD)	p
РДР (n=242)	10,85 (5,81)	p=0,000001
БАР II (n=147)	18,2 (4,22)	

Таблица 3

Распределение показателей чувствительности и специфичности шкалы HCL-32 в зависимости от общего балла

Суммарный балл	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
>10	93,88	88,7–97,2	52,07	45,6–58,5
>11	91,84	86,2–95,7	57,85	51,4–64,1
>12	90,48	84,5–94,7	61,98	55,5–68,1
>13	86,39	79,8–91,5	67,36	61,1–73,2
>14 *	83,67	76,7–89,2	71,90	65,8–77,5
>15	76,87	69,2–83,4	76,03	70,1–81,3
>16	68,03	59,8–75,5	82,23	76,8–86,8

Количественная оценка показателей шкалы HCL-32

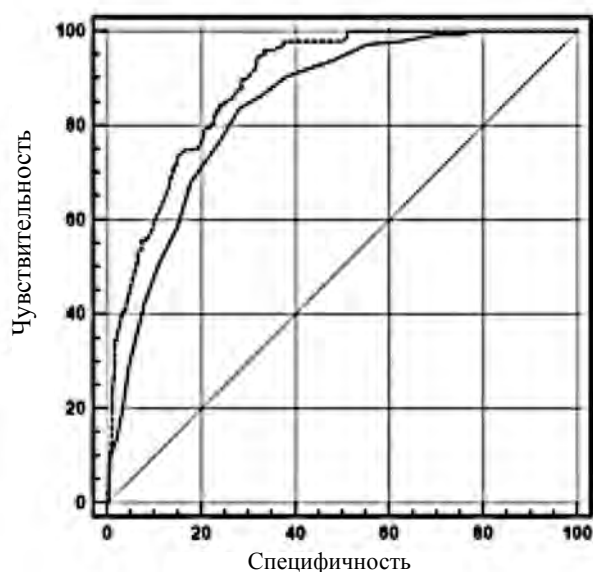
№	Переменные шкалы HCL-32	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал
1	Снижение потребности в сне	4,89	3,12–7,66
2	Повышенная энергия и активность	1,62	0,87–3,02
3	Повышенная уверенность в себе	2,88	1,59–5,22
4	Повышенное удовольствие от работы	2,34	1,42–3,87
5	Повышенная общительность	2,88	1,72–4,80
6	Тяга к путешествиям	2,79	1,82–4,27
7	Рискованное вождение	1,74	0,89–3,42
8	Повышенная трата денег	3,24	2,08–5,06
9	Повышенный повседневный риск	4,61	2,49–8,56
10	Повышенная физическая активность	2,39	1,57–3,64
11	Много планов и проектов	4,80	2,89–7,96
12	Изобретательность	4,00	2,56–6,25
13	Меньшая застенчивость и закомплексованность	4,34	2,73–6,88
14	Экстравагантность в одежде	1,92	1,27–2,91
15	Общительность	3,28	1,99–5,38
16	Повышенная сексуальная активность	2,90	1,89–4,44
17	Флирт	5,59	3,57–8,74
18	Говорливость	7,30	4,52–11,79
19	Ускорение мышления	5,49	3,48–8,67
20	Желание шутить и каламбурить	7,87	4,87–12,62
21	Отвлекаемость	9,21	5,69–14,91
22	Появление новых занятий	3,57	2,30–5,55
23	«Скачка» мыслей	7,11	4,46–11,34
24	Все легко удается	3,39	1,59–5,89
25	Нетерпеливость и раздражительность	2,84	1,84–4,37
26	Раздражение и утомление окружающих	1,99	1,19–3,33
27	Частые ссоры	1,65	0,93–2,93
28	Приподнятое и оптимистичное настроение	5,69	2,82–11,47
29	Повышенное потребление кофе	2,29	1,40–3,77
30	Большее количество сигарет	2,78	1,61–4,79
31	Повышенное потребление алкоголя	2,67	1,25–5,74
32	Повышенное потребление психотропных лекарств	2,37	0,74–7,64

Таблица 5

Наиболее важные предикторы, обеспечивающие дифференциальную диагностику между БАР II и РДР

Показатель шкалы	χ^2	p	ОШ	95%ДИ ²
1. ¹ Снижение потребности в сне	26,24	0,0001	4,72	2,60–8,57
13. Меньшая застенчивость и закомплексованность	8,58	0,0034	2,49	1,35–4,58
18. Говорливость	4,23	0,0396	1,95	1,03–3,70
20. Желание шутить и каламбурить	6,97	0,0083	2,37	1,25–4,50
21. Отвлекаемость	9,59	0,0020	2,61	1,42–4,79
23. «Скачка» мыслей	16,09	0,0001	3,49	1,8–96,45
26. Раздражение и утомление окружающих	4,15	0,0417	2,06	1,03–4,13
28. Приподнятое и оптимистичное настроение	3,47	0,0626	2,36	0,95–5,84

Примечания: ¹ – нумерация соответствует вопросам в шкале HCL-32, ²ДИ – доверительный интервал.



Характеристические кривые при использовании суммарного балла 32 показателей и взвешенных оценок 8 наиболее информативных показателей

Для каждого пациента была произведена суммарная балльная оценка по 8 основным признакам, то есть при положительном ответе на вопрос производилось умножение на коэффициент (К), соответствующий показателю ОШ. Полученные суммы принимали значения от 0 до 22. Среднее значение суммарной оценки у пациентов с БАР II составило 14,9 (SD 3,9) и было достоверно ($p < 0,000001$) выше, чем у пациентов с РДР – 6,8 (SD 4,9). Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (89,8%, и 71,5%) наблюдалось в точке $>9,3$, которая может считаться точкой разделения двух диагностических категорий.

Результаты ROC-анализа [7] и показатели чувствительности и специфичности для полной версии HCL-32 и сокращенной версии, с использованием 8 «взвешенных» показателей, представлены на рисунке.

Подход с использованием взвешенных оценок показателей шкалы HCL-32, полученных при использовании логистической регрессии, позволил повысить чувствительность шкалы с 83,7% до 89,8%, при сохранении ее специфичности (71,9% против 71,5% соответственно), при этом использовались только 8 наиболее информативных показателей с рассчитанными весами, вместо 32, имеющих одинаковое значение.

Однако данный подход требует дополнительных усилий и временных затрат в связи с необходимостью дополнительных математических вычислений. В связи с этим были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности шкалы для простой суммы ответов. Такой подход еще более увеличил чувствительность, но несколько снизил специфичность опросника (90,5% и 69,8% соответственно) с оптимальной точкой разделения ≥ 3 .

Анализ ответов на вопросы первого раздела шкалы HCL-32 показал, что свое самочувствие в момент обследования большинство больных в обеих группах оценивали как «хуже, чем обычно», что отражает актуальную депрессивную симптоматику. При этом ответ «значительно хуже» в группе БАР II встречался существенно реже, чем в группе РДР – 8,2% по сравнению с 17,8% ($p = 0,01$), а ответ «немного хуже» – напротив, достоверно чаще (27,9% по сравнению с 16,9%, $p = 0,014$). Таким образом, пациенты с БАР II оценивали свое состояние как менее тяжелое по сравнению с пациентами с РДР.

Общая самооценка больных с БАР колебалась в зависимости от аффективных фаз – они достоверно чаще считали себя «то лучше, то хуже» по сравнению с другими людьми ($p = 0,0003$), в то время как пациенты с РДР в основном считали себя «такими же, как все» ($p = 0,0001$).

Обсуждение результатов

Данные, полученные нами при валидации русскоязычной версии шкалы HCL-32, практически полностью совпадают с результатами зарубежных исследований. Оптимальная точка разделения для диагностики БАР II и РДР составила так же, как в исследовании разработчиков [9] и в большинстве других исследований, $\geq 14,0$ баллов [33, 48, 52]. При этом соотношение чувствительности и специфичности в точке разделения в нашем исследовании было даже несколько лучше, чем в большинстве зарубежных исследований – 83,67 и 71,90% соответственно. В исследовании разработчиков чувствительность в точке разделения составила 80%, специфичность – 51% [9], в других исследованиях – 79,8 и 6,5%; 85 и 79%; 86 и 69%; 77 и 62%; 82 и 67%; 73 и 91%; 68 и 83% соответственно [18, 22, 33, 49, 52–54]. Анализ отдельных факторов по шкале HCL-32 также позволил выявить значимые статистические различия между больными БАР II и РДР по 28 из 32 показателей, а четыре показателя (повышенная активность, рискованное вождение, более частые ссоры, употребление большего количества психотропных лекарств), разница между которыми оказалась недостоверной, тоже были более высокими в группе БАР II по сравнению с группой РДР. Кроме того, были выявлены восемь наиболее важных пунктов, обеспечивающих дифференциальную диагностику между БАР II и РДР: снижение потребности в сне, меньшая застенчивость и закомплексованность, говорливость, желание шутить и каламбурить, отвлекаемость, «скачка» мыслей, раздражение и утомление окружающих, приподнятое и оптимистичное настроение (пункты 1, 13, 18, 20, 21, 23, 26 и 28 раздела 2 опросника HCL-32), каждый из которых имеет большее или меньшее значение для диагностики. Подход с использованием взвешенных оценок показателей шкалы HCL-32 позволил повысить ее чувствительность

с 83,7% до 89,8% при сохранении специфичности (71,9% против 71,5% соответственно).

Возможность эффективного дифференцирования между БАР II и РДР с помощью редуцированной до 16 вопросов версии шкалы НСL была показана и в исследовании, проведенном в Великобритании [19]. В редуцированной версии, предложенной британскими учеными, были оставлены пункты 1, 4, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 20, 27, 28, 30, 31 и 32 шкалы НСL-32. Таким образом, наиболее значимые предикторы, обеспечивающие дифференциальную диагностику между БАР II и РДР, лишь частично совпадали в нашем и британском исследовании, а по одному из 16 признаков (повышенное потребление психотропных лекарств), в нашем исследовании были получены недостоверные различия. Напротив, в предлагаемую этими авторами шкалу не включены 2 предиктора, которые, по нашим данным, входили в число наиболее важных – «скачка» мыслей (п. 23) и раздражение окружающих (п. 26). Возможно, что эти различия могут, по крайней мере, частично объясняться культурологическими особенностями, например, большим потреблением психотропных препаратов в западных странах в целом по сравнению с Россией и более терпимым отношением к окружающим. Чувствительность редуцированной

16-пунктной английской шкалы составила 83%, специфичность – 71%.

К ограничениям исследования следует отнести использование НСL-32 в качестве опросника, заполнявшегося врачом-психиатром, а не самоопросника для пациента. Другим важным недостатком являлось отсутствие сравнения с другими скрининговыми шкалами для БАР II, ввиду отсутствия их валидизированных русскоязычных версий.

Таким образом, русскоязычная версия шкалы НСL-32 продемонстрировала в нашем исследовании хорошее соотношение чувствительности и специфичности, что позволяет рекомендовать ее для применения в медицинской практике для выявления БАР II в период актуальной депрессии. Дальнейшего изучения требует предложенная нами редуцированная 8-пунктная шкала. При использовании простой суммарной оценки ее применение повышает чувствительность инструмента до 90,5%, что может широко использоваться в скрининговых целях. Применение подхода с взвешенной оценкой может быть полезно для уточнения диагноза при подозрении на наличие БАР. В случае подтверждения валидности НСL-, она может стать удобным инструментом для применения в повседневной психиатрической практике.

Приложение 1

Шкала НСL-32 [9] (валидизированная русскоязычная версия)

В жизни любого человека бывают периоды «подъема» и «спада», сопровождающиеся изменениями жизненного тонуса, активности и настроения. Цель настоящего вопросника состоит в том, чтобы получить подробное описание периодов «подъема».

1) Прежде всего, опишите, как Вы себя чувствуете сегодня, по сравнению с Вашим обычным состоянием:

Значительно хуже, чем обычно	Хуже, чем обычно	Немного хуже, чем обычно	Не лучше и не хуже, чем обычно	Немного лучше, чем обычно	Лучше, чем обычно	Значительно лучше, чем обычно
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2) Как Вы обычно оцениваете себя по сравнению с другими людьми?

Сделайте это вне зависимости от того, как Вы чувствуете себя сегодня. Выберите формулировку, которая наиболее точно отражает Вашу оценку себя по сравнению с другими.

... я такой же, как все	... я в общем получше	... я в общем похуже	... то лучше, то хуже, причем такие периоды повторяются
☐	☐	☐	☐

3) Попробуйте припомнить период «повышенного» состояния. Как Вы себя тогда чувствовали? Пожалуйста, отвечайте на вопросы независимо от того, как Вы себя чувствуете сейчас.

	Да	Нет
1. Мне требовалось меньше времени на сон	☐	☐
2. У меня было больше энергии, и я был (была) более активным	☐	☐
3. Я был (была) более уверен в себе	☐	☐
4. Работа доставляла мне больше удовольствия	☐	☐
5. Я стал более общительным (чаще звонил по телефону, больше выходил из дому)	☐	☐
6. Мне хотелось путешествовать, и я действительно ездил гораздо больше	☐	☐
7. Я стал водить автомобиль с большей скоростью и чаще рисковал	☐	☐
8. Я тратил больше (слишком много) денег	☐	☐
9. В повседневной жизни я чаще попадал в рискованные ситуации (и на работе, и в других обстоятельствах)	☐	☐
10. Я стал больше двигаться (заниматься спортом и т.д.)	☐	☐
11. У меня было много планов и проектов	☐	☐
12. Я стал более изобретательным, у меня было много идей	☐	☐
13. Я стал менее застенчивым и «закомплексованным»	☐	☐
14. Я одевался (одевалась) более ярко и экстравагантно (использовала более яркий макияж)	☐	☐
15. Мне хотелось чаще встречаться с людьми, и я действительно общался со многими	☐	☐
16. Секс стал интересовать меня больше, чем обычно, половое влечение повысилось	☐	☐
17. Я стал чаще флиртовать и (или) был более активен в сексуальном отношении	☐	☐
18. Я много говорил	☐	☐
19. Я думал быстрее, чем обычно	☐	☐
20. Я много шутил и каламбурил	☐	☐
21. Я легко отвлекался	☐	☐
22. У меня появилось много новых занятий	☐	☐
23. У меня мысли перескакивали с одного на другое	☐	☐
24. Я все делал гораздо быстрее и легче, чем обычно	☐	☐
25. Я стал более нетерпеливым и легко раздражался	☐	☐
26. Я раздражал и утомлял окружающих	☐	☐
27. Я часто ссорился	☐	☐
28. Настроение у меня было приподнятым и оптимистичным	☐	☐
29. Я пил много кофе	☐	☐
30. Я много курил	☐	☐
31. Я больше и чаще выпивал	☐	☐
32. Я принимал больше лекарств (седативных, анксиолитиков, стимуляторов)	☐	☐

4) Влияние подъемов настроения на разные аспекты Вашей жизни:

	И положительное, и отрицательное	Положительное	Отрицательное	Никакого влияния
Семья	☐	☐	☐	☐
Общение	☐	☐	☐	☐
Работа	☐	☐	☐	☐
Досуг	☐	☐	☐	☐

5) Реакция окружающих на Ваши подъемы настроения.

Как Ваши близкие реагировали, когда Вы были в состоянии «подъема», и что они об этом говорили?

Положительная реакция (Вас ободряли и поддерживали)	Нейтральная реакция	Отрицательная реакция (озабоченность, раздражение, неодобрение)	И положительная, и отрицательная реакция	Никакой реакции
☐	☐	☐	☐	☐

6) Продолжительность периодов подъема (в среднем)

Выберите только ОДИН из предлагаемых вариантов ответа

- ☐ 1 день ☐ дольше недели
☐ 2-3 дня ☐ дольше месяца
☐ 4-7 дней ☐ мне трудно судить (не знаю)

7) Случались ли у Вас такие состояния в последние двенадцать месяцев?

Да ☐ Нет ☐

8) Если да, то сколько дней в общей сложности продолжались эти периоды (в последние двенадцать месяцев)?

Приложение 2

HCL-8
(сокращенная русскоязычная версия для упрощенного выявления гипоманиакальных состояний в анамнезе)

Пункты шкалы		Да/Нет (1/0)	К	Промежуточная сумма
1 (1)	Мне требовалось меньше времени на сон		4,72	
2(13)	Я стал менее застенчивым и «закомплексованным»		2,49	
3 (18)	Я много говорил		1,95	
4(20)	Я много шутил и каламбурил		2,37	
5 (21)	Я легко отвлекался		2,61	
6 (23)	У меня мысли перескакивали с одного на другое		3,49	
7 (26)	Я раздражал и утомлял окружающих		2,06	
8 (28)	Настроение у меня было приподнятым и оптимистичным		2,36	
Всего				

Балльная оценка проводится следующим образом: в случае наличия у пациента положительного ответа на вопрос, 1 умножается на соответствующий коэффициент К. Оптимальная точка разделения для БАР II $\geq 9,3$ баллов (чувствительность 89,8%, специфичность – 71,5%)

Для простой суммы по 8 пунктам шкалы, оптимальная точка разделения составляет >3 , чувствительность в этой точке 90,5%, специфичность 69,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. М., 2012. 1072 с.
2. Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антikonвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб.: МИА, 1994, 269 с.
3. Мосолов С.Н. и соавт. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 3. С. 2–8.
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
5. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве (проект) // Современная терапия психических расстройств. 2007. № 3. С. 64–71.
6. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 2. С. 2–14.
7. Паклин Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат. BaseGroup Labs, 1995–2009.
8. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 11. С. 67–76.
9. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // J. Affect. Dis. 2005. Vol. 88, N 22. P. 217–233.
10. Angst J., Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder // Bipolar Dis. 2005. Vol. 7, Suppl. 4. P. 4–12.
11. Benazzi F., Akiskal H.S. The modified SCID Hypomania Module (SCID-Hba): a detailed systematic phenomenologic probing // J. Affect. Dis. 2009. Vol. 117. P.131–136.
12. Berk M., Dodd S. Bipolar II disorder: a review // Bipolar Dis. 2005. Vol. 7, N 1. P. 11–21.
13. Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M. et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64, N 4. P. 425–432.
14. Carta M.G., Hardoy M.C., Cadeddu M. et al. The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample // Clin. Pract. Epid. Ment. Health. 2006. Vol. 2. P. 2.

15. Coryell W., Endicott J., Maser J.D. et al. Long term stability of polarity distinctions in the affective disorders // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. P. 385–390.
16. Dunner D.L. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder // *Bipolar Dis.* 2003. Vol. 5, N 6. P. 456–463.
17. First M.B. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2011. Vol. 24, N 1. P. 1–9.
18. Forty L., Smith D., Jones L. et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32) // *J. Affect. Dis.* 2009. Vol. 114. P. 68–73.
19. Forty L., Kelly M., Jones L. et al. Reducing the Hypomania Checklist (HCL-32) to a 16-item version // *Affect. Dis.* 2010. Vol. 124, N 3. P. 351–356.
20. Gervasoni N., Weber Rouget B., Miguez M. et al. Performance of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) according to bipolar subtype and symptom severity // *Eur. Psychiatry*. 2009. Vol. 24. P. 341–344.
21. Ghaemi S.N., Miller C.J., Berv D.A. et al. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale // *J. Affect. Dis.* Vol. 84, N 3. P. 273–277.
22. Haghghi M., Bajoghli H., Angst J. et al. The Farsi version of the Hypomania Check-List 32 (HCL-32): applicability and indication of a four-factorial solution // *BMC Psychiatry*. 2011. Vol. 11. P. 14.
23. Hardoy M.C., Cadeddu M., Murru A. et al. Validation of the Italian version of the “Mood Disorder Questionnaire” for the screening of bipolar disorders // *Clin. Pract. Epid. Ment. Health*. 2005. Vol. 1. P. 8–10.
24. Hirschfeld R., Keck P., Karcher K., Kramer M., Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Bipolar Disorders*. 2003. Vol. 5, Suppl. 1.
25. Hirschfeld R.M., Vornik L.A. Recognition and diagnosis of bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65, Suppl. 15. P. 5–9.
26. Hirschfeld R.M.A., Cass A.R., Holt D.C.L., Carlson C.A. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic // *J. Am. Board. Fam. Pract.* 2005. Vol. 18, N 4. P. 233–239.
27. Hu C., Xiang Y.T., Ungvari G.S. et al. Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China // *J. Affect. Dis.* 2012. Vol. 140. P. 181–186.
28. Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples // *Aust. NZ J. Psychiatry*. 2004. Vol. 38. P. 433–438.
29. Judd L., Akiskal H., Schettler P. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 530–537.
30. Konuk N., Kiran S., Tamam L. et al. Validation of the Turkish version of the Mood Disorder Questionnaire for screening bipolar disorders // *Turkish J. Psychiatry*. 2007. Vol. 18. P. 147–154.
31. Kučukalić A., Bravo-Mehmedbašić A., Kulenović A.D. Frequency of bipolar affective disorder in patients with major depressive episode with or without psychiatric co-morbid disorders // *Psychiatr. Danub.* 2012. Vol. 24, Suppl. 3. P. 321–325.
32. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C. et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // *J. Affect. Disord.* 1994. Vol. 1, N 4. P. 281–294.
33. Leão I.A., Del Porto J.A. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Brazil: The 32 item hypomania symptom check-list, first Revision (HCL-32-R1) // *J. Affect. Dis.* 2012. Vol. 140, N 3. P. 215–221.
34. Lee D., Cha B., Park C.S. et al. Usefulness of the combined application of the Mood Disorder Questionnaire and Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in screening for bipolar disorder // *Compr. Psychiatry*. 2012. Nov. 11 [Epub ahead of print].
35. Łojko D., Rybakowski J., Dudek D. et al. Hypomania Check List (HCL-32) – hypomania symptoms questionnaire: description and application // *Psychiatr. Pol.* 2010. Vol. 44, N 1. P. 39–46.
36. Medical Practice Project. A state-of-the-science report for office of Assistant Secretary for the US Department of Health, Education Welfare. Baltimore, 1979.
37. Meyer T.D., Hammelstein P., Nilsson L.G. et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples // *Compr. Psychiatry*. 2007. Vol. 48, N 1. P. 79–87.
38. Miller C.J., Johnson S.L., Eisner L. Assessment tools for adult bipolar disorder // *Clin. Psychol. (New York)*, 2009. Vol. 16, N 2. P. 188–201.
39. Miller C.J., Klugman J., Berv D.A. et al. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder // *J. Affect. Dis.* 2004. Vol. 8. P. 1167–1171.
40. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostukova E.G. et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J. Affect. Dis.* 2014. Vol. 155. P. 90–95.
41. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Dis.* 2014. Vol. 16. P. 389–399.
42. Phelps J.R., Ghaemi S.N. Improving the diagnosis of bipolar disorder: predictive value of screening tests // *J. Affect. Disord.* 2006. Vol. 92, N 2–3. P. 141–148.
43. Poon Y., Chung K.F., Tso K.C. et al. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognised bipolar disorder in a general psychiatric setting // *Psychiatry Res.* 2012. Vol. 195, N 3. P. 111–117.
44. Rihmer Z., Gonda X. The effect of pharmacotherapy on suicide rates in bipolar patients // *CNS Neurosci. Ther.* 2012. Vol. 18, N 3. P. 238–242.
45. Scott J., Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders // *Encephale*. 2011. Vol. 37, Suppl. 3. P. 173–175.
46. Shabani A., Koohi-Habibi L., Nojomi M. et al. The Persian Bipolar Spectrum Diagnostic Scale and mood disorder questionnaire in screening the patients with bipolar disorder // *Arch. Iran Med.* 2009. Vol. 12. P. 41–47.
47. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Harnett-Sheehan K. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview // *J. Clin. Psychiatry*. 1998. Vol. 59, Suppl. 20. P. 22–33.
48. Smith D.J., Thapar A., Simpson S.A. Bipolar spectrum disorders in primary care: optimising diagnosis and treatment // *Br. J. Gen. Pract.* 2010. Vol. 60. P. 322–324.
49. Tafalla M., Sanchez-Moreno J., Diez T., Vieta E. Screening for bipolar disorder in a Spanish sample of outpatients with current major depressive episode // *J. Affect. Dis.* 2009. Vol. 114. P. 299–304.
50. Vieta E., Sánchez-Moreno J., Bulbena A. et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32) // *J. Affect. Dis.* 2007. Vol. 101, N 3. P. 43–55.
51. Wang H.R., Kim S.G., Kang S.H. et al. The Validation Study of the Korean Version of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale // *J. Korean Neuropsychiatr. Assoc.* 2008. Vol. 47. P. 533–539.
52. Williams J.B., Gibbon M., First M.B. et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992. Vol. 49, N 8. P. 630–636.
53. Wu Y.S., Angst J., Ou C.S. et al. Validation of the Chinese version of the hypomania checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypo(mania) in patients with mood disorders // *J. Affect. Dis.* 2008. Vol. 106, N 2. P. 133–143.
54. Yang H.C., Xiang Y.T., Liu T.B. et al. Hypomanic symptoms assessed by the HCL-32 in patients with major depressive disorder: A multicenter trial across China // *Affect. Dis.* 2012. Vol. 143, N 3. P. 203–207.
55. Yang H.C., Yuan C.M., Liu T.B. et al. Validity of the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32) in a clinical sample with mood disorders in China // *BMC Psychiatry*. 2011. Vol. 11. P. 84.
56. Yatham L.N. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66, Suppl. 1. P. 13–17.
57. Zimmerman M., Galione J., Ruggero C.J. et al. Performance of the Mood Disorders Questionnaire in a psychiatric outpatient setting // *Bipolar Disorders*. 2009. Vol. 11. P. 759–765.
58. Zimmerman M., Galione J.N., Ruggero C.J. et al. Are screening scales for bipolar disorder good enough to be used in clinical practice? // *Compr. Psychiatry*. 2011. Vol. 52, N 6. P. 600–606.
59. Zimmerman M., Galione J.N. Screening for bipolar disorder with the Mood Disorders Questionnaire: a review // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2011. Vol. 19. P. 219–228.

ВАЛИДИЗАЦИЯ РОССИЙСКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА HCL-32 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ II ТИПА СРЕДИ БОЛЬНЫХ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ С ДИАГНОЗОМ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова, А.А. Шафаренко,
П.В. Алфимов, А.Б. Костюкова, А.А. Курсаков, Л.В. Образцова

Целью настоящего исследования была валидизация русскоязычной версии опросника HCL-32 при выявлении больных с БАР II среди пациентов с текущим диагнозом РДР.

Материалы и методы. Психиатрический диагноз устанавливался на основании клинической оценки и верифицировался при помощи структурированного диагностического интервью MINI. Другим исследователем, ослепленным к результатам клинической оценки, пациент опрашивался по шкале HCL-32.

Результаты. В исследовании приняло участие 409 пациентов с диагнозом РДР. Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2%) пациентов, остальным 167 (40,8%) был установлен диагноз БАР II (35,9%) или БАР I (4,9%). Суммарный балл по шкале HCL-32 был существенно выше у больных с диагнозом, измененным на БАР II (18,2) и БАР I (20,9), чем у больных с верифицированным диагнозом РДР (10,85). Точка разделения в 14 баллов, как и в исследовании разработчиков, оказалась оптимальной для разделения БАР II и РДР с наилучшим соотношением значений чувствительности (83,7%)

и специфичности (71,9%). На следующем этапе были выделены наиболее важные вопросы, обеспечивающие наибольший вклад в дифференциальную диагностику между БАР II и РДР. В итоговую модель вошли 8 предикторов: снижение потребности в сне, меньшая застенчивость и закомплексованность, говорливость, желание шутить и каламбурить, отвлекаемость, «скачка» мыслей, раздражение и утомление окружающих, приподнятое и оптимистичное настроение. Была предложена сокращенная версия опросника, состоящая из 8 пунктов.

Выводы. Русскоязычная версия HCL-32 продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности для разделения РДР и БАР II и может быть рекомендована к применению в российской популяции как скрининговый инструмент. Предложена новая сокращенная версия шкалы из 8 пунктов.

Ключевые слова: валидизация шкалы для выявления гипомании, HCL-32, биполярное аффективное расстройство II типа, рекуррентное депрессивное расстройство.

VALIDATION OF THE HCL-32 RUSSIAN VERSION FOR DETECTION OF BIPOLAR II DISORDER PATIENTS AMONG THOSE WITH DIAGNOSIS OF RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

S.N. Mosolov, A.V. Ushkalova, E.G. Kostyukova, A.A. Shafarenko, P.V. Alfimov, A.B. Kostyukova,
A.A. Kursakov, L.V. Obratsova

Objective: validation of the HCL-32 Russian version for detection of Bipolar II Disorder (BP-II) among patients with diagnosis of recurrent depressive disorder (RDD).

Material and method: Psychiatric diagnosis was formulated on the basis of clinical evaluation and verified by means of the MINI structured diagnostic interview. Another investigator, unaware of clinical evaluation results, used the HCL-32 scale.

Results: Total 409 patients with RDD diagnosis participated in this investigation. The RDD diagnosis was confirmed in 242 (59.2%) patients, the rest 167 (40.8%) received the diagnosis BP-II (35.9%) or BP-I (4.9%). The total HCL-32 score was significantly higher in patients who received the diagnoses BP-II (18.2) and BP-I (20.9), in comparison with those with verified RDD (10.85). The cut-off score equal to 14 – like in the original study – happened to be optimal for delineating the BP-II and RDD with the

best ratio of sensitivity (83.7%) and specificity (71.9%) parameters. The second stage of investigation had to do with finding the most important questions, i.e. those contributing most to differential diagnosis between BP-II and RDD. The final version included 8 predictors, specifically: less need for sleep, diminished shyness, feeling at ease, talkativeness, desire to make jokes and play with words, distractibility, racing thoughts, causing irritation and tiredness in the environment, joyful and optimistic mood. The authors propose a brief version of the checklist consisting of 8 items.

Conclusion: The HCL-32 Russian version has demonstrated high sensitivity and specificity for discriminating between the RDD and BP-II and can be recommended as a screening instrument for Russian population. A new brief version of this checklist is proposed consisting of 8 items.

Key words: hypomania checklist validation, HCL-32, bipolar II disorder, recurrent depressive disorder.

Мосолов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: profmosolov@gmail.com

Ушкалова Анна Владимировна – младший научный сотрудник сектора психофармакотерапии отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: annaushk@yandex.ru

Костюкова Елена Григорьевна – кандидат медицинских наук, заведующая сектором психофармакотерапии отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: ekostukova@gmail.com

Шафаренко Алексей Александрович – младший научный сотрудник сектора психофармакотерапии отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: lapedot@yandex.ru

Алфимов Павел Викторович – младший научный сотрудник сектора нелекарственных методов лечения и интенсивной терапии отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: pavel.alfimov@gmail.com

Костюкова Анастасия Борисовна – младший научный сотрудник сектора психофармакотерапии отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: dobaja.helga@gmail.com

Курсаков Александр Артурович – младший научный сотрудник отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ; e-mail: alexander.kursakov@gmail.com

Образцова Любовь Витальевна – врач-психиатр, ГКУЗ МО ЦКПБ; e-mail: widewin@gmail.com

ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТПСИХОТИЧЕСКИХ ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПОЖИЛЫХ

О.Р. Смирнов

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии–
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России*

Проблема структурной нечеткости постпсихотических состояний, особенно у пожилых, несмотря на долгую историю исследований в этой области, по-прежнему актуальна. Полвека назад С.Г.Жислин писал, что после делирия или иного психоза у этих больных можно наблюдать «большое разнообразие вариантов», и диагностика затруднена тем, что в позднем возрасте «общеизвестные дифференциально-диагностические критерии теряют в части случаев свое значение» [4].

Известно, что в постпсихотическом переходном периоде часто встречаются благодушие, маломасштабный бред, астения, тревожная раздражительность, гипотимия и возвратная ажитация [12]. Благодушие, по мнению отечественных исследователей – это признак развивающегося сенильного процесса [1, 3, 13]. Маломасштабный бред ущерба, как считали С.А.Суханов и И.Н.Введенский [цит. по 2], также патогномоничен для этого заболевания. Астения, особенно в сочетании с раздражительностью и гипотимией в рамках дисфорий, в соответствии с концепцией А.А.Портнова [6], характерна для обратного синдромотаксиса при экзогенно-органических реакциях.

Следовательно, постпсихотические состояния можно рассматривать как комплексы симптомов, имеющих разную синдромальную принадлежность. Одни из них патогенетически связаны со сквозным синдромом снижения уровня личности по органическому типу. Другие перетекают из острого (этапного) во вставочный (переходный) синдром (в терминологии А.А. Портнова [6]).

В предыдущих исследованиях [11, 12] уже было показано, что переходные тревожные состояния у дементных больных развиваются после острых психозов 2-х типов: делирия и тревожной ажитации, протекающей без помрачения сознания. В данной работе предпринята попытка уточнить различия этих постпсихотических состояний с учетом возможных комбинаций сквозных и этапных синдромов.

Цель работы – выявить диагностически важные особенности переходных тревожных состояний после делирия и тревожной ажитации.

Задачи: 1) уточнить характер взаимосвязи между острым психозом, нозологией и патологически измененной почвой; 2) выявить частоту и синдромальную принадлежность клинически значимых симптомов; 3) оценить динамику этих симптомов.

Материал и методы

В исследование были включены 39 человек, 30 мужчин (76,9%) и 9 женщин (23,1%), в возрасте от 63 до 89 лет (средний возраст $78,55 \pm 6,09$ лет). Из них 17 (43,6%) страдали сенильной деменцией альцгеймеровского типа (СДАТ), 14 (35,9%) – васкулярной деменцией (ВД) и 8 (20,5%) – смешанной деменцией (СД), при которой атрофический процесс был ведущим, а цереброваскулярное заболевание – сопутствующим.

Отбирались стационарные больные, перенесшие острый психоз и находившиеся в переходном состоянии. Начало постделириозного периода совпадало с устойчивым прояснением сознания, а постажитационного – с первым эпизодом редукции психотического возбуждения. Дополнительным критерием отграничения психоза от переходного состояния была сумма баллов менее 25 по шкале NPI [12,14].

Диагноз деменции ставился на основе имеющихся анамнестических сведений и результатов наблюдения, в соответствии с критериями МКБ-10 [5].

Некогнитивные симптомы оценивались клинически. Их динамика (усиление, редукция, дезактуализация) квалифицировалась в соответствии с общим впечатлением. При этом учитывались данные медицинской документации и заключения специалистов.

В группу исследуемых феноменов были включены наиболее вероятные клинически значимые симптомы: возвратная ажитация, маломасштабный бред ущерба, благодушие, астения, галлюцинаторный бред, апатия, тревожная раздражительность и гипотимия.

Описательная статистика проводилась с помощью таблиц сопряженности, и различия между группами по частоте симптомов проверялись с помощью χ -критериев: χ -квадрата Пирсона и точного критерия Фишера. Степень влияния оценивалась с помощью критерия V Крамера. Расчеты производились с помощью программы SPSS.

Результаты

Тревожная ажитация чаще развивалась при сенильной деменции альцгеймеровского типа, а делирий – у страдающих васкулярной и смешанной деменцией (табл. 1)

Клинически значимые симптомы постажитационных состояний

Возвратная ажитация. Данный феномен представлял собой приступообразное непродолжительное (от нескольких часов до суток) неконтролируемое двигательное беспокойство, возникавшее обычно на фоне адекватной противотревожной терапии, через 3–5 дней после купирования психотического возбуждения. Связь с внешними причинами или вредностью выявить не удавалось. Данное возбуждение могло быть следствием невыясненных эндогенных причин, связанных, с высокой вероятностью, с природой основного заболевания. Всего оно наблюдалось в 18 случаях (46,2% от общего числа обследованных). В 9 случаях возвратная ажитация отмечалась после делирия (40,9%) и в 9 случаях после инициальной ажитированной тревоги (52,9%). При анализе частоты этого явления в разных нозологических группах были получены данные, отраженные в табл. 2

Таблица 1

Частота перенесённых психозов в трёх нозологических группах

	Делирий		Тревожная ажитация без помрачения сознания		p
	абс.	%	абс.	%	
Нозология					
СДАТ	4	23,5#	13	76,5*	0,001*
СД	6	75 #	2	25	
ВД	12	85,7	2	14,3*	0,001*
Итого	22	56,4	17	43,6	

Примечания: * – коэффициент V Крамера=0,619; # – точный критерий Фишера=0,028; коэффициент V Крамера=0,49; СДАТ – сенильная деменция альцгеймеровского типа; ВД – васкулярная деменция; СД – смешанная деменция.

Таблица 2

Частота возвратной ажитации при разных нозологиях

	СДАТ n=17		СД n=8		ВД n=14		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возвратная ажитация	11	64,7*	4	50	3	21,4*	0,016

Примечания: * – коэффициент V Крамера=0,433.

Различия по частоте этого симптома между СДАТ и ВД были достоверны. Контраст становился еще более выраженным, если при сравнении, помимо нозологии и психоза, учитывалась патологически измененная почва. То есть, для большей наглядности были отобраны только те, кто перенес делирий. Сравнивались страдающие атрофией без мультиинфарктного поражения (только группа СДАТ) с теми, кто страдал мультиинфарктным поражением мозга, развивавшимся без атрофии (группа ВД). Таким образом, если в первой группе мультиинфарктный мозговой процесс был минимален, то во второй, наоборот, был ведущим (табл. 3).

Динамический маломасштабный бред. Усиливающийся или актуализирующийся маломасштабный бред был условно обозначен как динамический. Он отсутствовал или был мало выражен в психозе, то есть, не определял поведения больного и даже не влиял на него. По мере убывания ажитации такой бред начинал выходить на первый план, появлялся чаще, держался дольше, влиял на поведение больного и в тяжелых случаях мог определять его.

При сравнении всех больных по этому показателю, независимо от нозологии, удалось выяснить, что после тревожной ажитации, протекавшей без помрачения сознания, динамический бред встречался чаще (в 10 случаях, 58,8%), чем после делирия (в 5 случаях, 22,7%), $p=0,022$.

Если же по этому показателю сравнивались больные с разными заболеваниями (табл. 4), то получалось, что при СДАТ и при СД этот симптом наблюдался достоверно чаще, чем при ВД, что указывало на его связь с атрофическим процессом.

Благодушие. Оно отличалось тем, что в переходном состоянии парадоксально сочеталось с гипотимией и раздражительностью, и поэтому было квалифицировано как *неконгруэнтное*.

Таблица 3

Частота возвратной ажитации в группах с различной патологически изменённой почвой

	Больные ВД, перенёвшие делирий n=12		Больные СДАТ, перенёвшие делирий n=4		p
	абс.	%	абс.	%	
Возвратная ажитация	3	25*	4	100*	0,019

Примечания: * – коэффициент V Крамера=0,655.

Таблица 4

Частота динамического бреда при разных заболеваниях

	СДАТ n=17		СД n=8		ВД n=14		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Динамический бред	11	64,7	4	50	0	0	0,01

Неконгруэнтное благодушие отмечалось во всех трех группах: при СДАТ – у 8 больных (47,1%), при СД – у 2 (25,0%), при ВД – у 1 (7,1%, достоверно реже, чем при СДАТ, $p=0,021$).

У тех, кто перенес делирий, неконгруэнтное благодушие встречалось редко, независимо от нозологии. После тревожной ажитации картина была иной. Отмечалась высокая частота в группах СДАТ (8 случаев из 13, 61,5%) и СД (1 случай, 50%) и отсутствие его в группе ВД (различия недостоверны из-за малого числа наблюдений).

Клинически значимые симптомы постделириозных состояний

Астения. В рамках постделириозных состояний наиболее значимой была астения, которая отмечалась в 20 случаях (90,9%), в то время как после ажитации она была лишь в 1 случае (5,9%, $p<0,001$). У страдающих СДАТ она отмечалась в 4-х случаях (23,5%), что было достоверно реже, чем при СД – в 6 (75%, $p=0,028$) и при ВД – в 11 (78,6%, $p=0,004$).

Резидуальный бред. При сравнении нозологических групп по этому показателю были выявлены некоторые различия, а именно: при ВД он отмечался в семи случаях (50%), а при СДАТ и СД встречался одинаково редко, то есть в двух случаях (11,8%, $p=0,044$) и в одном случае (12,5%, $p>0,05$) соответственно.

Подобное можно было объяснить тем, что бред был галлюцинаторным и встречался чаще у тех, кто перенес делирий. Важно отметить, что по общему клиническому впечатлению этот бред был убывающим.

Простое сравнение постделириозных и постажитационных состояний без учета нозологии показало, что в первой группе убывающий бред встречался чаще, чем во 2-й, то есть в 8 случаях (36,4%) против 2 (11,8%) (различия статистически недостоверны).

Чтобы сделать сопоставление более корректным и максимально исключить какое-либо влияние атрофической почвы на динамику галлюцинаторного бреда, из сравнения были исключены все страдающие СДАТ и СД, перенесшие делирий и потенциально способные продуцировать нарастающий маломасштабный бред, затухающий то, что осталось от психоза (т.е. галлюцинаторный бред). Таким образом, рассматривались только больные СДАТ, СД и ВД, перенесшие ажитацию, которые сравнивались с больными ВД, перенесшими делирий и, следова-

тельно, высоковероятно способными формировать галлюцинаторный бред. Всего таких случаев оказалось 29. В отобранной группе перенесших делирий (12 чел.) резидуальный бред был у 7 (58,3%), а в группе перенесших ажитацию без помрачения сознания (17 чел.) – в 2 случаях (11,8%, $p=0,014$), критерий Крамера равен 0,496, коэффициент сопряженности – 0,444.

Апатия. Апатия была реже у страдающих СДАТ (6 случаев – 35,3%), чем при СД – 5 (62,5%) и ВД – 10 (71,4%). Вероятно, потому, что у них реже возникали делирии. Чтобы проверить данное предположение, надо было сравнить частоту апатии у тех, кто перенес делирий с частотой у тех, у кого его не было. При этом следовало исключить всех, страдающих СДАТ и СД, перенесших делирий, так как в этих случаях апатия могла быть скрыта за сенильной суетливостью или благодушием. В свою очередь, больные ВД могли быть сами по себе отгороженными и апатичными и без связи с делирием. Поэтому те из них, кто перенес тревожную ажитацию без помрачения сознания, тоже не подходили для сопоставления. Таким образом, для сравнения были оставлены все страдающие СДАТ и СД, перенесшие ажитацию (в сумме 15 больных), которые сравнивались с больными ВД, перенесшими делирий (всего 12 больных). Результаты отражены в табл. 5.

Общие симптомы

Часто у обследованных больных встречались гипотимия и тревожная раздражительность. Гипотимия отличалась очевидной связью с тревогой, по мере угасания которой она синхронно редуцировалась, и поэтому была расценена как вторичная.

Частота этих симптомов не зависела от нозологии или природы перенесенного острого психоза. Данные приведены в табл. 6 и 7.

Таблица 6

Частота тревожной раздражительности и вторичной гипотимии у больных с разными заболеваниями

	СДАТ n=17		СД n=8		ВД n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тревожная раздражительность	15	88,2	6	75	11	78,6
Вторичная гипотимия	9	52,9	3	37,5	6	42,9

Таблица 5

Частота апатии в переходном состоянии в контрастных группах

	Группа, страдавших ВД и перенесших делирий n=12		Группа, страдавших СДАТ и СД и перенесших ажитацию без помрачения сознания n=15	
	абс.	%	абс.	%
Апатия	9	75	5	33,3

Примечания: $p=0,031$, Хи-квадрат Пирсона – 0,031, точный критерий Фишера – 0,054, коэффициент V Крамера – 0,41.

Таблица 7

Частота тревожной раздражительности и вторичной гипотимии после делирия и тревожной ажитации

	после делирия n=22		после ажитации n=17	
	абс.	%	абс.	%
Тревожная раздражительность	18	81,8	14	82,4
Вторичная гипотимия	10	45,5	8	47,1

Обсуждение

Разделение симптомов по их принадлежности к сквозному или этапному синдрому оказалось практически полезным, потому что при таком подходе картина переходного состояния могла быть легко подвергнута анализу и структурированию.

Вид перенесенного психоза и нозология. У страдающих СДАТ ажитация развивалась в 3/4 случаев, и ее трудно было связать с какой-либо соматической вредностью. Гораздо легче ее можно было объяснить действием таких специфических провоцирующих факторов, как смена обстановки, вынужденная обездвиженность, сенсорная депривация и т.п. [3, 9]. При СД и ВД наиболее вероятными причинами ажитации были цереброваскулярные расстройства, связь с ними могла быть прослежена клинически, с учетом данных неврологического обследования и заключений специалистов [8]. Коэффициент V Крамера 0,619 (табл. 1) говорит о выраженной связи между нозологией и перенесенным психозом.

Неконгруэнтное благодушие. Контраст по частоте этого симптома между группами СДАТ и ВД был ожидаемым, так как связь благодушия с мозговой атрофией (а не с цереброваскулярным заболеванием) хорошо известна из клинического опыта [1–3, 9]. Допуская, что благодушие может появляться на фоне гипотимии, легче выявить этот диагностически важный симптом.

Диагностически важные динамические характеристики. Следует отметить такую особенность переходного состояния как его нестабильность. На это указывали полученные ранее данные [12], и это же соотносится с точкой зрения С.Г.Жислина, считавшего, что малая вредность обуславливает нестабильность постпсихотической симптоматики [4]. Менее тяжелым психозом в исследуемых группах была ажитация без помрачения сознания, которая чаще всего развивалась у страдавших сенильно-атрофическим процессом. Следовательно, нестабильность переходного состояния, наиболее ярко проявлявшаяся в феномене возвратной ажитации, косвенно указывала на природу основного заболевания.

Квалификация симптома зависела от особенностей его динамики. Ажитация могла быть возвратной, а

бред – убывающим или нарастающим. При описании резидуального бреда С.Г.Жислин [4] не отмечал его динамических характеристик. Данное исследование показало, что такой бред мог сочетаться и постепенно замещаться нарастающим маломасштабным бредом ущерба, что создавало иллюзию стабильности бредовых расстройств. Взаимоисключающее влияние патологических процессов отмечалось С.Г.Жислиным тогда, когда он описывал нетипичные картины психозов, возникавшие из-за синхронного действия диаметрально противоположных процессов старения и острого психоза. Теперь же, анализируя полученные данные, можно сказать, что разная природа исследуемых феноменов обуславливала их разную динамику (нарастание и убывание), и учет этого, а также содержания бреда, позволяло судить о характере перенесенного психоза и природе основного ослабляющего заболевания.

Тревожная раздражительность и вторичная гипотимия создавали тот фон, учитывая который можно было понять некоторые характерные феномены [7, 10]. В частности, после делирия они сочетались с астенией в рамках дисфорий, а после ажитации, у страдающих мозговой атрофией, обуславливали неконгруэнтное благодушие.

Выводы

Клиника постпсихотических переходных состояний складывается из симптомов основного ослабляющего процесса и перенесенного психоза.

Нестабильность, неконгруэнтность и особая динамика симптомов – клинически важные особенности этих состояний.

После экзогенно-органического психоза (делирия) в переходном периоде частыми являются астения, резидуальный галлюцинаторный бред и апатия.

У больных, страдающих сенильно-атрофическим процессом, характерными признаками переходного состояния являются возвратная ажитация, динамичный маломасштабный бред и неконгруэнтное благодушие.

Общими симптомами для пациентов обеих групп, независимо от нозологии, являются тревожная раздражительность, сопровождающаяся вторичной гипотимией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букатина Е.Е. Старческое слабоумие, отношение к естественному старению и эндогенным психическим заболеваниям: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Л., 1988. 37 с.
2. Букатина Е.Е. Старческое слабоумие, отношение к естественному старению и эндогенным психическим заболеваниям: Дисс. ... докт. мед. наук. Л., 1988.
3. Букатина Е.Е. Ранняя диагностика старческого слабоумия, отграничение от психических нарушений при церебральном атеросклерозе и от эндогенных психических заболеваний в позднем возрасте: Методические рекомендации. М., 1988. С. 14, 16.
4. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М., 1965. 321 с.
5. Международная классификация болезней, 10-й пересмотр (МКБ-10). СПб., 1994. 303 с.
6. Портнов А.А. Общая психопатология. М.: Медицина, 2004. С. 48, 151–161.
7. Смирнов О.Р. Структурные особенности тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием // Клиническая геронтология. 2009. № 10–11. С. 32–35.
8. Смирнов О.Р. Клинико-динамические особенности тревоги у дементных больных // Материалы XV съезда психиатров России. М., 2010. С. 179.
9. Смирнов О.Р. Клиника деменций позднего возраста // Очерки клинической нейропсихиатрии. М., 2010. С. 112–136.
10. Смирнов О.Р. Психическая и соматическая тревога у пожилых, страдающих деменцией // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 4. С. 26–30.
11. Смирнов О.Р. Терапевтическая динамика постпсихотических тревожных состояний у больных позднего возраста со слабоумием // Клиническая геронтология. 2012. Т. 18, № 11–12. С. 16–20.
12. Смирнов О.Р. Особенности переходных тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 2. С. 33–37.
13. Шахматов Н.Ф. Психическое старение. М.: Медицина, 1996. 303 с.
14. Comings J.L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // J. Neurology. 1994. Vol. 44. P. 2308–2314.

ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТПСИХОТИЧЕСКИХ ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПОЖИЛЫХ

О.Р. Смирнов

В исследование было включено 39 пациентов, страдавших болезнью Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией. 22 из них перенесли делирий, 17 – тревожную агитацию без помрачения сознания. Больные наблюдались в постпсихотическом периоде. Для постделириозного состояния были характерны астения, убывающий резидуальный бред и апатия. После тревожной агитации часто отмечались возвратная агитация, неконгруэнтное благодушие, динамический маломасштабный бред. Сравнительный анализ показал, что первая группа симпто-

мов связана с острым экзогенно-органическим психозом, а вторая – с сенильно-атрофическим процессом. Кроме того, частыми симптомами в переходном периоде были тревожная раздражительность и вторичная гипотимия. Нестабильность, неконгруэнтность и особая динамика симптомов – клинически важные особенности этих состояний.

Ключевые слова: деменция, делирий, переходное состояние, тревога, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, дифференциальный диагноз.

DIAGNOSTICALLY IMPORTANT CHARACTERISTICS OF POSTPSYCHOTIC TRANSITORY CONDITIONS IN ELDERLY PATIENTS

O.R. Smirnov

The author reports about research involving 39 patients with Alzheimer, and vascular and mixed dementia. 22 of them had experienced a delirium and 17 had experienced anxious agitation without clouded consciousness. The patients were followed in post-psychotic period. Post-delirious conditions were characterized by asthenia, diminishing residual delusions and apathy. The anxious agitation was frequently followed by recurrent agitation, incongruent placidity or small-scale delusion. Comparative analysis showed that the first

group of symptoms was associated with organic psychosis, while the second group of symptoms was associated with age-related atrophic processes. Among other frequent symptoms in transitory states the author mentioned anxious irritability and secondary hypothyria. Instability, incongruence and special course also happen to be important characteristics of these conditions.

Key words: dementia, delirium, transition conditions, anxiety, vascular dementia, Alzheimer disease, differential diagnosis.

Смирнов Олег Рудольфович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела психической патологии позднего возраста Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: oleg_rud_s@mail.ru

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К СОЦИАЛЬНО-КОГНИТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ РАБОТЕ С БОЛЬНЫМИ ШИЗОФРЕНИЕЙ

**О.О. Папсуев, Л.Г. Мовина, Н.Д. Семенова, М.В. Миняйчева,
Я.А. Сторожакова, О.В. Лиманкин, А.В. Нарышкин, М.С. Шейфер,
Л.А. Арбузова, И.Н. Буянцева, А.А. Железнякова, Ю.Г. Моргунова,
О.Б. Мязина, А.В. Палин**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России,
СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница
№1 им. П.П.Кащенко»,
ГБУЗ «ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ»,
ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница»*

Нарушения социального функционирования – один из основных факторов снижения качества жизни у пациентов с шизофренией. Эти нарушения проявляются практически в каждой области жизни больных – в их занятости, межличностных отношениях, социализации и независимом проживании [17]. Именно нарушения социального функционирования ведут к инвалидизации и являются одним из факторов, поддерживающих инвалидность среди больных шизофренией на достаточно высоком уровне [18]. В последние годы исследователи особо выделяют дефицит нейрокогнитивных, социально-когнитивных и мотивационных факторов в плане их влияния на социальное функционирование. Производятся попытки через нарушения различных доменов социальных когний проследить патогенетический механизм развития симптомов шизофрении [30].

Сдвиг акцента на внебольничное звено при оказании психиатрической помощи, активное развитие новых форм помощи ведет к поиску соответствующих современным тенденциям программ реабилитации больных шизофренией, базирующихся на принципах сберегающе-превентивной реабилитации [2]. И.Я.Гурович описывает реабилитацию как «восстановление или формирование утраченных в условиях, нарушенных в результате болезни когнитивных, мотивационных, эмоциональных ресурсов личности» [1]. Закономерно, точки приложения реабилитационных воздействий сосредотачиваются вокруг нейрокогний, мотивации и социальных когнитивных функций.

В литературе растет количество публикаций, предлагающих разного рода тренинговые программы, нацеленные на социально-когнитивные, нейрокогнитивные и мотивационные нарушения [19, 23, 31, 32]. Одни авторы предлагают направленные методики, в ходе которых работа ведется

«прицельно» с одним из доменов социальных когний, например, тренинги распознавания эмоций (FAR) W.Wolwer, (TAR) G.Sachs [38, 39]. С другой стороны, D.L.Roberts и W.P.Horan предлагают методики, направленные на работу сразу с несколькими социально-когнитивными доменами [20, 36].

Мета-анализ, проведенный M.M.Kurtz и Ch.L.Richardson, показал значительное влияние социально-когнитивных тренингов на социальную функцию [26]. Большой эффект наблюдался у пациентов с большей длительностью заболевания и с преимущественным влиянием тренингов на домены распознавания эмоций и внутреннюю модель сознания другого. У молодых пациентов лучше проявлялся эффект генерализации. При этом существенных различий между методологией тех или иных тренингов выявлено не было [26].

P.H.Lysaker и G.Dimmaggio предложили новую концепцию понимания социальных когний: способность больного к восприятию собственных и чужих чувств, способность к рефлексии собственного и чужого сознания были объединены и названы метакогницией. В сознании человека формируются именно синтетические образы и представления себя и других. В отличие от традиционных подходов, оценивающих общую правильность суждений, метакогниции рассматриваются и изучаются именно в контексте взаимовлияния и взаимодействия их компонентов [27]. Данный подход серьезно усложняет оценку социально-когнитивных функций, но, с другой стороны, имеет теоретическое преимущество, поскольку искусственное деление социальных когний на домены влечет ряд ограничений в понимании комплекса их взаимодействия. Авторы предлагают ряд отправных точек для создания программ, направленных на работу с метакогницией. Одним из результатов такой работы является то, что жизнь

пациента наполняется значениями и смыслами, что, в свою очередь, способствует активизации совладающих механизмов и их надлежащей интеграции. Целью метакогнитивной терапии должно стать формирование у пациента своих собственных представлений о себе, других, окружающем мире и психическом расстройстве.

Описанный выше подход идет в одном ряду с исследованиями мотивации у больных шизофренией [10], в рамках которых мотивации отводится роль ключевого посредника между нейрокогнитивными и социально-когнитивными функциями [34], что во многом определяет социальное функционирование пациентов. Данные взаимодействия должны находить отражение в терапевтических подходах [14].

С учетом вышеизложенного, в отделе внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи МНИИП – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России была разработана программа вмешательства, включающая мотивацию к реабилитации и тренинг социально-когнитивных функций. Программа была успешно апробирована в условиях медико-реабилитационного отделения клиники МНИИП.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комплексного мотивационного и социально-когнитивного вмешательства в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе медико-реабилитационного отделения МНИИП – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, медико-реабилитационного отделения ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница», санаторного отделения СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко», медико-реабилитационного отделения ГБУЗ «ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ».

По два специалиста из каждого учреждения (психиатр, психолог) в ходе специального семинара на базе медико-реабилитационного отделения МНИИП участвовали в обучающих теоретических и практических занятиях по методикам проведения тренинга мотивации и метакогнитивного тренинга, а также методикам оценки психопатологической симптоматики, когнитивных и социально-когнитивных функций.

В исследование включались пациенты с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в стабилизированном состоянии, находящиеся на стационарном или полустационарном лечении. Допускалось наличие негрубой подострой или резидуальной симптоматики, не определяющей поведение пациентов, дающей возможность пациентам участвовать в групповой терапии.

Все пациенты были включены в комплекс последовательных мотивационных и социально-когнитивных

вмешательств. На первом этапе с пациентами проводилась групповая психосоциальная работа в рамках модуля мотивации к реабилитации (Н.Д.Семенова, И.Я.Гурович). Модуль включает в себя 6–8 занятий, которые проводились 2 раза в неделю и длились 60 минут. В формате группы с пациентами осуществлялось мотивирование, складывающееся из побудительных воздействий на пациента (внешних или интериоризированных), а также мотивационных взаимодействий разного рода (эмоциональное заражение и увлечение, мотивационный диалог и др.). При этом активно использовалась специально созданная среда, мотивирующая пациента, когда он сам становится источником активности для себя и своего окружения [8].

По завершении тренинга мотивации пациенты включались в одну из групповых форм тренировки социальных когний – метакогнитивный тренинг.

Метакогнитивный тренинг [6, 32] представляет собой модуль, состоящий из 8 занятий, в ходе которых повышается осведомленность пациентов о социальных и базовых когнитивных нарушениях. Пациенты побуждаются к их критическому осмыслению, в результате чего дополняется и изменяется их привычный стиль поведения. Авторы методики основываются на положении, высказанном J.Klosterkötter, заключающемся в том, что психоз или очередное обострение не является неожиданным или сиюминутным событием. Ему предшествует постепенное нарушение социальных когний, в ходе чего меняется правильное восприятие окружающей среды. Таким образом, повышая метакогнитивную компетентность, можно предотвратить или снизить риск повторных обострений [24]. Каждое занятие посвящено одному из доменов социальных когний, нейрокогний или «отрицательным когнитивным схемам». В ходе занятий приводятся яркие примеры когнитивных искажений, после чего пациенты поощряются к высказываниям и поиску похожих ситуаций из собственного опыта. Также подчеркиваются и непродуктивные стратегии совладания (избегание, подавление мыслей) и предлагаются более рациональные способы поведения.

В группу включалось 6–8 пациентов. В каждом из участвующих учреждений было проведено от 1 до 3 циклов комплексного вмешательства.

Методы обследования

1. Клинико-психопатологический – критерии психических расстройств в соответствии с МКБ-10, шкала оценки позитивных и негативных симптомов шизофрении PANSS [21], шкала депрессии при шизофрении CDSS [9], опросник оценки выраженности симптомов шизофрении PSYRATS [16].

2. Клинико-социальный – шкала личностного и социального функционирования PSP [33], специально разработанная карта пациента с паспортной частью и основными социальными характеристиками.

3. Нейропсихологический – краткая батарея нейрокогнитивных тестов BACS [7,22].

4. Исследование социальных когнитивных функций:

- методика понимания намека (Hinting task, HT, R.Corcoran, 1995) состоит из десяти кратких историй, направленных на оценку функционирования ВМСД (внутренняя модель сознания другого – «Theory of mind»). От пациента требуется вынести социальное суждение о намерениях главного героя: после чтения каждой истории пациента спрашивают, что главный герой/героиня имеет в виду. По существу, рассказы обеспечивают социальный контекст, в котором пациенты должны мысленно представить себя, чтобы правильно определить намерения и ответить на вопрос [12];

- опросник противоречивых агрессивных намерений (Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire – AIHQ, D.R.Combs и соавт., 2007) [11]. Опросник состоит из 15 кратких историй/виньеток, в которых изложены ситуации трех видов – негативно двусмысленные, преднамеренные и случайные. Данная методика измеряет атрибутивную предубежденность по следующим параметрам: враждебные намерения (hostility bias – HB), преднамеренность/умышленность (blame score – BS), агрессивные намерения (aggression in the situations – AB). Каждый пациент получает 5 оценок по данному тесту;

- тест «Лица Экмана» (The Ekman 60 Faces Test/ Ekman-60, P.Ekman, W.Friesen, 1976) [13] – методика, направленная на оценку способности к распознаванию эмоций. Пациентам поочередно демонстрируется 60 фотографий актеров, лица которых выражают ту или иную эмоцию, по 10 на каждую из 6 эмоций (удивление, печаль, счастье, страх, презрение, гнев).

- шкала социальной перцепции (Social Perception Scale – SPS, J.C.Ruiz, S.García, I.Fuentes, M.García-Merita, 2005) направлена на выявление способности испытуемого ориентироваться в социальном контексте, опираясь на статические изображения различных социальных ситуаций, 2 из которых нейтральны и две – эмоционально окрашены. Оценивается способность правильно и более полно идентифицировать зрительные стимулы, которые могут помочь разобраться в ситуации, начиная от местоположения, заканчивая позами и мимикой действующих лиц [37].

- шкала апатии (Apathy evaluation scale – AES, Marin R.S., 1990) включает в себя оценку поведенческих, когнитивных и эмоциональных аспектов, то есть – целенаправленное поведение (отсутствие или снижение усилий, инициативы), снижение интересов, эмоциональное безразличие. Опросник состоит из 18 утверждений, которые необходимо оценить по шкале от 1 до 4 (1 – совсем не верно; 2 – скорее не верно; 3 – скорее верно; 4 – определено верно) на основании самочувствия пациента и его поведения за последние 4 недели. Существует три версии шкалы AES: самоопросник для пациента (AES-S), опросник для родственника (информанта) пациента (AES-I) и

опросник, предназначенный для заполнения врачом или другим специалистом (AES-C) в виде частично структурированного интервью. Время заполнения бланка 10–20 минут. Для оценки результатов необходимо произвести перекодировку по ответам и суммировать их. Пороговые баллы AES располагаются от 18 до 72. При оценке здоровых взрослых людей характерно – AES-C: 26 (± 6); AES-I: 26 ($\pm 7,5$); AES-S: 28 (± 6) [28, 29].

5. Статистический анализ производился при помощи критерия Уилкоксона для зависимых переменных в непараметрических выборках в программе Statistica 10.0.

Результаты

Всего было обследовано 65 пациентов, мужчин – 28 человек (43,1%), женщин – 37 человек (56,9%). Средний возраст составил $37,6 \pm 11,1$ лет.

В табл. 1 приведено распределение пациентов по диагностическим категориям в соответствии с критериями МКБ-10.

Таблица 1

Формы и типы течения шизофрении

Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (n=64)	Количество пациентов абс. (%)
Шизофрения:	
- параноидная	44 (68,8)
- недифференцированная	6 (9,4)
- резидуальная	1 (1,6)
- простая	1 (1,6)
- кататоническая	6 (9,4)
Малопрогрессирующая шизофрения	3 (4,7)
Острое полиморфное психотическое расстройство	1 (1,6)
Шизоаффективное расстройство	2 (3,1)
Типы течения шизофрении:	
- эпизодический	20 (45,5)
- непрерывный	24 (54,5)

Возраст начала заболевания – $24,8 \pm 8,4$ года, длительность заболевания на момент обследования составила $12,5 \pm 9,5$ лет. В целом группа характеризовалась достаточно выраженным течением болезни с частыми госпитализациями, у нескольких пациентов общее количество госпитализаций приближалось к 40 (среднее количество госпитализаций в психиатрический стационар за время болезни составило $6,3 \pm 6,9$), при этом основная часть пациентов преимущественно получала помощь именно в стационарных условиях (среднее количество помещений в дневной стационар составило $0,9 \pm 1,7$).

На момент включения в исследование медиана по шкале продуктивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS) составила 77 баллов, а медиана по шкале общего клинического впечатления CGI-S – 4. Данные 10 пациентов с суммарным баллом выше 85 в дальнейшем анализе не учитывались

из-за возможного влияния на выполнение когнитивных тестов.

Структуру обострений преимущественно составляла аффективно-бредовая (26 чел., 40%), полиморфная (18 чел., 28%) и бредовая симптоматика (14 чел., 22%). Показатели шкалы депрессии при шизофрении Калгари (CDSS) в целом не выявили существенного уровня депрессивных расстройств, которые могли бы влиять на показатели когнитивного функционирования ($4,4 \pm 3,7$), однако в общей выборке было 8 пациентов со значениями шкалы CDSS 10 баллов и более. Показатели когнитивных функций данных пациентов при дальнейших расчетах не учитывались.

На момент обследования 56 пациентов получали психофармакотерапию. Из них 53 человека (94%) принимали антипсихотики. Средняя доза в хлорпромазиновом эквиваленте составила $471 \pm 368,5$ мг/сут. Также пациенты принимали антидепрессанты (20 чел., 36%), нормотимики (10 чел., 18%), транквилизаторы (4 чел., 7%) и корректоры (21 чел., 38%). Максимальная доза корректора составляла 7 мг/сут биперидена или 8 мг/сут тригексифенидила.

Социальный статус, в целом, характерен для пациентов стационара данных диагностических категорий. Более половины пациентов (37 чел., 57%) имели высшее или незаконченное высшее образование. Еще 15 пациентов (23%) получили среднее специальное образование. 13 больных (20%) имели среднее или неполное среднее образование. При этом 35 человек (54%) имели 2 или 3 группу инвалидности по психическому заболеванию, только 6 человек (9%) продолжали учиться или работать, 24 человека (37%) не имели постоянной занятости при отсутствии группы инвалидности.

Только 5 пациентов (8%) из всей выборки имели собственные семьи, остальные больные были холосты (44 чел., 68%), разведены (12 чел., 19%) или вдовы (3 чел., 55%). У подавляющего большинства пациентов (50 чел., 77%) наблюдались узкие социальные сети, общение было ограничено семьей и единичными знакомыми.

Значение медианы по шкале PSP составило 56 баллов. Таким образом, обследованные пациенты, при

достаточно высоком уровне образования, демонстрировали существенные трудности социальной адаптации с утратой коммуникативных навыков, нарастание аутизации, большинство больных было не только юридически, но и фактически нетрудоспособно. Интересно отметить, что 43 пациента (66%) декларировали желание трудоустроиться, 33 человека (51%) заявили о желании выздороветь, 28 человек (43%) хотели бы разнообразить свою жизнь и повысить уровень активности. Создать собственную семью хотел бы 21 пациент (60%).

Из 65 обследованных пациентов 11 человек не были включены в групповую работу по причине выраженности психопатологических расстройств (PANSS > 85 баллов), еще 10 пациентов имели выраженные депрессивные расстройства (CDSS > 10 баллов) и не включались в группу обследования по этой причине до стабилизации состояния.

Всего полный курс тренингов полностью прошло 37 пациентов. Семь пациентов были вынуждены досрочно прекратить участие в исследовании (три пациента устроились на работу, один пациент участвовал в судебном разбирательстве, один сменил место жительства, один пациент не смог продолжать участие по соматическому состоянию, одна пациентка отказалась от участия без объяснения причин). Таким образом, показатель выбывания составил 15,9%, что вполне согласуется с тяжестью выборки больных.

При помощи критерия Уилкоксона для непараметрических выборок была проанализирована эффективность вмешательства у пациентов, полностью прошедших комплексное вмешательство.

В табл. 2 приведена динамика показателей психопатологической симптоматики и социального функционирования.

Таблица демонстрирует статистически значимые изменения по всем подшкалам шкалы PANSS, а также изменения значений шкалы PSP. При этом на уровне тенденции отмечается снижение дозировок психотропных препаратов в хлорпромазиновом эквиваленте, не достигающее, однако, статистической значимости ($p=0,062$).

Таблица 2

Динамика показателей психопатологической симптоматики и социального функционирования

Показатели	До вмешательства	После вмешательства	T	Z	p
Хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут	443 ± 364	356 ± 328	32,0	1,86	0,062
P сумма	$141 \pm 3,8$	$11,1 \pm 4,1$	31,5	4,02	0,002
N сумма	$20,3 \pm 3,9$	$15,7 \pm 5,3$	14,0	4,67	0,001
G сумма	$38,3 \pm 4,9$	$29,8 \pm 6,6$	32,5	4,22	0,001
PANSS сумма	$72,7 \pm 8,5$	$57,1 \pm 13,7$	30,5	4,36	0,001
PSP	$55,4 \pm 9,8$	$68,5 \pm 10$	13,5	4,41	0,001

Примечания: P сумма – сумма баллов по подшкале продуктивных симптомов PANSS, N сумма – сумма баллов по подшкале негативных симптомов PANSS, G сумма – сумма баллов по подшкале общих психопатологических симптомов PANSS, PANSS сумма – сумма баллов по шкале PANSS.

Результаты статистического анализа шкалы BACS

Показатель	До вмешательства		После вмешательства		p
	Z-Score	CO	Z-Score	CO	
BACS сумма	-1,89139	1,910789	-1,16143	1,61377	0,001
Слухоречевая память	-0,56667	1,597958	-0,32429	1,645619	0,427
Последовательность чисел	-1,04778	1,467583	-0,83257	1,251468	0,331
Моторные навыки	-1,34556	1,675675	-1,12086	1,510439	0,1301
Речевая беглость	-1,00083	1,034149	-0,66143	1,014806	0,042
Шифровка	-1,85861	1,942007	-1,82286	1,514554	0,443
«Башня Лондона»	-0,52333	1,639019	0,586285714	1,73122209	0,001

Примечания: Z-Score – стандартизированный по норме балл, CO – стандартное отклонение.

Анализ показателей шкалы PSYRATS, отражающей выраженность продуктивной симптоматики и субъективную тяжесть этой симптоматики для пациента, показал, что статистически значимые изменения коснулись только части шкалы, описывающей нарушения мышления ($p > 0,05$). При этом изменений относительно выраженности, содержания и влияния на жизнь пациента галлюцинаторных переживаний зарегистрировано не было.

Показатели краткой методики оценки когнитивных функций при шизофрении (BACS) рассчитывались в соответствии со стандартизованными нормативными данными [7], при статистическом анализе использовались z-оценки, отражающие отклонение от нормы в ту или иную сторону.

Результаты статистического анализа шкалы BACS приведены в табл. 3.

Как видно из таблицы, суммарный стандартизированный балл шкалы BACS повысился за счет двух доменов: вербальная беглость и пространственное восприятие, тем не менее, оставаясь в зоне тяжелых нарушений по A.Reichenberg и P.D.Harvey [35].

Что касается социальных когний, то при попарном сравнении данных обследования до вмешательства и сразу после метакогнитивного тренинга, была выявлена следующая динамика. Пациенты, прошедшие комплексное вмешательство, стали лучше распознавать эмоции в мимике других людей. Общий балл по тесту Экмана увеличился практически на 4 единицы ($44,6 \pm 6,8$ и $48,3 \pm 6,3$ соответственно, $p = 0,001$). Причем, изменения произошли преимущественно за счет улучшения распознавания отрицательных эмоций (табл. 4).

Также наблюдались изменения в домене внутренней модели сознания другого, измеренного при помощи теста Hinting task: общий балл до начала вмешательства составлял $17,7 \pm 1,7$, после комплексного вмешательства – $19,2 \pm 1,13$ ($p > 0,001$).

Данные по домену социальной перцепции приведены в табл. 5.

Атрибутивный стиль пациентов практически не подвергся существенным переменам. Стоит отметить только статистически значимые изменения в пункте «враждебные намерения в преднамеренных ситуациях» ($9,0 \pm 2,7$ vs. $7,3 \pm 2,0$, $p = 0,001$).

Статистически значимые изменения произошли с показателями шкалы апатии и специально разработанной карты, отражающими эффективность тренинга мотивации. Шкала апатии предъявлялась до и сразу после мотивационного тренинга. Карта мотивации заполнялась до комплексного вмешательства и по завершении всех процедур. Результаты приведены в табл. 6. Следует отметить, что изменения коснулись, как части шкалы, оцениваемой специалистом,

Таблица 4

Динамика показателей теста Экмана

Показатель	До вмешательства	После вмешательства	p
Удивление	$8,7 \pm 1,4$	$8,8 \pm 1,4$	0,955
Печаль	$8,2 \pm 1,6$	$8,5 \pm 1,4$	0,661
Счастье	$9,4 \pm 1,3$	$9,8 \pm 0,6$	0,272
Страх	$5,4 \pm 2,3$	$6,9 \pm 2,0$	0,001
Презрение	$7,0 \pm 2,0$	$7,7 \pm 1,6$	0,073
Гнев	$5,7 \pm 2,1$	$6,7 \pm 1,8$	0,014
Сумма баллов	$44,6 \pm 6,8$	$48,3 \pm 6,3$	0,001

Таблица 5

Динамика показателей социальной перцепции по шкале SPS

Показатель	До вмешательства		После вмешательства		p
	Балл	CO	Балл	CO	
Стимулы	22,7	10,2	26,0	10,0	0,011
Интерпретация	67,6	11,1	70,2	11,8	0,281
Титул	32,9	12,8	27,4	9,6	0,027

Примечания: CO – стандартное отклонение.

так и самоопросника. При этом уровень апатии, оцениваемый специалистом, оказался выше самооценки, как до тренинга мотивации, так и после него. Было зафиксировано снижение уровня апатии в динамике, достигающей статистической значимости при $p=0,001$ (AES-C) и $p=0,036$ (AES-S).

На декларативном уровне изменились высказывания пациентов относительно целей на ближайшее время. Пациенты чаще заявляли о том, что хотели бы изменить жизнь к лучшему, выздороветь, разнообразить социальную активность.

Учитывая выраженную динамику продуктивных и негативных симптомов шизофрении, определенных

при помощи шкалы PANSS, а также тенденции к изменению лекарственной нагрузки, дополнительно был проведен корреляционный анализ с целью выявить возможные зависимости наблюдаемой динамики социально-когнитивных функций, уровня мотивации и характера запроса.

В ходе статистического анализа методом Спирмена были прокоррелированы факторы, характеризующие данную выборку, с показателями, отражающими социальные когниции, нейрокогниции, психопатологическую симптоматику, текущую терапию до и после вмешательства. Табл. 7 наглядно демонстрирует отсутствие значимых корреляционных связей

Таблица 6

Динамика по методикам, косвенно оценивающим мотивационную функцию

Показатель	До мотивационного тренинга		После мотивационного тренинга		p
	Балл	СО	Балл	СО	
AES-C (заполняется клиницистом)	45,3	7,0	39,0	7,8	0,001
AES-S (самоопросник)	34,1	9,6	32,1	7,5	0,036
Показатель	До мотивационного тренинга		После метакогнитивного тренинга		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Мотивация к трудоустройству	25	68	30	81	0,182
Мотивация к выздоровлению	21	57	30	81	0,016
Мотивация к социальной активности	14	38	24	65	0,018
Мотивация к созданию семьи	14	38	13	35	0,767
Уровень притязаний завышенный	17	46	6	16	0,007
Уровень притязаний заниженный	10	27	12	32	0,179
Уровень притязаний адекватный	9	24	19	51	0,011
Притязания отсутствуют	1	3	0	0	-

Примечания: СО – стандартное отклонение.

Таблица 7

Корреляционный анализ (после метакогнитивного тренинга)

	УПЗв	УПЗн	УПА	ХпЭкв	Р сумма	Н сумма	Г сумма	PANSS сумма	ТА	АА
ХпЭкв	-0,14	0,49*	-0,27	1,00	0,40*	0,08	0,32	0,37*	-0,18	0,41*
Р сумма	0,20	0,37*	-0,37*	0,40*	1,00	0,40*	0,81*	0,82*	-0,12	0,18
Н сумма	0,29	0,17	-0,30	0,08	0,40*	1,00	0,58*	0,69*	-0,02	0,04
Г сумма	0,22	0,34*	-0,36*	0,32	0,81*	0,58*	1,00	0,96*	-0,01	0,05
PANSS сумма	0,23	0,37*	-0,39*	0,37*	0,82*	0,69*	0,96*	1,00	-0,11	0,13
PSP	-0,43*	-0,12	0,56*	-0,01	-0,20	-0,51*	-0,17	-0,27	-0,04	0,09
BACS Z-Score:	0,06	-0,34*	0,21	-0,25	-0,17	0,00	-0,13	-0,12	0,04	-0,07
Ekman-60 сумма	-0,28	0,15	0,20	0,15	0,15	-0,12	-0,03	0,00	-0,30	0,23
Общий балл НТ	-0,24	-0,10	0,40*	0,16	0,12	0,02	0,16	0,13	0,22	-0,28
AES-C	0,28	0,12	-0,36*	0,14	0,15	0,44*	0,18	0,45*	-0,26	0,07
AES-S	-0,41*	0,48*	-0,10	0,28	-0,17	-0,19	-0,35*	-0,30	-0,06	0,18

Примечания: * – отмеченные корреляции значимы при $p<0,05$, УПЗв – уровень притязаний завышенный, УПЗн – уровень притязаний заниженный, УПА – уровень притязаний адекватный, ХпЭкв – хлорпромазиновый эквивалент, ТА – традиционные антипсихотики, АА – атипичные антипсихотики, AES-C – шкала апатии (для клинициста); AES-S – шкала апатии (самоопросник), НТ – Hinting task (понимание намека); Р сумма – сумма баллов по подшкале продуктивных симптомов PANSS, Н сумма – сумма баллов по подшкале негативных симптомов PANSS, Г сумма – сумма баллов по подшкале общих психопатологических симптомов PANSS, PANSS сумма – сумма баллов по шкале PANSS.

между психопатологической симптоматикой, нейрокогнциями и социальными когнциями. Умеренные положительные корреляции прослеживаются между показателями шкалы апатии AES-C и субшкалой негативных симптомов и общим баллом шкалы PANSS. Влияния доз и видов антипсихотической терапии на исследуемые показатели обнаружено не было. При подобном анализе тех же переменных до комплексного вмешательства, также не было обнаружено статистически значимых корреляций между показателями социальных когний, психопатологической симптоматикой, дозами и видами антипсихотической терапии. Разницу лишь составили значения шкалы AES-C, где корреляции прослеживались со всеми субшкалами шкалы PANSS, сила данных связей также была существенно выше ($P = 0,63$, $N = 0,46$, $G = 0,72$, общий балл – $0,73$ при $p < 0,05$).

Обсуждение

В отличие от предыдущего исследования, проведенного нами на выборке стабилизированных пациентов клиники научно-исследовательского института [5], данное исследование было максимально приближено к реальным условиям широкой клинической практики крупного психиатрического учреждения. Был реализован трансляционный принцип, когда научно-обоснованный подход был одномоментно внедрен сразу в трех медицинских учреждениях.

Обученные специалисты были вынуждены столкнуться с реалиями повседневной практики, заключающимися в сокращении длительности пребывания пациентов на койке, формализации подхода к работе с больными, феномене «вращающихся дверей». Треть обследованных пациентов (32%) по своему психическому состоянию (отсутствие ремиссии по критериям шкалы PANSS, клинически значимая депрессивная симптоматика по шкале CDSS) не могла участвовать в групповой работе, в то время как изначально эти пациенты рассматривались как возможные кандидаты для участия в программе.

Следует отметить тот факт, что средний возраст больных приближался к 40 годам, а средняя длительность заболевания составила около 12 лет. У части больных наблюдались частые и даже сверхчастые госпитализации (более 2 раз в год) [4]. Неблагоприятную картину дополняли узкие социальные сети, больший, по сравнению с популяцией, процент инвалидности, у половины пациентов наблюдались тяжелые формы расстройств (непрерывное течение параноидной шизофрении, кататоническая, простая формы). Учитывая значения шкалы PANSS как у первоначальной выборки (77 баллов), так и у включенных в исследование больных (73 балла), что соответствует неполной ремиссии, как минимум, у 70% обследованных, больные получали достаточно высокие дозы антипсихотической терапии (443 ± 364 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте).

Однако недавнее мета-аналитическое исследование влияния социально-когнитивных тренингов на социальное функционирование выявило интересные факты. Так, максимальная эффективность таких тренингов наблюдалась именно в группах уже давно болеющих пациентов, находящихся в стационаре и получающих достаточные дозы антипсихотической терапии [26]. В нашем случае редукция суммарного среднего балла PANSS более чем на 10 пунктов, безусловно связана с медикаментозной терапией, однако следует обратить внимание на то, что изменения коснулись также и подшкалы негативных расстройств (на 4,6 балла при $p = 0,001$). Динамика показателей шкалы апатии, отражающей эффективность мотивационных вмешательств, коррелирующая с редукцией негативных расстройств, при отсутствии корреляции с дозами или видами антипсихотической терапии, подтверждает предположение о влиянии тренинга мотивации на эти функции.

Другим фактом, косвенно подтверждающим перемены во внутренних установках больных, является высокий процент пациентов, полностью завершивших исследование (85%). Наряду с возросшими положительными декларативными заявлениями пациентов о желании изменить жизнь к лучшему и выздороветь, наблюдается смещение установок пациентов касательно их уровня притязаний от неадекватно завышенного к адекватному уровню, отвечающему возможностям пациента.

Что касается нейрокогнитивного дефицита, то положительные перемены сложно оценить как генерализационные. Одновременно с участием пациентов в психосоциальных тренингах (комплекс тренингов занимает около 8 недель) произошли изменения в лекарственной терапии в сторону ее уменьшения, и, следовательно, снижения затормаживающего влияния на когнции, с одной стороны. С другой стороны, тяжесть психопатологических расстройств также уменьшилась, что влечет за собой улучшение когнитивных функций.

Социально-когнитивные методики зарегистрировали улучшение социальных когний в доменах распознавания эмоций и внутренней модели сознания другого. Неоднозначные изменения в социальной перцепции и минимальное снижение уровня агрессивности согласуются с данными литературы [26]. Что касается воздействия психофармакотерапии на социальные когнции, то оно, скорее неоднозначно, так К. Kucharska-Pietura и А. Mortimer указывают на возможность положительного влияния психофармакотерапии, однако указывают на его ограниченность и отдают предпочтение специализированным тренинговым социально-когнитивным программам [25]. Корреляционный анализ результатов до вмешательства и после вмешательства не дал положительных корреляций факторов лекарственной терапии с доменами распознавания эмоций и внутренней модели сознания другого. В то же время были зарегистри-

рованы существенные улучшения показателей всех социально-когнитивных функций, на работу с которыми направлен модуль метакогнитивной терапии. Так, результаты теста Экмана, характеризующие изменения в домене распознавания эмоций, по завершении тренинга были статистически значимо лучше, чем до вмешательства. Причем, изменения произошли именно за счет лучшего узнавания негативных эмоций, обычно хуже дифференцируемых больными шизофренией. Особо следует отметить положительное влияние метакогнитивного тренинга на домен внутренней модели сознания другого. Показатели теста Hinting task после завершения комплексного вмешательства составили $19,2 \pm 1,1$ балла, что, с учетом «эффекта потолка», характерного для данного теста, приближает результаты к норме.

Заключение

Полученный опыт внедрения современных реабилитационных методик позволяет рассматривать эффективность реабилитационных форм помощи в оптимистичной перспективе. Данный пример комплексного подхода к социально-когнитивным вмешательствам не является исчерпывающим и должен быть дополнен или видоизменен в соответствии с выявляемыми мишенями реабилитационной работы и потребностями пациентов. Проведение мотивационного тренинга в качестве инициирующего элемента реабилитационной работы позволяет существенным образом повысить эффективность последующих вмешательств и улучшить реабилитационный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 5–9.
2. Гурович И.Я. Сберегающе-превентивная психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 1. С. 5–9.
3. Лоскутова В.А. Социальные когнитивные функции при шизофрении и способы терапевтического воздействия // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 4. С. 92–104.
4. Кирьянова Е.М., Ткачев Д.Ю. Проблема сверхчастых госпитализаций у больных, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (клинико-социальные особенности и возможные пути преодоления) // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 3. С. 56–60.
5. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В. и соавт. Помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях медико-реабилитационного отделения: нейропсихологические, мотивационные, социально-когнитивные аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 3. С. 5–13.
6. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В. Метакогнитивный тренинг для больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 3. С. 33–36.
7. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 13–19.
8. Семенова Н.Д., Гурович И.Я. Модуль формирования мотивации к реабилитации в условиях медико-реабилитационного отделения психиатрической больницы // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 31–36.
9. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale // Br. J. Psychiatry. 1993. Vol. 163, Suppl. 22. P. 39–44.
10. Barch D.M. The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia: how much and how little we know // Schizophr. Bull. 2005. Vol. 31, N 4. P. 875–881.
11. Combs D.R., Penn D.L., Wicher M., Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social cognitive biases in paranoia // Cogn. Neuropsychiatry. 2007. Vol. 12. P. 128–143.
12. Corcoran R., Mercer G., Frith C.D. Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating «theory of mind» in people with schizophrenia // Schizophr. Res. 1995. Vol. 17. P. 5–13.
13. Ekman P., Friesen W. Pictures of facial affect. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.
14. Gard D.E., Fisher M., Coleman G., Genevsky A., Vinogradov S. Motivation and its Relationship to Neurocognition, Social Cognition, and Functional Outcome in Schizophrenia // Schizophr. Res. 2009. Vol. 115, N 1. P. 74–81.
15. Gil D., Fernandez-Modamio M., Bengochea R., Arrieta M. Adaptation of the Hinting task theory of the mind test to Spanish // Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. 2012. Vol. 5, N 2. P. 79–88.
16. Haddock G., McCarron J., Tarrier N., Faragher E.B. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS) // Psychol. Med. 1999. Vol. 29. P. 879–889.
17. Harvey P.D., Green M.F., Keefe R.S.E., Velligan D. Cognitive function in schizophrenia: its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 361–372.
18. Hegarty J.D., Baldessarini R.J., Tohen M., Waterneaux C., Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 151. P. 1409–1416.
19. Hogarty G.E., Flesher S., Ulrich R. et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia. Effects of a 2-Year Randomized Trial on Cognition and Behavior // Arch. Gen. Psychiatry. 2004. Vol. 61. P. 866–876.
20. Horan W.P., Kern R.S., Shokat-Fadai K., Sergi M.J., Wynn J.K., Green M.F. Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients // Schizophr. Res. 2009. Vol. 107. P. 47–54.
21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987. Vol. 13. P. 261–275.
22. Keefe R.S., Poe M., Walker T.M. et al. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview based assessment and its relationship to cognition, real world functioning, and functional capacity // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 426–432.
23. Kern R.S., Glynn S.M., Horan W.P., Marder S.R. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2009. Vol. 35. P. 347–361.
24. Klosterkötter J. The meaning of basic symptoms for the development of schizophrenic psychosis // Neurol. Psychiatr. Brain Res. 1992. Vol. 1. P. 30–41.
25. Kucharska-Pietura K., Mortimer A. Can Antipsychotics Improve Social Cognition in Patients with Schizophrenia? // CNS Drugs. 2013. Vol. 27. P. 335–343.
26. Kurtz M.M., Richardson Ch.L. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research // Schizophr. Bull. 2012. Vol. 38, N 5. P. 1092–1104.
27. Lysaker P.H., Dimaggio G. Metacognitive capacities for reflection in schizophrenia: implications for developing treatments // Schizophr. Bull. 2014. Vol. 40, N 3. P. 487–491.
28. Marin R.S., Biedrzycki R.C., Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale // Psychiatry Res. 1991. Vol. 38. P. 143–162.
29. Marin R.S. Differential diagnosis and classification of apathy // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147. P. 22–30.
30. Marwick K., Hall J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing // Br. Med. Bull. 2008. Vol. 88, N 1. P. 43–58.
31. Mazza M., Lucc G., Pacitti F. et al. Could schizophrenic subjects improve their social cognition abilities only with observation and imitation of social situations? // Neuropsychol. Rehab. 2010. Vol. 20, N 5. P. 675–703.
32. Moritz S., Burlon M., Woodward T.S. Metacognitive training for schizophrenic patients. Hamburg, Germany: VanHam Campus Verlag, 2005.
33. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatr. Scand. 2000. Vol. 101, N 4. P. 323–329.
34. Nakagami E., Xie B., Hoe M., Brekke J.S. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: Testing

- mediator and moderator effects // Schizophr. Res. 2008. Vol. 105, N 13. P. 95–104.
35. Reichenberg A., Harvey P.D. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings // Psychol. Bull. 2007. Vol. 133. P. 833–858.
36. Roberts D.L., Penn D.L. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: a preliminary study // Psychiatr. Res. 2009. Vol. 166. P. 141–147.
37. Ruiz J.C., García S., Fuentes I., García-Merita M. EPS: a scale for the assessment of social perception in schizophrenia. VII International Symposium on Schizophrenia. Bern, March, 17–18, 2005.
38. Sachs G., Winklbaur B., Jagsch R. et al. Training of affect recognition (TAR) in schizophrenia – impact on functional outcome // Schizophr. Res. 2012. Vol. 138. P. 262–267.
39. Wölwer W., Frommann N., Halfmann S., Piaszek A., Streit M., Gaebel W. Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program // Schizophr. Res. 2005. Vol. 80. P. 295–303.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К СОЦИАЛЬНО-КОГНИТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ РАБОТЕ С БОЛЬНЫМИ ШИЗОФРЕНИЕЙ

О.О. Папсуев, Л.Г. Мовина, Н.Д. Семенова, М.В. Миняйчева, Я.А. Сторожакова, О.В. Лиманкин, А.В. Нарышкин, М.С. Шейфер, Л.А. Арбузова, И.Н. Буянцева, А.А. Железнякова, Ю.Г. Моргунова, О.Б. Мязина, А.В. Палин

Нарушения мотивации и социально-когнитивный дефицит и их влияние на социальное функционирование занимают одно из центральных мест среди исследований шизофрении. Разрабатываются как новые методики оценки данных функций, так и терапевтические вмешательства, направленные на работу с ними. Статья посвящена новым подходам к психосоциальной и когнитивной терапии и реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Авто-

рами предлагается модель комплексного вмешательства, включающего тренинг мотивации и метакогнитивный тренинг. В статье приводятся результаты апробации комплексного метода в условиях отделений реабилитационной направленности различных психиатрических учреждений.

Ключевые слова: шизофрения, тренинг мотивации, метакогнитивный тренинг, социальные когнитии, медико-реабилитационное отделение.

COMPLEX APPROACH TO SOCIAL COGNITIVE INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

O.O. Papsuev, L.G. Movina, N.D. Semenova, M.V. Minyaycheva, Ya.A. Storozhakova, O.V. Limankin, A.V. Naryshkin, M.S. Sheifer, L.A. Arbuzova, I.N. Buyantseva, A.A. Zheleznyakova, Yu.G. Morgunova, O.B. Myazina, A.V. Palin

Lack of motivation, social cognitive biases and their influence on social functioning have been in the middle of schizophrenia research lately. New methods of assessment and therapeutic approaches have been developing. This article describes new approaches to psychosocial and cognitive therapy and rehabilitation of patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Authors suggest a model of complex intervention (training

of motivation followed by metacognitive training). The article describes results of a complex intervention, implemented in rehabilitation units of different psychiatric facilities.

Key words: schizophrenia, training of motivation, metacognitive training, social cognitions, rehabilitation department.

Папсуев Олег Олегович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: oleg.papsuev@gmail.com

Мовина Лариса Георгиевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России

Семенова Наталья Дмитриевна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России

Миняйчева Мария Владимировна – клинический психолог медико-реабилитационного отделения Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России

Сторожакова Янина Абрамовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России

Лиманкин Олег Васильевич – кандидат медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»

Нарышкин Андрей Владимирович – главный врач ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

Шейфер Михаил Соломонович – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница»

Арбузова Лидия Андреевна – медицинский психолог медико-реабилитационного отделения ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

Буянцева Ирина Николаевна – медицинский психолог медико-реабилитационного отделения ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница»

Железнякова Анна Александровна – медицинский психолог СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»

Моргунова Юлия Геннадьевна – врач-психиатр, заведующая реабилитационным отделением СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»

Мязина Ольга Борисовна – врач-психиатр, заведующая медико-реабилитационным отделением ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница»

Палин Александр Васильевич – врач-психотерапевт медико-реабилитационного отделения ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНТИНГЕНТА И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ В ПОЛУСТАЦИОНАРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА (по материалам однодневной переписи)

**К.В. Шендеров, Г.И. Винидиктова, Г.П. Костюк, М.А. Михалев, Д.Н. Белицын,
Л.Я. Висневская, А.М. Воробьев, А.О. Лапшин, Н.С. Петрухина,
Н.М. Сегренева-Воробьева, Н.Г. Шашкова**

*Филиал №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г. Москвы
«Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А. Гиляровского ДЗМ»,
Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ
«ФМИЦПН» Минздрава России,
ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3
имени В.А. Гиляровского ДЗМ»*

В нашей стране на фоне реформирования здравоохранения, происходящей оптимизации коечного фонда [3], продолжается совершенствование внебольничной общественно ориентированной психиатрической службы [7, 13], что соответствует международному опыту лечения психически больных [5, 20, 21]. В частности, свое дальнейшее развитие получает полустационарная психиатрическая помощь, которая становится все более разнообразной и дифференцированной [6, 7, 8, 11, 13, 16, 17], учитывает не только «стационарозамещающую» роль [22, 23, 25], но и проблему адаптации больных в социальной среде, необходимость социального восстановления и реабилитации [3, 4, 9]. К настоящему времени в России (согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 мая 2012 года) среди подразделений, оказывающих полустационарную психиатрическую помощь, по принципам дневного стационара (ДС) строят свою работу также медико-реабилитационные отделения (МРО) и отделения интенсивного оказания психиатрической помощи (ОИОПП).

В частности, в 2013 году на базе филиалов (психоневрологических диспансеров) ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского г. Москвы, помимо уже функционирующих дневных стационаров, были развернуты ОИОПП и МРО на 30 и 50 мест соответственно. Вместе с тем, вопросы дифференциации контингентов каждого из этих подразделений, равно как и специ-

фичность применяемых лечебно-реабилитационных подходов нуждаются в уточнении. Мы уже обращались к сравнительному анализу задач и контингентов этих подразделений [2, 19], в данной публикации он касается всех аспектов их деятельности.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинико-социальных характеристик пациентов МРО, ОИОПП и дневного стационара, а также используемых терапевтических подходов (на примере больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе медико-реабилитационного отделения, ОИОПП и дневного стационара филиала №1 ПКБ №3 им. В.А. Гиляровского ДЗМ. Диспансер обслуживает ряд муниципальных образований Восточного административного округа г. Москвы («Сокольники», «Преображенское», «Богородское», «Гольяново», «Метрогородок»), с общей численностью прикрепленного населения 441 700 человек.

Исследование носило сплошной, невыборочный характер. На основе специально разработанной карты была осуществлена одномоментная перепись пациентов всех диагностических групп, находящихся на лечении в МРО, ДС и ОИОПП на 24.07.2014 года (суммарно 112 чел.). В исследование не включались больные, выписанные в указанный день из полустационаров.

Полученные данные включали демографические (пол, возраст), социальные характеристики (семейное положение, образование, трудовой статус, характер взаимоотношения с родственниками и проч.), информацию о диагнозе (по МКБ-10), ведущем синдроме, особенностях фармакотерапии для каждого больного, приверженности к терапии, объеме проводимых психосоциальных вмешательств, а также частоте и длительности предшествующих госпитализаций в психиатрический стационар и поступлений в дневной стационар. С целью объективизации данных для пациентов шизофренического спектра (F20–F29) использовалась шкала PANSS [10] и PSP [24].

В медико-реабилитационном отделении, предназначенном для проведения психосоциальной терапии и реабилитации пациентов с психическими расстройствами вне обострения (стабилизированные состояния), на момент исследования лечилось 35 человек. В отделение направлялись больные, нуждающиеся в психосоциальной реабилитации, коррекции межличностных взаимодействий, включая внутрисемейные отношения, имеющие дефицит навыков самообслуживания, нуждающиеся в восстановлении трудовых навыков, в помощи по трудоустройству, решении юридических проблем и прочее. Пациенты направлялись в МРО преимущественно ($p \leq 0,001$) участковым психиатром (26 чел., 74,28%), переводились из ДС (6 чел., 17,14%) или ОИОПП (3 чел., 8,57%).

Дневной стационар предназначен для лечебно-реабилитационной помощи пациентам с широким спектром психиатрической патологии и психосоциальных проблем [11, 13]. В частности, это больные с психозами подострого уровня [14], состояние которых не требует круглосуточного наблюдения. Необходимо отметить диагностическую роль дневного стационара, функции долечивания и реабилитации после выписки из психиатрического отделения круглосуточного пребывания. На момент обследования в ДС получали лечение 50 человек. Пациенты направлялись участковым психиатром в 80,0% случаев (40 чел.), что значимо превышало другие пути поступления ($p \leq 0,001$), психиатром круглосуточного стационара для долечивания (7 чел., 14,0%), трое больных (6,0%) были переведены из ОИОПП после купирования остроты симптоматики.

Рекомендованными критериями для направления в ОИОПП была частота госпитализаций пациентов в психиатрический стационар два и более раза за предшествующие 12 месяцев и/или обострение симптоматики (в том числе после неэффективного амбулаторного или полустационарного лечения в других подразделениях), требующее активизации терапии, усиленного наблюдения за больным (при потребности – на дому), при условии отсутствия показаний к обязательной госпитализации в психиатрический стационар, хотя до организации ОИОПП госпитализация обычно осуществлялась [13, 16]. Среди 27 человек, находившихся на лечении в отде-

лении на момент исследования, большинство больных ($p \leq 0,05$) направлялись участковым психиатром (17 чел., 62,96%), еще 9 пациентов (33,33%) были направлены на долечивание врачом круглосуточного психиатрического стационара, одна пациентка (3,70%) была переведена из МРО в связи с утяжелением состояния.

Среди пациентов МРО ($n=35$), находящихся на момент исследования на лечении, доминировала группа больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29 по МКБ-10) – 23 человека, 65,71% (14 муж., 9 жен.). Для пациентов МРО шизофренического спектра речь фактически шла о стабилизированных состояниях или о становлении ремиссии ($PANSS=60,74 \pm 11,17$), когда остаточная астено-депрессивная симптоматика превалировала среди продуктивных расстройств у трети больных (7 чел., 30,43%), остаточная галлюцинаторно-бредовая симптоматика, не отражающаяся на поведении больных, носящая резидуальный характер, была отмечена у 9 человек (39,13%). Симптоматика определялась невротоподобными или психопатоподобными проявлениями у 3 человек (13,04%), у остальных пациентов (4 чел., 17,39%), фактически пятая часть, статус определялся негативными проявлениями.

Пациенты с расстройствами органического круга (F00–F09) имели невыраженное когнитивное снижение, личностные нарушения вне декомпенсации, а также астеническую симптоматику (6 чел., 17,14% от всех больных МРО). У остальных пациентов диагностирована ремиссия биполярного аффективного расстройства (2 чел., 5,71%), умственная отсталость легкой степени (2 чел., 5,71%), компенсированное личностное расстройство (1 чел., 2,88%).

В дневном стационаре также у 2/3 больных (37 чел., из них 19 муж. и 18 жен.) были диагностированы расстройства шизофренического спектра (F20–F29 по МКБ-10) с превалированием параноидной формы шизофрении (24 чел., 64,86%). Статус определялся подострым психозом ($PANSS=70,75 \pm 8,90$; $p \leq 0,001$ в сравнении с МРО), у 10 человек (27,03%) доминировала галлюцинаторно-бредовая симптоматика, у 4 человек (10,81%) отмечены депрессивно-бредовые состояния. Симптоматика определялась аффективными, тревожно-депрессивными, астено-депрессивными проявлениями у 15 человек (40%). Симптоматика с ведущими невротоподобными, психопатоподобными или сенесто-ипохондрическими проявлениями доминировала в трех случаях (8,11%), у остальных пациентов к моменту исследования доминировали негативные симптомы с астеническими и апато-абулическими проявлениями (5 чел., 13,51%).

В дневном стационаре получали лечение пациенты и с иной патологией (13 чел., 26,0%). Это больные аффективного спектра (7 чел., 14%), статус которых определялся депрессивным синдромом легкой

или средней степени выраженности, а также (один больной) гипоманий. Органические расстройства (F00–F09) были отмечены у 5 человек (10,0%), включая двоих пациентов с органическим галлюцинозом. Для последних было характерно отсутствие когнитивного снижения, наличие поддержки со стороны родственников, возможность посещать полустационар. В одном случае диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство.

Аналогично вышеуказанным подразделениям в ОИОПП доминировали пациенты с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29), 21 человек (77,78%; 12 муж., 9 жен.). Больные отличались большей остротой состояния, по сравнению с иными изучаемыми полустационарными подразделениями (PANSS=75,95±11,17, $p \leq 0,1$ по сравнению с ДС; $p \leq 0,001$ по сравнению с МРО). В отличие от дневного стационара статус больных шизофренического спектра ОИОПП чаще ($p \leq 0,05$) определялся галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, в том числе, с кататоническими включениями (12 чел., 57,14%). Аффективно-бредовая симптоматика была отмечена у 4 больных (19,05%). Отмечался больший полиморфизм, слабо систематизированная бредовая симптоматика, флюктуирующие слуховые обманы, элементы психического автоматизма, парафрэнные включения (двое больных). У троих пациентов статус определялся становлением ремиссии после купированного обострения, планировалась выписка из отделения. В отличие от МРО и дневного стационара в ОИОПП на момент исследования не было больных с доминированием аффективной или неврозоподобной симптоматики ($p \leq 0,05$).

Одна пациентка получала лечение по поводу выраженной диссоциативно-конверсионной симптоматики в рамках личностного расстройства, лечение в первые недели осуществлялось на дому. Больная со смешанным эпизодом биполярного аффективного расстройства (БАР) была переведена в ОИОПП из МРО в связи с обострением симптоматики, течение приближалось к континуальному. У четверых больных органического спектра (F00–F09) диагностировалась деменция с психотическими включениями, состояниями спутанности и нарушениями поведения, что требовало ежедневного наблюдения, активной психофармакотерапии.

Средняя дозировка нейролептиков (в хлорпромазиновом эквиваленте), назначаемых в МРО при лечении пациентов шизофренического спектра на момент обследования составила 370,95±255,73 единиц. При этом в ДС пациенты в среднем получали 489,75±368,65 единиц ($p=0,18$), в ОИОПП – 661,76±272,49 единиц ($p \leq 0,001$ в сравнении с МРО; $p=0,067$ в сравнении с ДС), что было обусловлено особенностями психического статуса больных.

Диагностическая и лечебно-реабилитационная работа осуществлялась полипрофессиональной бригадой специалистов подразделений, включая врача-

психиатра, психотерапевта, клинического психолога, специалиста по социальной работе. Больные включались в групповые психосоциальные занятия, учитывающие индивидуальные клинико-социальные особенности пациентов.

Был осуществлен более подробный сравнительный анализ клинико-социальных характеристик и используемых лечебно-реабилитационных подходов к ведению пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29), получающих помощь в МРО, ОИОПП и ДС. Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета компьютерных программ Statistica 7. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

На момент исследования средняя длительность пребывания пациентов шизофренического спектра в дневном стационаре составляла 32,16±20,31 дня. Указанный показатель превышал данные как ОИОПП (21,04±14,28 день, $p \leq 0,05$), так и МРО (21,74±19,47, $p=0,054$).

Во всех сравниваемых подразделениях среди пациентов шизофренического спектра доминировала группа больных с параноидной формой шизофрении (табл.1). При этом, если в МРО и ДС относительно благоприятные эпизодические и ремиттирующие типы течения параноидной шизофрении преобладали над частотой диагностики непрерывнотекущих вариантов ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,01$ соответственно), то в ОИОПП данное распределение было более равномерным (табл. 1). Доля больных ОИОПП с непрерывным течением параноидной шизофрении была значимо больше ($p=0,015$) по сравнению с МРО и на уровне тенденций ($p \leq 0,1$) превышала показатели ДС. Соответственно для ДС и МРО (в сравнении с ОИОПП) были более характерны эпизодический или ремиттирующий тип течения параноидной шизофрении ($p \leq 0,1$ и $p \leq 0,05$ соответственно). Также в ОИОПП, в отличие от МРО и ДС, вовсе не было идентифицировано больных с шизотипическим расстройством, а также относительно благоприятным шизоаффективным.

Пациенты дневного стационара характеризовались большей остротой симптоматики в сравнении с МРО ($p \leq 0,001$ для суммы баллов по PANSS). Это было связано как с подшкалой продуктивных расстройств ($p \leq 0,05$), так и с разницей в подшкале общей психопатологии ($p \leq 0,001$).

Различия прослеживались и в приверженности использования того или иного звена психиатрической помощи, частоте поступлений в психиатрический стационар и полустационар. Как видно из табл. 1, пациенты ОИОПП за 12 месяцев до данного исследования чаще по сравнению с больными ДС и МРО поступали в психиатрические больницы ($p \leq 0,05$ и $p \leq 0,001$ соответственно), а также

Основные клинические характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра

Показатель	ОИОПП (n=21)	ДС (n=37)	МРО (n=23)
Параноидная форма шизофрении, в том числе:	19 чел. /90,48%	24 чел. /64,86%	16 чел. /69,56%
- эпизодический или ремиттирующий тип течения	9 чел. /47,37%	17 чел. /70,83%	14 чел. /87,5%
- непрерывное течение	10 чел. /52,63%	7 чел. /29,16% p1≤0,1	2 чел. /12,5% p2≤0,05
Шизотипическое расстройство	0/0	7 чел./18,91%	5 чел. /21,74%
Шизоаффективное расстройство	0/0	1 чел. /2,70%	0/0
Другие формы	2 чел./9,52%	5 чел. /13,51%	2 чел. /8,69%
Длительность лечения в отделении на момент обследования (в днях)	21,04±14,28	32,16±20,31 p1≤0,05	21,74±19,47 p3=0,054
Число поступлений в ПБ за 12 мес. до исследования	1,00±0,71	0,59±0,64 p1≤0,05	0,26±0,45 p2≤0,001 p3≤0,05
Число поступлений в полустационар за 12 мес. до исследования	0,71±0,90	1,62±1,46 p1=0,013	1,56±1,44 p2≤0,05
Длительность лечения в ПБ за 12 мес. до исследования (в днях)	46,14±40,19	20,56±25,12 p1≤0,01	9,56±17,78 p2≤0,001 p3≤0,1
Длительность лечения в полустационаре за 12 мес. до исследования (в днях)	32,95±44,83	88,08±83,59 p1=0,007	74,21±66,97 p2=0,022 p3=0,50
Типичные нейролептики (хлорпромазин-новый эквивалент, в сутки)	359,38±279,36	261,37±338,10	177,47±220,62 p2=0,02
Атипичные антипсихотики (хлорпромазин-новый эквивалент, в сутки)	302,38±292,61	228,37±250,50	193,47±232,38
Суммарная среднесуточная дозировка нейролептиков	661,76±272,49	489,75±368,65 p1=0,067	370,95±255,73 p2≤0,001
Число в/м инъекций за период лечения	2,47±2,40	1,37±1,83 p1=0,055	0,56±1,7 p2≤0,01; p3≤0,1
PSP	39,52±6,45	44,41±10,61 p1=0,06	51,65±9,24 p2≤0,001; p3≤0,01
Продуктивная симптоматика PANSS	15,38±2,67	13,24±3,63 p1≤0,05	11,22±2,11 p2≤0,001; p3≤0,05
Негативная симптоматика PANSS	22,00±4,70	19,70±4,15 p1≤0,1	17,30±2,24 p2≤0,001 p3≤0,05
Субшкала общей психопатологии PANSS	39,76±6,20	37,73±4,88	32,74±3,11 p2≤0,001; p3≤0,001
Сумма по PANSS	75,95±11,17	70,75±8,90 p1=0,056	60,74±11,17 p2≤0,001; p3≤0,001
Прием терапии:			
- регулярный	2 чел. /9,52%	13 чел. /35,13% p≤0,05	15 чел. /65,22% p2=0,001 p3=0,03
- нарушали режим (эпизодически или отказ)	19 чел. /90,48%	24 чел. /64,86% p≤0,05	8 чел. /34,78% p3=0,05 p2=0,001

Примечания: p1 – достоверность различий между ОИОПП и ДС; p2 – достоверность различий между МРО и ОИОПП; p3 – достоверность различий между МРО и ДС.

имели большую длительность стационарного лечения ($p \leq 0,01$). В противоположность этому, пациенты МРО и дневного стационара (по сравнению с ОИОПП) чаще использовали полустационарное звено оказания психиатрической помощи, что про-

являлось в частоте поступлений ($p \leq 0,05$) и длительности ($p \leq 0,05$) предшествующей полустационарной терапии.

Была оценена регулярность приема терапии [1] в период 12 месяцев до момента исследования. Наи-

большой комплаентностью в плане приверженности к регулярному приему лекарств отличались пациенты МРО (стабилизированные состояния), где для 2/3 больных было свойственно аккуратное следование врачебным рекомендациям (65,22% больных). Пациенты МРО в отличие от иных подразделений с наибольшей вероятностью за год до исследования регулярно принимали терапию (различия достоверны, $p \leq 0,001$ по сравнению с ОИОПП, $p \leq 0,05$ – с ДС). При этом наименьшая приверженность к регулярному приему терапии была свойственна для больных ОИОПП, где 90% пациентов или принимали лечение эпизодически, или вовсе отказывались от такового. 2/3 больных ДС нарушали режим терапии ($p \leq 0,05$ по сравнению с ОИОПП).

В ОИОПП пролонгированные инъекционные формы нейролептиков получало 16 человек (76,19%), что превышало частоту назначения данных препаратов как в ДС (13 чел., 35,13%, $p \leq 0,01$), так и в МРО (5 чел., 21,74%, $p \leq 0,001$) и отражало различия между подразделениями в количестве пациентов, нарушающих режим терапии.

Показатели персонального и социального функционирования (шкала PSP) больных изучаемых подразделений различались, что отражало степень выраженности затруднений в таких областях, как социально полезная деятельность, отношения с близкими, самообслуживание, а также заметные поведенческие нарушения. Средний общий балл PSP пациентов ОИОПП ($39,76 \pm 6,20$) был значимо ниже данных ДС ($44,41 \pm 10,61$; $p = 0,06$), а также МРО ($51,65 \pm 9,24$; $p \leq 0,001$). Пациенты медико-реабилитационного отделения имели более сохранный реабилитационный потенциал, на что дополнительно указывает анализ социальных характеристик больных.

Несмотря на то, что среди пациентов ОИОПП, ДС и МРО преобладали лица среднего, трудоспособного возраста ($41,43 \pm 12,36$; $47,67 \pm 15,40$; $45,43 \pm 11,51$ лет соответственно, $p > 0,1$), в дневном стационаре доля пациентов в возрасте старше 60 лет достоверно превышала аналогичный показатель для МРО ($p \leq 0,05$), а количество пациентов ДС в возрасте от 50 до 59 лет было больше ($p \leq 0,1$), нежели в ОИОПП (табл. 2). То есть для дневного стационара по сравнению с иными подразделениями было более характерно наличие подгрупп пожилых больных, со специфическими особенностями социального функционирования, требующих прицельных психосоциальных программ.

Несмотря на преобладание лиц трудоспособного возраста, наличие специального образования практически у 2/3 пациентов каждого из подразделений, большинство больных на момент исследования имели инвалидность и являлись нетрудоспособными. При этом в МРО инвалидами было 100% больных (из них 95,65% по психическому расстройству), в дневном стационаре – 75,68% ($p \leq 0,1$), в ОИОПП – 85,71%.

Необходимо отметить наличие в дневном стационаре группы больных (5 чел., 13,5%) не работающих и не имеющих инвалидности.

Длительность инвалидности по психическому расстройству была существенной и более чем в 2/3 случаях во всех подразделениях превышала 5 лет. При этом в МРО доля таких больных превышала показатели ОИОПП ($p \leq 0,1$).

Пациенты изучаемых подразделений имели неблагоприятный семейный статус, 2/3 больных никогда не состояли в браке. По сравнению с ОИОПП в МРО была выявлена большая доля (треть выборки) разведенных пациентов ($p \leq 0,1$) и меньшее число больных, состоящих в браке ($p \leq 0,1$). Более половины больных в ОИОПП проживали с родителями ($p \leq 0,1$ по сравнению с ДС). Имели свои семьи менее трети пациентов изучаемых подразделений.

Пациенты ОИОПП по сравнению с другими подразделениями с большей вероятностью имели конфликтные отношения с родственниками (71,43% в ОИОПП против 37,84% в ДС, $p \leq 0,1$ и 26,09% в МРО, $p \leq 0,01$). Подавляющее большинство больных ОИОПП, ДС и МРО испытывали затруднения в самообслуживании или нуждались в помощи по мелким бытовым вопросам (табл. 2).

Нуждались в социально-правовой помощи и поддержке (взаимодействие с социальными службами, юридическая защита, оформление пенсий, пособий, помощь в решении жилищных вопросов и проч.) 39,13% больных МРО, десятая часть пациентов ДС ($p \leq 0,01$), каждый пятый больной ОИОПП ($p > 0,1$).

Таким образом, пациенты трех изучаемых подразделений имели свои особенности клинического, социального статуса и функционирования, что ставило перед полипрофессиональными бригадами подразделений специфические лечебно-реабилитационные задачи.

Для родственников пациентов проводилось семейное консультирование [26] лечащим врачом и специалистом по социальной работе. Осуществлялась индивидуальная работа с больным с целью установления партнерских отношений врача и пациента, мотивирования на регулярный прием фармакотерапии, на необходимость включения в реабилитационные программы отделений. Проводился тренинг мотивации к психосоциальной реабилитации [15].

Больные включались в групповые занятия с целью формирования комплаенса, мотивации к аккуратному и длительному приему терапии, осуществлялся тренинг навыков совладания с остаточной психопатологической симптоматикой, тренинг распознавания ранних признаков начинающегося обострения [12]. На момент проведения исследования в данную программу было включено 57,14% больных ОИОПП, 29,72% пациентов ДС ($p \leq 0,05$ по сравнению с ОИОПП) и 8,70% – МРО ($p \leq 0,01$ по сравнению с ОИОПП; $p \leq 0,05$ по сравнению с ДС).

Таблица 2

Социальные характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, использующих полустационарное звено оказания психиатрической помощи

Показатель	ОИОПП (абс./ %) n=21	ДС (абс./ %) n=37	МРО (абс./ %) n=23
Пол: - мужской - женский	12/57,14% 9/42,86%	19/51,35% 18/48,65%	14/60,87% 9/39,13%
Возрастная группа: - менее 20 лет - от 20 до 29 - от 30 до 39 - от 40 до 49 - от 50 до 59 - 60 лет и старше	0/0 5/23,81 5/23,81 6/28,57 2/9,52 3/14,29	1/2,70 3/8,11 7/18,92 6/16,22 11/29,73; p1≤0,1 9/24,32	0/0 3/13,04 4/17,39 6/20,09 9/39,13 1/4,35; p3≤0,05
Образование: - высшее - незаконченное высшее - среднее специальное - среднее - неполное среднее - начальное - студент ВУЗа	3/14,28 1/4,76 10/47,62 6/28,57 1/4,76 0/0 0/0	4/10,81 2/5,41 16/43,24 8/21,62 4/10,81 2/5,41 1/2,70	6/26,09 1/4,35 6/26,09 8/34,78 2/8,69 0/0 0/0
Профессиональная группа 1. Инвалид по психическому расстройству: - 1 группа - 2 группа - 3 группа - суммарно 2. Инвалид в связи с соматическим заболеванием 3. Пенсионер по возрасту 4. Работает или учится 5. Не работает, не имея инвалидности	0/0 18/85,71 0/0 18/85,71 0/0 1/4,76 1/4,76 1/4,76	0/0 26/70,27 2/5,41 28/75,68 0/0 1/2,70 3/8,11 5/13,5	1/4,35 19/82,61 2/8,69 22/95,65; p3≤0,1 1/4,35 0/0 0/0 0/0
Длительность инвалидности по психическому расстройству: - до 5 лет - свыше 5 лет	n=18 6/33,33 12/66,67	n=28 7/25,00 21/75,00	n=22 2/9,09; p2≤0,1 20/90,91; p2≤0,1
Семейное положение: - холост - в браке - в разводе - овдовел	13/61,90 5/23,81 2/9,52 1/4,76	21/56,76 7/18,92 8/21,62 1/2,70	14/60,87 1/4,35; p2≤0,1 7/30,43; p2≤0,1 1/4,35
Проживали: - в своей семье (супруг и/или дети) - с родителями - с другими родственниками - отдельно - одинок	6/28,57 12/57,14 1/4,76 1/4,76 1/4,76	11/29,73 12/32,43; p1≤0,1 5/13,51 8/21,62 1/2,70	3/13,04 9/39,13 4/17,39 5/21,74 2/8,70
Взаимоотношения с родственниками: - конфликтные или неустойчивые - нейтральные или хорошие - нет родственников	15/71,43 5/23,81 1/4,76	14/37,84; p1≤0,1 22/59,46; p1≤0,1 1/2,70	6/26,09; p2≤0,01 15/65,21; p2≤0,01 2/8,70
Юридические проблемы	4/19,05	4/10,81	9/39,13; p3≤0,01
Самообслуживание: - полностью себя обслуживает - испытывает затруднения - нуждается в помощи по мелким бытовым вопросам	1/4,76 13/61,90 7/33,33	4/10,81 26/70,27 7/18,92	5/21,74 14/60,87 4/17,39

Примечания: p1 – достоверность различий между ОИОПП и ДС; p2 – достоверность различий между МРО и ОИОПП; p3 – достоверность различий между МРО и ДС.

Для пациентов с сохранным трудовым реабилитационным потенциалом проводилась психосоциальная работа с акцентом на формирование устойчивой мотивации к трудовой деятельности, овладение новой профессией, оказывалась помощь при трудоустройстве. На момент исследования данным модулем было охвачено 34,78% пациентов МРО, что превышало показатели дневного стационара (13,51%, $p \leq 0,05$) и ОИОПП (9,52%, $p \leq 0,05$).

Пациенты нетрудоспособного возраста (треть больных) с утраченным трудовым потенциалом нуждались в специфическом психосоциальном подходе, учитывающем медицинские, психологические, социологические, юридические, демографические и гендерные проблемы людей старшего возраста.

Осуществлялась психосоциальная терапия по модулю независимого проживания с пациентами, имеющими дефицит навыков самообслуживания (более 80% больных в каждом из подразделений).

Оказывалась помощь в установлении контактов с организациями в сообществе, способных осуществлять поддержку лицам с инвалидностью, в том числе, в получении льгот.

В групповом формате проводился тренинг социальных и коммуникативных навыков, работа по активизации социальных сетей [12]. При этом сама группа являлась для участников особой терапевтической средой, в которой пациенты в защищенных, эмоционально безопасных условиях вырабатывали и совершенствовали навыки адекватного поведения, общения, совладания со сложными ситуациями [6].

Таким образом, исследование показывает, что проводимая в условиях психиатрических полустационаров лечебно-реабилитационная работа соответствует принципам полипрофессиональной помощи и в достаточной мере отражает специфику каждого из изучаемых подразделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Бородин В.И. От некомплаенса к отказу от психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7, № 6. С. 316–318.
2. Винидиктова Г.И., Висневская Л.Я. Дифференциация контингентов больных и замещающая госпитализацию больных функция дневного стационара // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 2. С. 29–32.
3. Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 5–9.
4. Гурович И.Я., Ньюфельдт О.Г. (ред.). Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи. М.: Медпрактика-М, 2007. 356 с.
5. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., Фурсов Б.Б. Международный опыт реформы психиатрической помощи и дальнейшее развитие психиатрической службы в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 1. С. 5–19.
6. Гурович И.Я. Психическое здоровье населения и психиатрическая помощь в России // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 1. С. 3–6.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Голланд В.Б., Зайченко Н.М. Психиатрическая служба в России в 2006–2011 гг. (динамика показателей и анализ процессов развития). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. 600 с.
8. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первым психотическим эпизодом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.
9. Кабанов М.М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. СПб., 1998. 256 с.
10. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001. 237 с.
11. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В., Фурсов Б.Б., Зайцева Ю.С., Голланд Э.В. Помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях медико-реабилитационного отделения: нейропсихологические, мотивационные, социально-когнитивные аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 3. С. 5–13.
12. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных (под редакцией проф. И.Я. Гуровича и д.м.н. А.Б. Шмуклера). М.: ИД Медпрактика-М, 2002. 180 с.
13. Приказ от 17 мая 2012 года. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 58 с.
14. Саркисян В.В. Подострые состояния при шизофрении, их клиника и особенности лечения в дневном стационаре: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1983. 196 с.
15. Семенова Н.Д. Методика для мотивирования пациентов к психосоциальной реабилитации // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 1. С. 52–63.
16. Степанова О.Н. Комплексная полипрофессиональная помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в отделении настойчивого (интенсивного) лечения в сообществе: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 174 с.
17. Уткин А.А. Новые формы оказания психиатрической помощи как часть системы комплексной психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 153 с.
18. Шендеров К.В. Клинико-социальные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях дневного стационара психоневрологического диспансера: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 197 с.
19. Шендеров К.В., Шашкова Н.Г., Лапшин А.О. Отделение интенсивного оказания психиатрической помощи: особенности контингента и оценка эффективности комплексного лечения // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 2. С. 33–39.
20. Briscoe J., McCabe R., Priebe S., Kallert T. A national survey of psychiatric day hospitals // Psychiatric Bull. 2004. Vol. 28. P. 160–163.
21. Geller Jeffrey L. The last half-century of psychiatric services // Am. Psychiatric Assoc. 2000. Vol. 51. P. 41–67.
22. Marshall M., Crowther R., Almaraz-Serrano A.M., Tyrer P. Day hospital versus out-patient care for psychiatric disorders // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001. Issue 2. Art. No.: CD003240.
23. Marshall M. Acute psychiatric day hospitals // Br. Med. J. 2003. Vol. 327. P. 116–117.
24. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatr. Scand. 2000. Vol. 101. P. 323–329.
25. Priebe S., Gemma J., McCabe R. et al. Effectiveness and costs of acute day hospital treatment compared with conventional in-patient care: Randomised controlled trial // Br. J. Psychiatry. 2006. Vol. 188. P. 243–249.
26. Wynne L.C. The rationale for consultation with the families of schizophrenic patients // Acta Psychiatr. Scand. 1994. Vol. 384, Suppl. P. 125–132.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНТИНГЕНТА И ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ В ПОЛУСТАЦИОНАРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

(по материалам однодневной переписи)

К.В. Шендеров, Г.И. Винидиктова, Г.П. Костюк, М.А. Михалев, Д.Н. Белицын, Л.Я. Висневская, А.М. Воробьев, А.О. Лапшин, Н.С. Петрухина, Н.М. Сегренева-Воробьева, Н.Г. Шашкова

По материалам однодневной переписи проведен сравнительный анализ пациентов дневного стационара, медико-реабилитационного отделения и отделения интенсивного оказания психиатрической помощи.

На примере больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра продемонстрирована специфика каждого из указанных полустационарных подразделений как в клинко-социальных особен-

ностях контингента, так и в используемых лечебно-реабилитационных подходах.

Ключевые слова: дневной стационар, отделение интенсивного оказания психиатрической помощи, медико-реабилитационное отделение, шизофрения, полипрофессиональная помощь, психосоциальная терапия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENTS' CHARACTERISTICS AND TREATMENT AND REHABILITATION APPROACHES IN DAY PROGRAM UNITS OF A PSYCHONEUROLOGICAL DISPENSARY (based on one-day census data)

K.V. Shenderov, G.I. Vinidiktova, G.P. Kostyuk, M.A. Mikhalyov, D.N. Belytsin, L.Ya. Visnevskaya, A.M. Vorobyov, A.O. Lapshin, N.S. Petroukhina, N.M. Segreneva-Vorobyova, N.G. Shashkova

The authors analysed the data of a one-day census involving the patients in the day hospital, the medical-rehabilitation unit and the intensive psychiatric care unit. On the example of patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, they demonstrate the specificity of every unit in terms

of patients' clinical and social characteristics and also the treatment and rehabilitation approaches used in the units.

Key words: day hospital, intensive psychiatric care unit, medical-rehabilitation unit, schizophrenia, multidisciplinary care, psychosocial therapy.

Шендеров Кирилл Валерьевич – кандидат медицинских наук, заведующий Отделением интенсивного оказания психиатрической помощи филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А.Гиляровского ДЗМ»; e-mail: kirill.shenderov@yandex.ru

Винидиктова Галина Исааковна – заведующая дневным стационаром филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А.Гиляровского ДЗМ»

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А.Гиляровского ДЗМ»; e-mail: george.kostyuk@gmail.com

Михалев Михаил Александрович – заведующий медико-реабилитационным отделением филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А.Гиляровского ДЗМ»

Белицын Денис Николаевич – врач-психиатр дневного стационара филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А.Гиляровского ДЗМ»

Висневская Лидия Яновна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России

Воробьев Александр Михайлович – специалист по социальной работе филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А. Гиляровского ДЗМ»; e-mail: vorobyev2772@yandex.ru

Лапшин Алексей Олегович – врач-психиатр Отделения интенсивного оказания психиатрической помощи филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А. Гиляровского ДЗМ»; e-mail: aleksey126@post.ru

Петрухина Наталия Сергеевна – врач-психиатр медико-реабилитационного отделения филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А. Гиляровского ДЗМ»

Сегренева-Воробьева Наталья Михайловна – врач-психиатр дневного стационара филиала №1 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 имени В.А. Гиляровского ДЗМ»

Шашкова Нина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: ngshashkova@gmail.com

РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ОКАЗАНИЮ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ) В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.В. Шукиль, А.И. Чеперин, А.Д. Шеллер

ОМСК

Актуальность преемственности в оказании психиатрической помощи

Организация психиатрической помощи в каждом регионе Российской Федерации имеет специфические черты, которые обусловлены как историческим путем развития психиатрической службы, так и многочисленными социальными, политическими, экономическими, культуральными, национальными, религиозными и иными факторами.

Одним из основных направлений реорганизации психиатрической службы в России является перенос акцента оказания помощи со стационарных во внебольничные условия, в среду естественного социального окружения [1, 8]. Перед клиницистами и организаторами здравоохранения встает задача поиска максимально эффективных и отвечающих современным тенденциям стационар-замещающих форм помощи в отношении пациентов, прежде всего страдающих расстройствами шизофренического спектра.

В настоящее время психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация занимают все более значительное место в системе психиатрической помощи и рассматриваются как самостоятельное лечебно-реабилитационное направление в психиатрии [1]. Включение на всех этапах психиатрической помощи, наряду с адекватной фармакотерапией, адекватных психосоциальных лечебных и реабилитационных мероприятий является одной из актуальных задач современной психиатрии и требует специального изучения и формирования подходов для внедрения в практику.

Большое значение придается сокращению длительности пребывания на койке и профилактике повторных госпитализаций в стационар, что, в свою очередь, повышает нагрузку на внебольничную службу, ставя перед ней задачи по реабилитации больных, их трудоустройству, личностно-социальному восстановлению.

Если проанализировать изменения в психиатрической службе России за последние годы, то можно сказать, что итоги «деинституционализации» в психиатрии и резкие сдвиги показателей деятельности службы в нашей стране вызывают озабоченность, требуют анализа и серьезных выводов. Все очевиднее обозначается диссоциация между мероприятиями с тенденцией к совершенствованию организационно-методического уровня (обращение к биопсихосоциальному подходу, полипрофессиональному бригадному оказанию психиатрической помощи, развитию психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации, разработка новых форм психиатрической помощи, особенно осуществляющих деятельность реабилитационного характера, внедрение разработанных принципов берегающе-превентивной реабилитации со сдвигом акцента на более ранние этапы течения болезни, сочетающей реабилитацию с профилактикой неблагоприятных последствий психических заболеваний и др.), которые идут в одном направлении, и организационно-структурными сдвигами, замедляющими развитие или идущими в противоположном направлении [3].

Особенности организации психиатрической службы в Омской области, значимые для обеспечения преемственности

В Омской области система оказания специализированной помощи лицам, страдающим психическими расстройствами, имеет значимые особенности. Состояние и структура службы определяется наличием в области одного города-мегаполиса с населением 1 160 670 человек и 32 сельских районов с населением 813 315 человек (по данным на 1 января 2013 г.). Исходя из этой предпосылки, в области исторически сложилась централизованная служба, которую представляет государственное Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области

«Клиническая психиатрическая больница имени Н.Н. Солодников».

Больница была создана в ноябре 1897 года как психиатрическая лечебница для душевнобольных, и в течение почти 30 лет функционировала как стационарное учреждение. В 1924 году был решен вопрос об организации патронажа и необходимости учета душевнобольных, что привело к организации подразделения для амбулаторного приема лиц с психическими расстройствами. Дальнейшее развитие амбулаторной помощи пациентам шло параллельно с формированием стационарного звена психиатрической службы. Таким образом, принцип преемственности, реализация которого встречает существенные трудности в некоторых регионах, в Омской области был исторически предопределен.

К началу 70-х годов XX века в практику работы были внедрены новые прогрессивные формы обслуживания больных в условиях дневного пребывания и лечения на дому. Данный подход к организации психиатрической службы предусматривал перенос акцента на внебольничные формы, которые, по сравнению со стационарными, требовали меньших финансовых затрат [2, 9]. Последнее десятилетие в Омской области активно развиваются внебольничные формы оказания помощи лицам с психическими расстройствами. Мощным толчком к их совершенствованию послужило участие в Канадско-Российской программе по инвалидности, организованной Московским научно-исследовательским институтом психиатрии. В ходе ее реализации был изучен отечественный и зарубежный опыт оказания психиатрической помощи, использования инновационных технологий в отечественных и зарубежных клиниках, проведен анализ данных электронного медицинского архива (так называемой «базы данных» на 120 тыс. пациентов, накопленной с 1992 г.), конкретизированы выявленные проблемы, определены декретированные группы больных.

В настоящее время в больнице функционирует 6 дневных стационаров, акцент в работе которых делается на реабилитацию различных контингентов психически больных. При организации реабилитационного процесса большое значение имело внедрение обоснованных программ и дифференцированных режимов для больных, с учетом местных особенностей организации психиатрической помощи и служб социальной защиты [4, 5]. Интеграция дневных стационаров в непрерывный лечебно-реабилитационный процесс позволила определить как их структуру, так и возложить на них новые функции, в частности, проведение психосоциальной терапии и реабилитации. За 2013 год в стационаре больницы было пролечено 9 558 человек, в полустационарных отделениях получили лечение 2 367 человек, на активном лечении в амбулаторной службе находилось 3 534 человека (из них федеральных льготников – 2 508 чел., региональных льготников – 1 026 чел.).

Реализация преемственности при оказании психиатрической помощи в Омской области

Традиционно преемственность психиатрической помощи в нашем регионе обеспечивалась тесной функциональной связью психиатрических подразделений разных ступеней, что регламентировалось положениями и инструкциями МЗ РФ. Это позволяло осуществлять непрерывное наблюдение за больным и его лечением при переходе из одного лечебного учреждения в другое. В настоящее время преемственность между различными звеньями психиатрической службы получила новое содержание. Преемственность обеспечивается последовательными и согласованными контактами специалистов на различных этапах оказания психиатрической помощи, а также широким внедрением полустационарных форм оказания помощи, дополняющих традиционные стационарные и амбулаторные.

В связи с вышесказанным перед региональной службой были сформулированы следующие задачи:

- дифференциация потоков пациентов с выделением значимой проблемы;
- выбор наиболее оптимальной программы, формы оказания помощи;
- полная преемственность программ и подразделений с четкой алгоритмизацией во всей больнице;
- широкое применение современных технологий и методов оказания помощи;
- достоверная оценка эффективности оказания помощи с системой контроля качества на всех этапах;
- возможность развития и внедрения новых программ.

Современные тенденции в развитии принципа преемственности невозможны без применения логистического подхода. Современная социальная логистика изучает особенности формирования и течения потоков, а также эффективность интервенций в их отношении. Необходимость потоковой оценки контингента психически больных и, соответственно, реализация принципов логистики была высказана и обоснована многими авторами [1, 7] при разработке дифференцированных подходов к психосоциальной терапии и реабилитации психически больных.

Нами были выделены основные, требующие дифференцированного подхода, потоки больных, а именно: кризисные пациенты, лица с первым психотическим эпизодом, пациенты с частыми и длительными госпитализациями, больные, утратившие социальные связи и жилье, пациенты, склонные к совершению ООД, пациенты детского и пожилого возраста.

Для более качественного оказания полипрофессиональной помощи выделенным потокам пациентов в нашем учреждении проведена реорганизация существующих подразделений, а также созданы новые (реабилитационный комплекс, отделение амбулаторного принудительного лечения с кабинетом активного диспансерного наблюдения). Кроме того разработаны

инновационные программы (программа антикризисной помощи, программа «Первый психотический эпизод», программа интенсивного лечения в сообществе (ИЛС), программа «Жилье с поддержкой»).

Практическим следствием этого стала организация в нашей клинике инновационных структур: отделения первого психотического эпизода, отделения интенсивного лечения в сообществе, реабилитационного дневного стационара, которые в полной мере согласуются с положениями Приказа МЗ РФ №566н от 2012 года, регламентирующего порядок оказания психиатрической помощи. В отношении этих потоков применимы операции логистического управления, конечной целью которых в данном контексте является научно обоснованная оптимизация помощи, то есть сокращение финансовых, медикаментозных, правовых, социальных и иных затрат без потери качества. Содержание работы данных подразделений в сжатом виде представлено в табл. 1.

Амбулаторный реабилитационный комплекс (отделение внебольничной реабилитации) открыт в 2002 году. Он предназначен для пациентов с хроническим течением болезни, рассчитан на 50 мест дневного пребывания. Основной метод работы подразделения можно обозначить как «case management». В данном подразделении охват пациентов полипрофессиональной бригадой составляет 100%.

В реабилитационном дневном стационаре больницы организованы два Клуба пациентов, где используются разнообразные досуговые, реабилитационные,

познавательные программы, создающие развивающую среду с предоставлением возможности полезной творческой занятости пациентов. Работают театр, поэтическая студия, кружки. Отделение сотрудничает с родственниками пациентов, общественными, бюджетными, коммерческими организациями города для расширения возможностей организации досуговой и трудовой занятости пациентов. Одним из результатов этой работы явилось трудоустройство больных на открытое производство (до 30 чел. ежегодно). За год успешно заканчивают реабилитационные программы более 300 пациентов. Кроме того, данное отделение является методическим центром по психосоциальной реабилитации в больнице.

Программа активного диспансерного наблюдения работает с 2002 года и позволяет существенно снизить частоту совершения общественно-опасных действий (ООД) психически больными за счет интенсивной и адресной работы с каждым из пациентов. Наблюдение за больными осуществляет полипрофессиональная бригада, которая взаимодействует со специалистами стационарных и амбулаторных подразделений больницы. За счет региональных целевых программ все пациенты, страдающие шизофренией, обеспечиваются антипсихотиками пролонгированного действия, в том числе современными и дорогостоящими. На сегодняшний день под наблюдением в отделении находится 477 человека и за 2013 год не было отмечено ни одного повторного ООД среди наблюдаемых.

Таблица 1

Содержание программ, обеспечивающих преемственность при оказании психиатрической помощи в Омской области

Формы оказания психиатрической помощи декретированным группам больных в Омской области
<i>Программа первого психотического эпизода:</i> • Стационарное отделение на 50 коек • Дневной стационар для первого психотического эпизода на 25 коек • 15 койко-мест на базе стационарного отделения для первого психотического эпизода • Амбулаторные участки для первого психотического эпизода
<i>Помощь больным с хроническим течением заболевания, с частыми и длительными госпитализациями:</i> • Психиатрическое диспансерное отделение для взрослого населения (участки) • Стационарные отделения БУЗОО КПБ им. Н.Н.Солодниковой • Психиатрический реабилитационный дневной стационар • Программа и отделение интенсивного лечения в сообществе • Общежитие и квартиры с поддержкой для психически больных
<i>Помощь пациентам детского возраста:</i> • Психиатрическое диспансерное отделение для детского населения (участки) • Стационарные отделения БУЗОО КПБ им. Н.Н.Солодниковой • Психиатрический дневной стационар для детей • ОИЛС для детей
<i>Помощь пациентам склонным к совершению ООД:</i> • Психиатрическое отделение амбулаторного принудительного лечения с кабинетом активного диспансерного наблюдения
<i>Помощь больным, попавшим в кризисную ситуацию:</i> • Суицидологическая служба с телефонами доверия и кабинетом социально-психологической помощи • Психотерапевтическое амбулаторное отделение • Психиатрический дневной стационар для взрослого населения

Программа первого психотического эпизода. Данная программа рассчитана в основном на пациентов, чьи клинические и социальные показатели соответствуют общепринятым для пациентов первого психотического эпизода критериям. Главная ее цель – сохранение личностного и реабилитационного ресурсов пациента.

Уникальность реализации данной программы в Омской области заключается в достижении полной преемственности между стационарными и амбулаторными подразделениями. Структура программы первого психотического эпизода с января 2007 года включает следующие компоненты:

- отделение первого эпизода на 50 коек круглосуточного пребывания (открыто в 2002 г.);
- койки дневного пребывания при отделении первого эпизода;
- 15 мест на базе отделения интенсивного лечения в сообществе (стационар на дому), обслуживаемые асертивной бригадой (выделены в 2007 г.);
- выделенный при диспансерном отделении психиатрический участок для амбулаторного наблюдения пациентов с первым психотическим эпизодом (работает с 2007 г.).

Пациенты курируются двумя полипрофессиональными бригадами – стационарной и амбулаторной с использованием всех основных методов и технологий работы с данными больными. Эпидемиологический охват данного контингента составляет 100%, обеспеченность современными психофармакологическими средствами достигает 90%.

Программа «Жилье с поддержкой» создана в 2003 году для пациентов, утративших жилье и социальные связи, а потому не имеющих возможности выписаться из больницы по социальным показаниям. Программа, в которой на сегодняшний день участвуют 50 пациентов в 27 квартирах, включает такие формы жилья с поддержкой, как общежитие, квартиры с поддержкой при Загородном реабилитационном отделении, арендованное у администрации поселков и приобретенное за собственные средства пациентов жилье с поддержкой. Важно отметить, что такое жилье является не только местом проживания, но и реабилитационным учреждением, в котором осуществляются программы интенсивной психосоциальной реабилитации. Лишь при соблюдении данного условия каждая из этих организационных форм становится не социальным приютом, а звеном реабилитационной службы и служит продвижению пациентов к самостоятельному, автономному социальному функционированию.

Программа интенсивного лечения в сообществе (ИЛС) для взрослых и детей была запущена в 2005 году для пациентов с тяжелыми хроническими психическими заболеваниями. Программа позволила создать условия для социального восстановления пациентов, уменьшения частоты и длительности госпитализаций. В рамках данной программы паци-

енты даже во время обострения психического расстройства остаются дома, в привычных условиях, и получают всю необходимую комплексную психиатрическую помощь без госпитализации.

Помощь взрослым пациентам оказывается на 80 местах отделения ИЛС (ОИЛС) и на обычных участках, так как на каждом из участков работает полипрофессиональная бригада. В ОИЛС есть места и для обслуживания на дому пациентов с первым психотическим эпизодом.

В 2008 году был открыт ОИЛС на 30 мест для сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. Отделение позволяло оказывать полноценную лечебную и реабилитационную помощь детям, находящимся в детских домах. С 2010 года, учитывая востребованность данного подразделения, оно было расширено до 45 мест. С этого времени в программу были включены дети, проживающие в семьях. Специалисты отделения сами выезжают на место проживания, что, во-первых, позволяет избежать психотравмирующего визита и/или госпитализации ребенка в психиатрическую больницу, а, во-вторых, делает помощь адресной и полной, основанной на полноценном клиническом, социальном и психологическом диагнозе.

Кризисные явления в социальной и экономической сфере обусловили необходимость преобразования суицидологической службы. Совершенствование системы антикризисной помощи заключалось в расширении возможности получения населением любых районов области квалифицированной помощи и поддержки в кризисных ситуациях, что позволяет предотвращать суицидальные действия.

Для увеличения доступности антикризисной помощи был подключен дополнительный дневной психологический телефон доверия и открыты дополнительные кабинеты психотерапевтической помощи. Организовано и успешно функционирует «защищенное рабочее место – VIP-NET», куда стекается вся информация по суицидам.

Ключевой фигурой психиатрической службы остается участковый врач-психиатр, который при обращении к нему пациента в зависимости от актуальных проблем больного, выбирает ту или иную лечебно-реабилитационную программу: инновационную или традиционную, что в сочетании с достаточно широкими возможностями нашего региона в реализации права больного на льготное лекарственное обеспечение (федеральная, региональная льготы), позволяет оказать высококачественную специализированную помощь.

Важность достаточного лекарственного обеспечения в настоящее время трудно переоценить. От своевременности и качества психофармакотерапии зависят не только клинические характеристики патологического процесса, но и социальный облик пациента, его перспективы, возможности социального восстановления и качество жизни. Постоянно

растущая стоимость фармакотерапии во всем мире [4] требует новых подходов к ее организации, которая должна способствовать рациональному применению лекарственных средств, оптимальному соотношению «цена–качество» и «польза–риск» закупаемых лекарственных средств, а также эффективному использованию всегда ограниченных ассигнований на их приобретение (табл. 2).

Осуществляя преемственность в оказании психофармакологической помощи, в больнице существует порядок согласования выписки пациентов из стационарных и полустационарных подразделений в амбулаторную службу. В соответствии с этим порядком больные, проживающие в городе, за несколько дней до выписки представляются участковому врачу психиатру, а жители области – врачу-психиатру сельского кабинета для формирования коллегиального решения о тактике ведения пациента в амбулаторных условиях.

Более эффективное использование имеющихся в регионе возможностей по медицинскому обеспечению различных категорий льготников стало возможным благодаря использованию разработанного программного продукта, обеспечивающего дифференцированную выписку препаратов, в зависимости от источника финансирования льготы. Созданные «электронные регистры» позволяют вести персонализированный учет по лекарственному обеспечению пациентов. На сегодняшний день в данных регистрах более 2 000 человек. Полномочия по включению и исключению пациентов в данные регистры возложены на заместителя председателя больничной подкомиссии по лекарственному обеспечению. Врачи стационарного и амбулаторного звеньев психиатрической помощи имеют возможность просмотра этих регистров в реальном времени, что позволяет оперативно решать вопросы лечебной тактики, а организаторам здравоохранения составлять заявки на лекарственное обеспечение как стационарного, так и амбулаторного звеньев, основываясь на реальных потребностях.

Нами активно реализуется возможность обеспечения пациентов за счет средств региональной льготы, за счет увеличения финансирования лекарственного

обеспечения с 56,394 млн. рублей в 2010 году до 61,209 млн. рублей в 2012 году.

Наличие у больного выраженных побочных эффектов при предыдущей терапии, малой эффективности предыдущего лечения при адекватных дозировках, снижение критических способностей и высокий риск вероятности совершения общественно-опасных действий, частые госпитализации, тяжелые соматические заболевания, дает право пациенту включения в соответствующий регистр (ЖНВЛП) и обеспечения препаратами на основании решения врачебной комиссии за счет средств нашего региона.

Помимо федеральной и региональной льгот в нашем регионе действует Постановление Правительства Омской области от 30 сентября 2009 года № 175-п «Об утверждении долгосрочной целевой программы Омской области «Развитие системы здравоохранения Омской области» на 2010–2015 годы» (далее – РЦП). В РЦП выделены две категории пациентов:

- представляющие общественную опасность и находящиеся под активным диспансерным наблюдением;
- перенесшие первый психотический эпизод молодые люди трудоспособного возраста с высоким реабилитационным потенциалом.

За 4 года существования РЦП мы смогли пролечить более 200 пациентов первого психотического эпизода и более 100 пациентов, представляющих общественную опасность. Их лечение на 90% состояло из препаратов, относящихся к группе атипичных антипсихотиков и современных антидепрессантов. Это позволило нам добиться отсутствия регоспитализаций у данных больных, улучшить их качество жизни, снизить нагрузку на семью, сохранить их трудоспособность, а 3 пациентам защитить кандидатские диссертации.

Существует еще одна возможность бесплатного лекарственного обеспечения в регионе – за счет выделения средств из бюджета учреждения на амбулаторные посещения больных. Группа больных, получающих лекарственные средства из данного источника включает в себя больных с низким уровнем комплаентности и высоким риском длительных и частых госпитализаций.

Таблица 2

Объем финансирования БУЗОО «КПБ им Н.Н. Солодникова» на обеспечение лекарствами

	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
Бюджет на лекарственное обеспечение учреждения:	73,942 млн. рублей	78,476 млн. руб.	84,510 млн. рублей	87,092 млн. рублей
На стационарные койки	40,753 млн. рублей		58,153 млн. рублей	66,765 млн. рублей
На дневные формы	30,150 млн. рублей с учетом амбулаторной помощи		23,999 млн. рублей	19,089 млн. рублей
На амбулаторную помощь			2,120 млн. рублей	5,404 млн. рублей
Постановление № 175	3 млн. рублей	3 млн. рублей	3 млн. рублей	5,8 млн. рублей
Потраченные внебюджетные средства учреждения	244 тыс. рублей	333 тыс. рублей	395 тыс. руб.	500 тыс. руб.

Таким образом, источниками обеспечения бесплатными лекарственными средствами амбулаторных больных являются: федеральная льгота, региональная льгота, РЦП, регистр ЖНВЛП и средства учреждения. Сочетание данной системы с персонификацией оказания помощи и выделением дифференцированных групп пациентов приносит позитивные результаты. Прежде всего, удается достичь обеспечения пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра атипичными антипсихотическими препаратами, за счет чего обеспечиваются более высокие показатели социального функционирования и качества жизни. В результате сочетанного применения данных подходов в течение трех лет произошло снижение регоспитализаций на 1,4% (с 14,8 в 2010 г. до 13,4 в 2013 г.), сокращение средней длительности пребывания больного на койке на 5,1% (с 84,8 в 2011 г. до 79,7 в 2013 г.), снижение количества вызовов скорой помощи на 8,7% (с 5 494 в 2010 г. до 4 828 в 2013 г.), снижение первичной инвалидности на 4,4% (с 28,9 в 2010 г. до 24,5 в 2013 г.). В абсолютном выра-

жении экономическая эффективность за счет ежегодного уменьшения числа госпитализированных больных на 200 человек и уменьшения средней длительности пребывания на койке на 5,1 (при разнице в стоимости койко-дня и посещения на 506,42 руб.) составила 506 420 рублей. Кроме того, ежегодные затраты на обслуживание вызовов скорой психиатрической помощи сократились на 269 300 рублей.

Из всего вышесказанного следует, что в современных социально-экономических условиях формируются новые представления о преемственности в оказании психиатрической помощи. На основании логистического подхода разрабатываются и внедряются новые ресурсосберегающие технологии психиатрического сервиса. Учет этих особенностей позволил создать на территории Омской области модель лечения психических заболеваний, опирающуюся на выполнение Порядков оказания психиатрической помощи, соблюдение преемственности, а также отличающуюся доказанной экономической эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М., 2004. 491 с.
2. Гурович И.Я., Сальникова Л.И. Динамика состояния психиатрической помощи за пятилетие: противоречивость тенденций // XV съезд психиатров России (материалы съезда). Москва, 9–12 ноября 2010 г. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. С. 39–40.
3. Гурович И.Я. Состояние психиатрической службы в России: актуальные задачи при сокращении объема стационарной помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 4. С. 5–9.
4. Красик Е.Д. Реабилитация психически больных: достижения и проблемы // Новое в теории и практике реабилитации психически больных. Л., 1985. С. 39–44.
5. Лиманкин О.В. Система психосоциальной помощи больным с длительными госпитализациями в условиях психиатрического стационара: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2007. 28 с.
6. Мороз Т.Л. Оптимизация лекарственного обеспечения стационарных больных с использованием системы единичных доз // Лекарственное обеспечение и фармакоэкономика. 2013. 60 с.
7. Степанова О.Н. и соавт. Современная организация психиатрической помощи в Омской области // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями»». М.: Медпрактика-М, 2008. С. 542.
8. Ястребов В.С. Внебольничная помощь – основное звено психиатрической службы // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 2. С. 63–67.
9. Ястребов В.С., Солохина Т.А., Шевченко Л.С. и соавт. Экономическая оценка масштаба вложений и потерь вследствие психических заболеваний: методология исследования и социально-экономический прогноз последствий // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 4. С. 21–28.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ОКАЗАНИЮ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ) В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.В. Шукиль, А.И. Чеперин, А.Д. Шеллер

На примере реорганизации системы оказания психиатрической помощи населению в Омской области с усилением внебольничного звена показаны позитивные стороны использования логистического подхода при формировании инновационных программ и структур. Особое внимание уделено вопросу лекарственного обеспечения больных с

использованием различных источников финансирования с введением их персонифицированного учета, что дает возможность лучше обеспечивать преемственность терапии.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, персонифицированный учет, логистический подход.

REGIONAL ASPECTS OF DIFFERENTIAL APPROACHES TO PSYCHIATRIC CARE (CLINICAL-SOCIAL AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS) IN THE OMSK REGION

L.V. Shoukil, A.I. Cheperin, A.D. Sheller

On the example of reorganisation of psychiatric care in the Omsk Region with enhancement of the outpatient care, the authors demonstrate positive sides of logistic approach towards development of innovation programs and structures. Special attention is paid to arranging medication

for the patients and using different sources of financing, along with individual monitoring of medication, with the purpose to provide continuity of treatment.

Key words: medication, individual monitoring, logistic approach.

Шукиль Людмила Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель Министра, начальник управления по фармацевтической деятельности и производству лекарств Министерства здравоохранения Омской области; e-mail: minzdrav@minzdrav.omskportal.ru

Чеперин Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, главный врач Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинической психиатрической больницы им. Н.Н.Солодниковой»; e-mail: okpb.buzoo@gmail.com

Шеллер Анна Дмитриевна – заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи для взрослого населения, Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинической психиатрической больницы им. Н.Н.Солодниковой»; e-mail: okpb.buzoo@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ ПАЛИПЕРИДОНОМ ПАЛЬМИТАТОМ (КСЕПЛИОНОМ)

Е.Б. Любов¹, Н.М. Потешкин², С.В. Алексеев³, А.В. Басенко⁴,
Н.А. Викина⁵, Р.Ф. Искандярова⁶, Н.А. Шинкаренко⁷, И.Н. Чингаева⁸,
С.А. Чапурин⁹, Ю.Ю. Чурилин⁹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» МЗ РФ,

²Пермская краевая клиническая психиатрическая больница,

³Психиатрическая больница №13 г.Клин,

⁴Центральная городская больница г.Электросталь,

⁵Городская больница №1, г.Королев,

⁶Московская областная психиатрическая больница №23,

⁷Психиатрическая больница №8 г.Орехово-Зуево,

⁸Балашихинский психоневрологический диспансер,

⁹Независимые эксперты по фармакоэкономике

Актуальность темы. В контрасте с многочисленными рандомизированными клиническими испытаниями (РКИ) безопасности и действенности (efficacy) палиперидона пальмитата (ПП) [9, 11, 12] скудны и разрознены натуралистические (наблюдательные) исследования клинической эффективности (effectiveness) препарата [17]. Отечественные данные ограничены сериями (суммарно – 98) случаев [6, 16]. Натуралистические исследования обычно касаются долгосрочных (не менее года) разнообразных результатов лечения в повседневной клинической практике в неоднородной (интолерантные, «миксты», пациенты с соматической и психической коморбидностью) выборке больных и потому несколько «остужают» терапевтический оптимизм, сопутствующий новым препаратам на фармацевтическом рынке, хотя выявляют сходные результаты лечения. Однако преимущества инъекционных препаратов длительного действия (ИПДД) обычно особенно очевидны в повседневной практике. Результаты данных исследований позволяют определить место препарата в биопсихосоциальной парадигме ведения больных шизофренией (БШ), а также обосновать включение в формулярные списки, реформируемые в условиях хронического дефицита медицинских ресурсов психиатрических учреждений.

Цель исследования: клиническая и социальная результативность ПП при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра (МКБ-10).

Задачи исследования: 1) изучение процесса выбора и применения ПП; 2) изучение безопасности (нежелательных действий), а также клинической (противорецидивной) эффективности ПП по сравнению с типовой терапией (ТТ); 3) изучение паттернов сопутствующей психофармакотерапии и изменения ТТ на фоне ПП; 4) изучение приверженности БШ к терапии ПП и оснований «отсева»; 5) оценка динамики социального (трудового) восстановления БШ; 6) выработка гибких (в связи с возможностями местной психиатрической службы) клинко-социальных критериев рационального выбора ПП.

Материалы и методы

Ретроспективно невыборочно, по оригинальной статистической карте, включивший блок структурированного опроса врачей, изучена медицинская документация взрослых (≥ 18 лет) БШ, получавших не менее одной инъекции ПП в течение 2–18 месяцев на базах семи психиатрических ЛПУ Московской области (МО) и Пермского края (ПК). Эпидемиологический подход определил репрезентативность выборок. Регионы сходны по экономическому развитию (валовый региональный продукт на душу населения МО и ПК занимает 17 и 19 строчки рейтинга из 80 субъектов РФ), развитости психиатрических служб. Изучены данные 152 БШ: 97 в МО и 55 в ПК соответственно. Пациенты сходны по основ-

ным социально-демографическим и клиническим характеристикам, в связи с чем приведены суммарные данные (табл. 1).

Для сравнительной оценки безопасности и эффективности ТТ и ПП использован зеркальный («до»/«после» назначения ПП) анализ, для оценки моделей ТТ и ПП – количественный фармакоэпидемиологический анализ [3].

Статистический анализ. Использованы методы описательной статистики. Рассчитаны средние значения и границы 95% доверительного интервала, медиана, значения доли, соответствующих выбранным категориям, для качественных признаков. Расчеты проведены с использованием программ MS Excel 2010, Statistica for Windows 6.0. При сравнении значений непрерывных величин использован критерий Стьюдента (для независимых или повторных измерений). Для проверки формы распределения использованы методы описательной статистики, тест Колмогорова-Смирнова. Применены критерии непараметрической статистики, при сравнении долей – Z-статистика или критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков. Проверка гипотез проведена при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Причины выбора ПП косвенно отражены в характеристиках объединенной когорты (табл. 1). Натуралистическое (наблюдательное) исследование не предполагает жестких критериев включения и формализованных критериев выбора терапии. Широкий разброс возрастов БШ указывает, что возраст не был дискриминирующим фактором назначения ПП в группе пожилых с прогнозируемо низкой переносимостью лечения. Большая часть пациентов была инвалидами без права на дополнительную работу при трудоспособном возрасте и высоком – выше, чем в населении РФ в целом – 22,7% (www.gks.ru) образовательном цензе. Единичные БШ работали в ЛТМ, причем лишь во время госпитализации, никто не занят волонтерской деятельностью, распространенной среди здоровых и БШ за рубежом [7]. Обычно БШ жили в семье (чаще родительской), обеспечивающей неформальную поддержку. Обращает внимание большая доля относительно недавно больных: в 1,5 раза больше, чем на участках ПНД [3], что указывает на социальный потенциал пациента. Шизофрения параноидная отмечена у большинства пациентов: в повседневной практике распространены гипо-

Таблица 1

Социально-демографическая и клиническая характеристики пациентов (n=152)

Показатели	Значения
Половое распределение (муж./жен.); чел.	76/76
Возраст (полных лет)	36,33±1,76 (18–78)
Образование: среднее, среднее специальное; чел. (%)	75 (49,3)
Образование: незаконченное среднее; чел. (%)	11 (7,2)
Образование: высшее и незаконченное высшее; чел. (%)	66 (43,4)
Учащиеся; чел. (%)	11 (7,2)
Заняты на открытом рынке труда (оплачиваемый труд); чел. (%) / Со снижением квалификации (% от числа работающих)	60 (39,5)/17 (28,3)
Безработные; чел. (%)	42 (27,6)
Пенсионеры по возрасту; чел. (%)	7 (4,6)
Инвалиды в связи с психическим расстройством; чел. (%) / в том числе 2-я группа (% от числа инвалидов)	51 (33,6)/45 (88,2)
Холосты/не замужем; чел. (%)	87 (57,2)
Имеют свою семью; чел. (%)	38 (25,0)
Разведены; чел. (%)	23 (15,1)
Вдовцы/вдовы; чел. (%)	4 (2,6)
Живут в своей или родительской семье; чел. (%)	132 (86,8)
Длительность верифицированного диагноза (лет)	6,5±1,0 (1–31)
Недавно начавшаяся шизофрения: длительность диагноза ≤ 5 лет; чел. (%)	48 (31,6)
Шизофрения параноидная; чел. (%)	120 (78,9)
Шизофрения параноидная эпизодическая; чел., доля (%) от параноидных БШ	53 (44,1)
Шизоаффективное расстройство; чел. (%)	2 (1,3)
Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ); чел. (%)	14 (9,2)
Часто госпитализирующиеся больные (не менее одного стационарирования за 3–5 лет наблюдения); чел. (%)	21 (13,8)
Не соблюдающие режим лечения: полное/частичное (<80% времени назначения лекарств); чел. (%)	19 (16,2)/61 (52,1)

Примечания: * – данные о 117 БШ.

диагностика шизоаффективного расстройства и эпизодического течения шизофрении [3].

Итак, социально-демографическая и клиническая характеристики БШ типичны для популяции больных, охваченной психофармакотерапией в отечественных психиатрических ЛПУ [3]. Относительно малая (вдвое меньшая, чем на участках ПНД) доля БШ отнесена к «микстам», в том числе – злоупотребляющих корректорами экстрапирамидных расстройств (ЭПР) и транквилизаторами, то есть группе пациентов с высоким риском несоблюдения лекарственного режима [8]. Более половины БШ представили разнородную ресурсоемкую группу «молодых хроников», отличающихся высоким риском несоблюдения лекарственного режима, что влечет в связи с фармакозависимыми ремиссиями регоспитализации, социальными проблемами (одиночество, беззанятость, агрессивное и аутоагрессивное поведение) [3, 5]. Все пациенты госпитализированы, как правило, неоднократно.

ПП назначен в связи со следующими причинами (по убыванию частоты): недостаточная эффективность на фоне предыдущей терапии (93,4%), ведущий «дефицитарный синдром» (46,1%), некомплаентность (полная/частичная) пациента (44,7%), улучшение переносимости терапии в связи с ЭПР (27,6%) на фоне корректоров (иные меры коррекции ЭПР, такие как снижение дозы нейролептика не применялись), а также ожирение – увеличение доболлезненного веса не менее 10% (11,8%) и симптомы гиперпролактинемии (6,6%). Врачами учтены пожелания самого больного и/или его близких (38,1%).

Итак, самой частой причиной выбора ПП стало намерение врача повысить клиническую эффективность фармакотерапии, а именно, углубить и упрочить ремиссию, снизив уровень регоспитализации. В эту группу попали и больные с субоптимальным лечением и относящиеся к плохо выявляемой «серой зоне» частично некомплаентных БШ, самовольно временно прерывающих курс лечения («лекарственные каникулы») или чаще – занижающие дозы препаратов в связи с плохой переносимостью [8], решающие дилемму – прекратить ли мучительное лечение сегодня или попасть в ПБ завтра.

Назначение ПП позволило снизить потребность в пероральных (ПО) нейролептиках и облегчить процесс клинической оценки [9, 11]. Доля «полностью некомплаентных» БШ невелика по сравнению с диспансерной популяцией [3, 8]. Вместе с тем, при частичной некомплаентности [8] выбор ПП упрощает режим лечения и контроль его регулярности, облегчает клиническое суждение при ухудшении БШ. Следует положительно оценить внимание к безопасности терапии (не только к ЭПР), выступающей при выборе современного лечения на передний план, и к пожеланиям информированных пациентов, большей части работающих (удобство лечения). Вместе с тем показательно назначение ПП как «антидефицитарного» средства. Часть врачей пытались таким образом решить многогранную проблему, требующую не только оптимизации фармакотерапии, но и целевой психосоциальной работы. Однако в неоднородной «дефицитарной» группе, возможно, оказались страдающие атипичной депрессией (плохо выявляемой в повседневной практике) и ЭПР (псевдопаркинсонизм), и назначение ПП служило отчасти средством *ex juvantibus*, средством «психофармакологической диагностики».

Дозы ПП. Большинство БШ в МО (79,4%), но лишь немногим более половины (54,5%) в ПК начали лечение с регламентированной инъекции 150 мг в плечо. Вторую насыщающую дозу (100 мг), рекомендованную по инструкции по медицинскому применению ПП, получили менее 80% БШ в каждой группе. Средняя поддерживающая доза ПП (1 инъекция в 4 недели) в МО составила $82 \pm 1,25$ мг (медиана 75). К завершению наблюдения средняя доза ПП ниже ($p=0,025$) в МО 79,9 (76,4–83,4) мг, чем в ПК – 83,6 (78,1–89,2), причем большинство пациентов МО (87,6%) и ПК (85,4%) получали ПП в дозе 75–100 мг, согласно предполагаемому среднему уровню поддерживающей терапии ПП для «усредненного» БШ, исходя из того, что большинство БШ стабилизировано на 50 мг рisperидона конста (РК) и 6 мг перорального (ПО) палиперидона (инвега®) [9, 10]. Но каждый пятый БШ принимал дополнительно и ПО нейролептики (рис. 1). Более показательны данные о дозах ПП в пересчете на 43 пациентов МО, леченых не менее года. Средняя

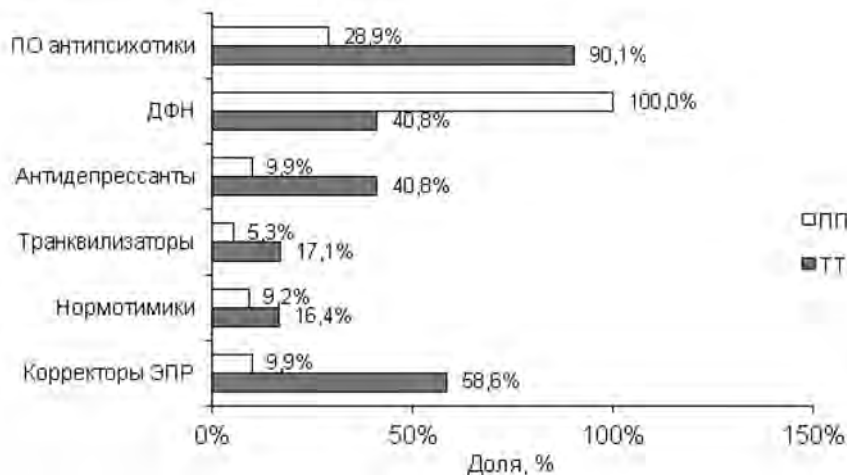


Рис. 1. Изменение назначения психотропных препаратов на фоне ПП (объединенная когорта)

доза ПП 77,9 (75,2–80,6) мг, подавляющее большинство (90,6%) БШ получало ПП в ранжире 75–100 мг, причем 75 мг получали 69,8%, 100 мг – 20,9%.

Длительность лечения ПП составила в МО 10,2 (9,2–11,1) мес., в ПК – 7,1 (6,2–7,9) мес. ($<0,001$), минимальная – 2, максимальная – 18 и 16 месяцев соответственно. Пациентам МО и ПК сделано 1 061 и 385 инъекций соответственно.

Удержание на терапии ПП, по данным РКИ, выше, чем при применении пероральных типичных нейролептиков (ПО ТН) за то же время [9] и зарубежного натуралистического исследования ремиттированных БШ с мотивацией к лечению [17], что косвенно указывает на качество терапевтической связи врач–больной–его близкие, хорошие переносимость и эффективность лечения. Лишь три БШ в объединенной когорте прекратили лечение в «критические» первые три месяца лечения ПП, что ниже, чем в РКИ с «особым отбором» пациентов [9]. Пять (5,2%) пациентов в МО и 6 (11%) в ПК самостоятельно прерывали лечение (не соблюдали режим лечения и на прежней терапии депонированными формами нейролептиков – ДФН) или 7,2% в объединенной когорте. Мотивы самостоятельного прекращения лечения и мероприятия врача по ее предупреждению требуют особого анализа. ПП отменен решением врачей четверым пациентам (4,1%) в МО и 5 (9,1%) в ПК или 5,9% в объединенной когорте. Анализ решения врача показал следующее. «Неэффективной» терапия (регоспитализация не позже четырех месяцев лечения ПП) признана на фоне ПП 100 мг (ниже максимально рекомендованной), но без попытки повышения до максимальной рекомендованной (150 мг) и анализа причин рецидива (обострения), не обязательно сводящегося к недостаточности поддерживающей дозы, но и чрезмерно выражаемым эмоциям в семье, требующим семейной терапии. Неэффективность терапии можно объяснить и нарушением рекомендованной практики (инструкции по применению ПП). Все прекратившие лечение ПП переведены на «прежнее» лечение, эффект которого неизвестен.

Переносимость терапии. В табл. 2 зеркальным образом сравнена частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне «типовой терапии» (ТТ), то есть получаемой пациентами до ПП и на его фоне.

На фоне ПП снизилась частота суммарных НЯ ($p<0,003$), в частности и ожидаемо ЭПР и гиперпролактинемии (дозозависимые НЯ). В объединенной когорте на фоне ПП вес повышен с $74,1\pm 2,4$ кг до $75,0\pm 2,5$ кг ($p=0,001$), но медиана неизменна (73,5 кг). При этом у более трети (34,6%) БШ вес остался неизменным, а у 16,2% – снижен. В ряд НЯ врачи отнесли апатию и вялость, бессонницу как распространенные симптомы атипичной депрессии, хотя психофизическая индифферентность как НЯ психофармакотерапии возможна. Симптомы болезни и НЯ часто смешаны и врачами, и их пациентами [1, 13]. Вместе с тем снижение частоты указанных симптомов можно объяснить оптимизацией терапии за счет ее большей безопасности и эффективности (так, часть симптомов депрессии связана с психотической симптоматикой и редуцируется с ней же).

Образцы психофармакотерапии (рис. 1). Значительные и принципиальные изменения сопутствующей психофармакотерапии обнаружены при переводе пациентов на ПП (рис.1).

Схемы психофармакотерапии в регионах сходны, но в связи с лучшим обеспечением БШ в МО получали более широкий спектр нейролептиков и антидепрессантов (ряд из 22 нейролептиков, среди которых семь атипичных антипсихотиков, шире в 2,5 раза, чем в ПК). В ущерб последовательности терапии («фармакологическая рулетка» – не менее 3–4 перемен препаратов на пациента, возможно, и в связи с организационными проблемами обеспечения фармакотерапии). Все БШ (без учета не соблюдающих режим лечения) получали антипсихотики в терапевтических дозах (ближе к верхнему, рекомендованному фармакопеей, полюсу). До назначения ПП большинство (88% в МО и 95% в ПК) БШ, как и в диспансерной популяции [3, 14], получало ПО нейролептики, причем атипичные антипсихотики (помимо клозапина) – около 30%, в 2–3 раза чаще, чем в диспансерной популяции БШ в РФ [3, 15], возможно, в связи с плохой переносимостью и недостаточным терапевтическим ответом типичных нейролептиков. Каждый пятый/четвертый (17% в МО и 24% в ПК) получал до ПП клозапин до 100 мг как излюбленное российскими клиницистами «снотворное», однако ни один БШ – на фоне ПП. Можно предполо-

Таблица 2

Нежелательные действия на фоне ТТ и ПП

Нежелательные явления	МО	ПК
	ТТ/ПП; чел. (%)	ТТ/ПП; чел. (%)
ЭПР	36 (37,1)/8 (8,3)	10 (18,2)/4 (7,3)
Гиперпролактинемия (симптомы)	3 (3,1)/1 (1,0)	6 (10,9)
Повышение веса*	9 (9,3)/5 (5,2)	7 (12,7)/5 (9,1)
Апатия, вялость, слабость	39 (40,2)/11 (11,3)	29 (52,7)/3 (5,5)
Бессонница	17 (17,5)/9 (9,3)	15 (27,3)/3 (5,5)
Хотя бы одно из вышеуказанных	64 (66,0)/24 (24,7)	32 (58,2)/16 (29,1)

Примечания * – данные о 124 БШ.

жить психотическую природу «бессонницы», купированной при углублении ремиссии. Более точные данные о годовом лечении ПП ($n=43$, МО). Показательно, что около 40% БШ (37% в МО и 47% в ПК) в 3–4 раза чаще, чем в отечественной диспансерной популяции, получали до ПП хотя бы однократно иные ДФН (клопиксол, галоперидол) или РК, чаще в «средней» дозе 37,5 мг (11% от получающих ДФН в МО и 18% в ПК), видимо, в связи с пониманием врачами проблемы комплаенса. Большинство БШ при этом получало и ПО антипсихотики. Так, ПО палиперидон в дозе 6 мг получали в МО и ПК 18% и 7% БШ соответственно. Снижение вчетверо потребления антидепрессантов можно объяснить прямым антидепрессивным действием ПП и углублением ремиссии; ожидаемо снижение потребления бензодиазепинов и корректоров ЭПР (все $p<0,001$), а доля БШ на монотерапии возросла ($p<0,001$). Так, до выбора ПП на БШ приходилось 2,2 назначения ПО антипсихотиков, но затем все получали монотерапию ПП. Для паттернов ТТ диспансерной популяции и БШ данных когорт характерно широкое ($>80\%$ в когортах) на постоянной основе применение транквилизаторов и корректоров ЭПР ($>70\%$ получали морально устаревший и небезопасный тригексифенидил). Отдельного анализа требует рост вдвое назначений нормотимиков (использованы лишь в МО) на фоне ПП, возможно, в связи с выявленной биполярностью в рамках шизоаффективной структуры приступа. Уменьшение назначений бензодиазепинов и корректоров важно в связи с потенциалом зависимости и усугублением когнитивных расстройств БШ. Снижение доли антидепрессантов, возможно, указывает на не прямой антидепрессивный эффект ПП при «очищении ремиссии» от подострых (субпсихотических) расстройств, с которыми часто тесно связаны аффективные нарушения, или на недостаточное выявление депрессивных расстройств. Произошла гармонизация более последовательной терапии, согласно рекомендованным образцам, на фоне ПП, а также «очищение» и стабилизация ремиссии по аналогии с длительным лечением РК в рамках натуралистического исследования [10].

Антирецидивный эффект ПП (табл. 3, рис. 3). На фоне ПП значительно уменьшилась доля БШ, пере-

несших рецидивы или обострения (далее – рецидивы), и уровень регоспитализаций ($p<0,001$). В МО и ПК снижены общее число рецидивов в 7,5 и 13 раз, суммарная длительность лечения в ПБ и дневном стационаре (ДС) в 4,6 и 7,5 раза соответственно. Меньшая часть (21,7% в МО и 18,2% в ПК или 1,9 и 1,4 эпизодов лечения/пациент) до выбора ПП лечилась в ДС. На фоне ПП число эпизодов лечения в ДС уменьшено существенно при незначительном сокращении длительности лечения. На фоне ПП существенно уменьшены частота и длительность рецидивов в когортах при увеличении частоты амбулаторного наблюдения: визиты в ПНД обычно приурочены к очередной инъекции, косвенно указывая на большую приверженность к терапии, позволяющей раннее выявление «тревожащих знаков» очередного ухудшения.

Вызовы скорой психиатрической помощи. 15 (15,5%) пациентам МО и 6 (10,9%) в ПК ($p=0,96$) до назначения ПП потребовались 24 и 6 вызовов соответственно. На фоне ПП дежурный психиатр вызван пациенту МО однократно. Динамика вызовов также указывает на облегчение и стабилизацию клинического состояния большинства БШ.

Частота госпитализаций в год до назначения ПП нетипична для пациентов ПНД, указывая на клиническую тяжесть объединенной когорты. Длительность эпизода больничного лечения (основания отмены

Таблица 3

Эффект поддерживающей терапии ПП

Показатели	МО	ПК
	ТТ/ПП	ТТ/ПП
Число госпитализаций в расчете на пациента в год	2,1/0,03	1,6/0,1
2 и более госпитализации	49/0	10/0
Число эпизодов лечения в ДС в расчете на пациента	0,4/0,3	0,3/0,04
Число амбулаторных рецидивов в расчете на пациента	1,7/0,2	0,2/0,02
Суммарное число рецидивов в расчете на пациента	3,7/0,5	1,4/0,1
«Дни без болезни» в расчете на пациента	239,2/338,1	295,4/355,8

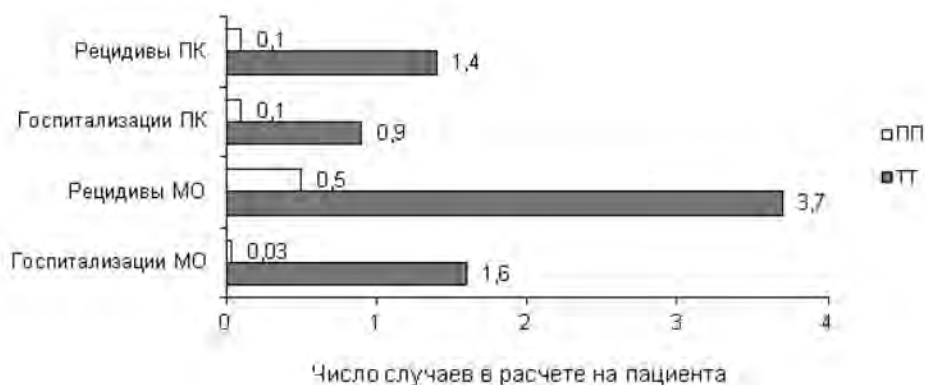


Рис. 2. Динамика уровней рецидивов и регоспитализаций при лечении ПП в МО и ПК

ПП) существенно уменьшена лишь в МО. Исходные данные (табл. 3) показывают, что когорты МО и ПК отличны по уровням госпитализаций, и особо – по частоте рецидивов амбулаторного уровня (возможно, в ПК они недостаточно фиксированы и перенесены БШ «на ногах») при разной длительности (большей в ПК) лечения в ДС и ПБ. В результате в МК дни стабилизированного состояния в МО выросли почти в 1,5 раза, в ПК – в 1,2 раза.

Более выразителен антирецидивный эффект ПП в подгруппе часто госпитализирующихся БШ и леченых не менее года (табл. 4).

Суммарное число рецидивов на фоне годовичного лечения ПП снижено в 5,1 раз, госпитализаций – в 28 раз. Длительность стабилизированного состояния увеличена в 1,5 раза. На группу часто госпитализированных БШ пришлось и все регоспитализации на фоне ПП в когорте МО. При этом на фоне «идеального» поддерживающего лечения РКИ уровень рецидивов не менее 20% [3, 11].

Эпизоды физической агрессии уменьшены: с 11 (у 6 пациентов) до 2 (у двух БШ) на фоне ПП в МК.

Социальная эффективность терапии и психосоциальная работа. На фоне ПП снижена длительность временной нетрудоспособности с 308 (пять пациентов) до 45 (два пациента) дней в МО. Увеличены доли работающих и учащихся в МО (с 41,2 до 57,7%) и в ПК (с 54,5 до 61,8%). Лишь малая часть (18,5% в МО и 7,3% в ПК) пациентов и их близких (13,4 и 1,8%) вовлечена в индивидуальную или групповую психосоциальную работу, причем лишь один БШ (МО) был членом ОООИ «Новые возможности». Индивидуальная реабилитационная программа отмечена лишь у двух пациентов МО. На фоне лечения ПП отме-

чено некоторое увеличение доли близких пациентов, вовлеченных в психосоциальную работу (психообразование): 35% в МО и 5,5% в ПК, косвенно указывающее на большую вовлеченность семьи в терапевтический процесс и заинтересованность в его результате. Важно социальное содержание дополнительного дня «без болезни». Социально-трудовое восстановление БШ на фоне ПП спонтанно – за счет упрочения ремиссии и, возможно, дополнительно стигматизирующих и снижающих функционирование НЯ.

Умозрительно каждый приступивший к работе БШ вкладом в валовый региональный продукт МО или ПК окупает с лихвой лечение ПП в дозе 100 мг в течение года, а пять восстановивших работоспособность пациентов обеспечивают еще одного, пока нетрудоспособного. Социальный эффект своевременно начатой оптимизированной фармакотерапии (ПП) в сочетании с психосоциальной работой – в снижении риска инвалидности [2], приводящей к наибольшим социальным потерям при шизофрении [15]. Так, усиление социального эффекта возможно при привлечении реабилитационного подхода – поддерживаемого трудоустройства [7].

Заключение

Клиническая эффективность ПП при лечении когорты наиболее тяжелых БШ (преимущественно больничное лечение, выраженные функциональные расстройства) определена взаимосвязанными и частично пересекающимися областями результата [3, 21], превосходящего успехи предыдущей терапии: симптоматическим (углубление ремиссии, снижение риска и облегчение течения рецидивов) эффектом, большей безопасностью (смягчение «бремени лечения»), улучшение соблюдения режима долгосрочного лечения. Непрерывное гарантированное лечение с благоприятным соотношением безопасность/эффект играет ключевую роль в углублении и упрочении ремиссии (увеличении «дней без болезни») и улучшении прогноза протяжения, по E.Bleuler, а также стало доминантой выбора ПП в повседневной практике, как, впрочем, и первой инъекционной пролонгированной формы атипичного антипсихотика – РК [10].

ПП показал себя более безопасным и лучше переносимым, чем ТТ, на что косвенно указывает небольшое количество пациентов, завершивших терапию по причине НЯ. Вместе с тем отечественные БШ, обычно смирившихся с НЯ [1, 13], с особой благодарностью и неким недоверием воспринимают гуманизированное лечение. Такой установкой и перспективой безальтернативного возвращения «обычной терапии» объясним самый низкий отсев в национальной когорте натуралистического международного исследования РК [10]. На фоне ПП, как и при длительном лечении РК [10], повседневная фармакотерапия оптимизирована, согласно современным клиническим рекомендациям решением самих лечащих врачей.

Таблица 4

Эффект поддерживающей терапии ПП в течение года (n=43)

Показатели	ТТ / ПП
Общее число рецидивов	183/36
Число госпитализаций	85/3
Число эпизодов лечения в ДС	28/25
Длительность рецидивов	6 668/2 137
Длительность госпитализаций (койко-дней)	3 201/77
Длительность лечения в ДС (дней)	1 897/1 951
Общее число рецидивов/пациент	4,26/0,84
Число госпитализаций/пациент	1,98/0,07
Количество пациентов с госпитализациями 2 и более раз	27/0
Число эпизодов лечения в ДС/пациент	0,65/0,58
Длительность рецидивов (дней)/пациент	155,1/49,7
Длительность госпитализаций (дней)/пациент	74,4/1,8
Длительность эпизодов лечения в ДС (дней)/пациент	44,1/45,4
«Дни без болезни» в расчете на пациента	210/315

Антирецидивный эффект ПП при ряде огрехов практики (в инициальном периоде, возможная неадекватность доз при излишней или недостаточной сопутствующей фармакотерапии) превосходит его действенность и будет более поддержан развитием стационарозамещающей помощи.

Клинический потенциал ПП проявлен в наибольшей мере, согласно принципам управляемой психиатрической помощи, при выборе ресурсоемких группмишенной БШ с сочетанными клинико-социальными проблемами [3, 5, 9] – как часто госпитализированные БШ. Назначение ПП перспективно в частично пересекающихся группах терапевтически резистентных (в связи с особенностями фармакодинамики) и пациентов, злоупотребляющих ПАВ, склонных к физической и вербальной агрессии, при амбулаторном принудительном лечении требующих особого подхода, но не «наказания» побочными действиями ТТ. ПП – не препарат «последнего выбора» для наиболее тяжелых БШ, так как показан после первого эпизода психоза [11, 14]. Клинические руководства [23] ведущим критерием выбора депо полагают пожелание БШ, ценящих удобство лечения, что учтено и отечественными врачами. Группы-мишени ПП будут сужены и расширены в связи с финансовыми возможностями психиатрического учреждения.

Рекомендации по выбору и применению ПП [9], не догма, но руководство к действию, будут уточнены при изучении более широкого опыта повседневной практики: схемы перевода на ПП, сочетанное лечение, расширение показаний (как шизоаффективное расстройство). Предстоит обучение профессионалов рациональному выбору и применению ПП, исходя из гибких рабочих критериев. Целостное изучение клинической эффективности ПП на последовательных этапах психиатрической помощи подразумевает привлечение оценки и мнения пациентов и/или их близких [1, 13] в аспектах интегрального «чувства выздоровления» [20], объединяющего осознаваемый симптоматический эффект, контроль болезни и качество жизни; качественный анализ (структурированный опрос, рассказы пациентов и их близких) обратят внимание на внутреннюю картину болезни и выстраданные пути ее преодоления, удовлетворение лечением, облегчение бремени семьи [3].

Социальный эффект ПП (восстановление и поддержание трудоспособности) тесно связан с клинической стабилизацией БШ, в отличие от недавних представлений [18], и должен быть приумножен целевой психосоциальной работой с научно доказанной эффективностью (модули управления болезнью, поддерживаемого трудоустройства) по мере восстановления потребностей БШ и их близких [1, 13],

организованных местным обществом самопомощи (ОООИ «Новые возможности»).

Клинико-социальный эффект ПП важно объективизировать в аспекте ресурсосбережения посредством фармакоэкономических анализов в каждом психиатрическом ЛПУ (регионе), что важно в свете доминирующих социальных и больничных затрат в массиве суммарных и медицинских издержек [3, 15]. Так, «цена» регоспитализации БШ [13] определяет 30% суммарных медицинских затрат или почти 45% затрат на эпизоды больничного лечения. При 40% «вкладе» несоблюдения режима фармакотерапии в затраты на рецидив [24] можно предположить, что «цена нонкомплаенса» БШ – каждый десятый рубль медицинских потерь. Насилие и аутоагрессивное поведение, особенно у злоупотребляющих ПАВ и уклоняющихся от лечения, усугубляют бремя шизофрении [15, 21]. В этой связи перспективен выбор ПП при амбулаторном принудительном лечении.

Данные первого отечественного математического моделирования пятилетнего применения ПП в группе часто госпитализируемых БШ [14] обнадеживают, особенно в социальной перспективе. Можно ожидать изменение структуры медицинских затрат с характерным сдвигом к затратам на обеспечение ПП (80–90%) как условия «дней без болезни» и социального восстановления ремиттированного БШ.

Ресурсосберегающий потенциал ПП должен быть востребован психиатрической помощью, ориентированной на личностно-социальное восстановление БШ на фоне адекватной поддерживающей фармакотерапии.

Ограничения исследования вытекают из его дизайна. Так, ретроспективная оценка и отсутствие измерительных шкал, привлечения мнения БШ и их близких сужают параметры оценки. Относительно малое число наблюдений не позволяет детально изучить эффект ПП в отдельных группах БШ как острых, так и получавших до ПП – ДФН, РК или палиперидон (инвегу), отягощенных соматическими заболеваниями, «микстов», склонных к агрессивному или аутоагрессивному (суицидальному) поведению. Длительность наблюдения относительно мала (менее трети БШ прослежены менее года), что затрудняет детальный анализ кумуляции эффекта систематического лечения БШ. Распространенная в повседневной практике полифармация затрудняет оценку безопасности лечения ПП, клиническая обоснованность назначения тех или иных препаратов и их сочетаний не проведена. Малая длительность наблюдения не позволяет сделать вывод и о риске и возможном влиянии ПП на позднюю дискинезию, не выделяемую врачами в группе ЭПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Былим И.А., Любов Е.Б. Пациенты и их близкие: оценка качества психиатрической помощи // Психическое здоровье. 2010. № 8 (51). С. 56–71.
2. Гурович И.Я. Сберегающая (превентивная) психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. Вып. 1. С. 5–9.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика, 2003. 264 с.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении: Концепция «recovery» // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, Вып. 2. С. 7–14.

5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. Проблемные группы больных шизофренией // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 485–490.
6. Колущая Е.В., Смулевич А.Б. Палиперидон пальмитат (ксеплион) при поддерживающей терапии больных шизофренией: результаты натуралистического исследования // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2013. Т. 113, № 11. С. 50–53.
7. Левина Н.Б., Любов Е.Б., Русакова Г.А. Труд и тяжелое психическое расстройство // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, Вып. 1. С. 91–99.
8. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, Вып. 1. С. 89–101.
9. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, Вып. 2. С. 43–50.
10. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении рisperидоном констa в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, Вып. 3. С. 66–73.
11. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С. 59–69.
12. Любов Е.Б. Фармакоэкономический анализ депонированных инъекционных форм атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 1. С. 101–105.
13. Любов Е.Б. и группа исследователей. Оценка больничными пациентами своих потребностей и удовлетворенности психиатрической помощью // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, Вып. 4. С. 51–56.
14. Любов Е.Б., Фролов М.Ю., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении // Социальная клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 3. С. 57–66.
15. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А. и др. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, Вып. 3. С. 36–42.
16. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 3. С. 67–72.
17. Attar A., Olofinjana O., Cornelius V., Curtis V., Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // Acta Psychiatr. Scand. 2014. Vol. 130. P. 46–51.
18. Davidson L., McGlashan T.H. The varied outcomes of schizophrenia // Can. J. Psychiatry. 1997. Vol. 42. P. 34–43.
19. Eccles M., Mason J. How to develop cost-conscious guidelines // Health Technology Assessment. 2001. Vol. 5. P. 8.
20. Jenkins J.H., Strauss M.E., Carpenter E.A. et al. Subjective experience of recovery from schizophrenia-related disorders and atypical antipsychotics // Int. J. Soc. Psychiatry. 2005. Vol. 51. P. 211–227.
21. Kooyman I., Dean K. Outcomes of public concern in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 191. P. s29–s36.
22. Nasrallah H.A., Targum S.D., Tandon R. et al. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2005. Vol. 56. P. 273–282.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (Update), Final Version (NICE Clinical Guideline 82). London, UK: NICE, 2009. (<http://www.nice.org.uk/CG82>).
24. Weiden P.J., Oltson M. Cost of relapse in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1995. Vol. 21. P. 419–429.

КЛИНИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ ПАЛИПЕРИДОНОМ ПАЛЬМИТАТОМ (КСЕПЛИОН)

Е.Б. Любов, Н.М. Потешкин, С.В. Алексеев, А.В. Басенко, Н.А. Викина, Р.Ф. Искандярова, Н.А. Шинкаренко, И.Н. Чингаева, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин

В ходе многоцентрового натуралистического исследования (152 взрослых) показаны преимущества палиперидона пальмитата (ПП) по сравнению с «типовой терапией» в аспектах безопасности и анти-рецидивного эффекта, определяющих и ресурсосберегающий потенциал. Стабилизация ремиссии способствует социальному восстанов-

лению больных. Целевая психосоциальная работа с пациентами и их близкими из выделенных групп-мишеней повысят шанс социального восстановления больных шизофренией.

Ключевые слова: палиперидон пальмитат, шизофрения, клиническая, социальная эффективность.

CLINICAL AND SOCIAL EFFECTIVENESS OF PALIPERIDONE PALMITATE (XEPLION) FOR PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

E.B. Lyubov, N.M. Poteschkin, S.V. Alekseev, A.V. Basenko, N.A. Vikina, R.F. Iskandiyarova, N.A. Shinkarenko, I.N. Chingayeva, S.A. Chapurin, Y.Y. Churilin

Multicenter naturalistic study of 152 adult patients (≥18 years) provides valuable data on the prescribing habits and treatment outcomes associated with use of paliperidone palmitate (PP) vs. “typical treatment” (i.e., everyday psychopharmacotherapy) in the aspects of safety, antirecurrence effect, and cost-saving potential. PP was effective and well tolerated in this

naturalistic cohort. Remissions contribute to social rehabilitation of patients. Psychosocial work with patients and their relatives from target groups raise expectations about functional recovery in schizophrenia.

Key words: paliperidone palmitate, schizophrenia, clinical effectiveness, social effectiveness.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом суицидологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: lyubov.evgeny@mail.ru

Потешкин Николай Михайлович – главный врач Пермской краевой клинической психиатрической больницы
Алексеев Сергей Валентинович – заведующий диспансерным отделением психиатрической больницы №13 г. Клин; e-mail: cholm.125@yandex.ru

Басенко Анна Вячеславовна – заведующая отделением Центральной городской больницы г. Электросталь; e-mail: ane4ka-1985@yandex.ru

Викина Надежда Аркадьевна – заведующая отделением Городской больницы №1, г. Королев; e-mail: anikiv@yandex.ru
Искандярова Роза Фатыховна – врач-психиатр Московской областной психиатрической больницы №23

Шинкаренко Наталья Абдулаховна – заведующая дневным стационарным отделением Психиатрической больницы №8 г. Орехово-Зуево; e-mail: tembot@gmail.com

Чингаева Ирина Николаевна – заместитель главного врача по медицинской части Балашихинского психоневрологического диспансера; e-mail: irinaika64@yandex.ru

Чапурин Сергей Анатольевич – независимый эксперт по фармакоэкономике; e-mail: sergioext@list.ru

Чурилин Юрий Юрьевич – независимый эксперт по фармакоэкономике; e-mail: borvaleks@mail.ru

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МЕТОДОВ ПОВЫШЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЗЕНАПИНА (САФРИСА) ПРИ ОСТРЫХ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗАХ

Г.П. Пантелеева, И.В. Олейчик, Т.Е. Новоженова, С.А. Столяров

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, Москва

Одним из последних атипичных антипсихотиков в психиатрической практике появился препарат азенапин, разработанный фармацевтическими компаниями *Organon, Shering Plough и Merk* [4, 5, 10]. По данным ряда исследователей [1, 15, 17], азенапин обладает мультирецепторным свойством, являясь высокопотентным антагонистом ключевых дофаминовых, серотониновых, норадреналиновых и гистаминовых рецепторов. Мощная D2-блокирующая активность позволяет азенапину купировать психотическую симптоматику [12, 16, 17], а максимально высокое сродство одновременно к нескольким типам серотониновых рецепторов (5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆ и 5HT₇, включая наличие парциального агонизма к 5HT_{1A}-рецепторам), объясняет его антидефицитарную, анксиолитическую, антидепрессивную и прокогнитивную активность [1, 7, 17]. Вместе с тем крайне низкое сродство к мускариновым рецепторам значительно снижает вероятность антихолинергических осложнений при применении азенапина [17].

В многочисленных зарубежных исследованиях широко обсуждается терапевтическая эффективность и показания к назначению азенапина, который позиционируется как препарат для купирования и поддерживающего лечения взрослых пациентов с шизофренией, а также для купирования маниакальных и смешанных эпизодов как в условиях нейролептической монотерапии, так и в виде дополнительного средства при проведении нормотимической терапии препаратами солей лития и вальпроевой кислоты [8, 10–12, 18]. Подчеркивается удобство быстродиспергируемой лекарственной формы азенапина в виде сублингвальных таблеток, обеспечивающих быстрое седативное действие препарата и облегчающих контроль за его приемом. Поскольку азенапин был разработан на базе тетрациклического антидепрессанта миансерина [12], высказывалось предположение о наличии у него антидепрессивных свойств. Однако проведенные ранее исследования не

продемонстрировали влияния азенапина на депрессивную симптоматику ни при краткосрочном, ни при долгосрочном лечении [8].

В России азенапин зарегистрирован в 2012 году под торговым названием сафрис (Saphris). Но к настоящему времени опыт использования азенапина в отечественной психиатрической практике минимален, а имеющиеся единичные публикации носят в основном обзорно-статистический характер [2–4], что тормозит на сегодняшний день его широкое внедрение в арсенал антипсихотических средств как препарата выбора при лечении эндогенных психозов.

Целью данного исследования явилось определение особенностей купирующего действия азенапина (сафриса) при разных синдромальных вариантах острых эндогенных психозов, уточнение спектра его клинического действия и обоснование рекомендаций к его назначению с учетом условий проведения курсовой терапии в обстоятельствах реальной клинической практики.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами в клиническом отделении группы эндогенных приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН (зав. — академик РАН А.С.Тиганов) 60 больных (все женщины) в возрасте от 23 до 63 лет (средний возраст 33,1 года) получали курсовое лечение азенапином (сафрисом)^{1*} для купирования острых психотических состояний в рамках приступообразной шизофрении и эндогенного аффективного психоза. Состояние больных к моменту назначения сафриса синдромально определялось как острое галлюцинаторно-бредовое (острый

^{1*} Препарат сафрис производства фирмы Катален Ю.К. Свиндон Зитис ЛТД (Великобритания) был предоставлен для исследования аптекой НЦПЗ РАМН.

синдром Кандинского-Клерамбо) – 24 больных (40%), маниакально-бредовое (маниакально-парафренное) – 21 больная (35,0%) и депрессивно-бредовое (депрессивно-параноидное) – 15 больных (25,0%) и соответствовало диагностическим рубрикам МКБ-10 F20.01; F20.02; F25.0; F25.1; F30.2; F31.2; F31.5; F32.2; F33.3. Подробнее клинические и демографические характеристики больных представлены в табл. 1.

Сафрис назначался в сублингвальных таблетках 2 раза в день (утром и вечером) по стандартной схеме, начиная с суточной дозы 5 мг (утром) с последующим повышением ее в течение 3–4 дней до 20 мг. Лишь у 5 больных в подгруппе депрессивно-бредовых состояний средняя суточная доза сафриса на этапе курсового лечения от 7 до 42 дня была снижена (с 19,0 до 16,4 мг в день) в связи с развитием у них выраженной сонливости на больших суточных дозах. Курс лечения длился 42 дня. Состояние больных оценивалось клиническим и психометрическим методами с использованием международной шкалы PANSS, содержащей 7 градаций тяжести каждого из симптомов и дополненной нами 3 признаками подшкалы Д (1 – гневливость, 2 – трудности в задержке вознаграждения, нетерпение, 3 – аффективная лабильность). Оценка проводилась в 0, 3, 7, 14, 28 и 42 дни. В эти же дни проводилась оценка побочных нежелательных явлений (НЯ) по 3 баллам их тяжести (1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – тяжелые). В качестве критерия количественной оценки терапевтической эффективности сафриса вычислялись значения среднего балла тяжести одного признака PANSS в динамике, а также определялся процент редукции среднего суммарного балла психопатологических расстройств на день оценки по отношению к 0 дню терапии^{2**}. Эффективность терапии сафрисом определялась в 5 градациях: 1 – отсутствие эффекта (редукция баллов от 0 до 9%), 2 – «незначительный» (на 10–19%), 3 – «умеренный» (на 20–49%), 4 – «хороший» (на 50–69%) и «значительный» (на 70% и выше) эффекты. При определении спектра клиниче-

ского действия сафриса отдельные симптомы PANSS были сгруппированы в соответствующие кластеры, отражающие антипсихотическое влияние сафриса отдельно на галлюцинаторно-бредовые синдромы (P1+P3+P6+G9), его антипарафренное (P1+P5+G9), антибредовое (на депрессивный бред) (P1+G3+G6) воздействие, а также седативный (P7+G2+G4), антиманиакальный (P4+G11+G14+D1+D2) и антидепрессивный (G6) эффекты.

При необходимости в качестве сопутствующей терапии допускалось назначение корректоров экстрапиримидных расстройств (тригексифенидил, бипериден), больших транквилизаторов (БТР) (диазепам, феназепам, клоназепам), стабилизаторов настроения (НТ) (соли лития, вальпроевой кислоты, карбамазепин), реже – других больших нейрорептиков (НРЛ) (галоперидол, клозапин, зуклопентиксол, оланзапин) и больших антидепрессантов (АД) (амитриптилин, мапротилин, феварин), а также препаратов соматического профиля без психотропного действия.

В зависимости от вида получаемой сопутствующей психотропной терапии и степени сходства с сафрисом в направленности ее действия, сравнительный анализ терапевтического эффекта сафриса проводился также в двух когортах больных по 30 человек: получающих только БТР и НТ – I когорта и получающих НРЛ и АД – II когорта.

Достоверность статистических различий между полученными данными определялась с помощью t-критерия Стьюдента и методом Фишера для малых величин.

Результаты и обсуждение

Из 60 больных, проходивших курсовую терапию сафрисом, 5 пациентов (8,3%) были досрочно сняты с лечения на 4–6 неделях в связи с отсутствием терапевтического эффекта (процент редукции тяжести психотических расстройств не превышал 5,6–11,1%). Это были больные с галлюцинаторно-бредовым (2 чел.), с маниакально-бредовым (2 чел.) и с депрессивно-бредовым (1 чел.) состояниями.

Таким образом, полный 42-дневный курс приема сафриса получили 55 человек (91,7%). Из них в подгруппах больных с галлюцинаторно-бредовыми состояниями (ГБ) – 22 больных, с маниакально-бредовыми (МБ) – 19 человек, депрессивно-бредовыми (ДБ) – 14 пациентов. Распределение

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики больных, включенных в исследование

Параметры	Всего больных	Синдром		
		галлюцинаторно-бредовой	маниакально-бредовой	депрессивно-бредовой
Число больных, абс/%	60/100%	24/40%	21/35%	15/25%
Средний возраст (годы)	33,1	34,5	31,5	32,9
Средняя длительность заболевания (годы)	8,2	9,3	8,5	5,9
Среднее число перенесенных приступов	4,0	4,0	4,8	2,7
Средний суммарный балл PANSS	115,6	113,6	111,7	124,3
Средний балл 1 признака PANSS	3,5	3,4	3,4	3,8

^{2**}Во избежание занижения величины терапевтического ответа в процентном выражении мы заменили при расчете суммарного балла PANSS градацию «1» (отсутствие симптома) на «0», используя обсуждаемые в литературе методологические рекомендации по статистической обработке PANSS [14].

больных по градациям терапевтического эффекта (табл. 2).

Было установлено, что, в среднем, по группе больных в целом достигнута редукция тяжести психопатологических расстройств на 63,0% (что соответствовало градации определенно «хорошего» эффекта), а средний балл выраженности одного признака PANSS с 3,4 в 0 день (почти «умеренной» выраженности) снизился к 42 дню до 1,7 (до менее чем «очень слабо» выраженного). Однако в синдромальных подгруппах эти показатели различались. Так, при МБ-структуре острого психоза степень редукции психотических расстройств была наибольшей и достигала градации «значительного» эффекта (69,3%), а средний суммарный балл одного признака PANSS снижался с 3,4 до 1,5, то есть приближался к показателю «отсутствие» признака. Наименьшей оценка терапевтического эффекта на 42 день приема сафриса была в подгруппе ГБ-психозов с редукцией расстройств на 57,3% (до начальных показателей «хорошего» эффекта), степень выраженности 1 признака PANSS (с 3,8 баллов в 0 день) снижалась лишь до 1,9 балла, практически останавливаясь на градации «слабо выраженной». По степени редукции острых психотических симптомов к концу курсового лечения сафрисом подгруппа ДБ-синдромов занимала как бы промежуточное положение (снижение на 64,1%), то есть была на уровне градации «очень хорошего» эффекта терапии с тенденцией к «значительному», средний балл 1 признака PANSS с 3,5 баллов (почти «умеренной» выраженности) снижался до 1,7 балла, то есть достигал «очень слабой» выраженности (различия статистически достоверны при $t=15,77$ и более).

Динамика терапевтического эффекта сафриса в ходе курсового лечения имела также свои статистически достоверные особенности (табл. 3). Так, по группе в целом уже на 7 день лечения редукция психопатологических расстройств в среднем достигала уровня «умеренного» эффекта (26,7%) и оставалась в этом же диапазоне до 4-й недели лечения, когда имел место переход на самый начальный уровень «хорошего» эффекта (49,8%), а к концу терапевтического курса последний значительно углублялся (до 63,0%). В синдромальных подгруппах числовые показатели терапевтического эффекта сафриса и по темпу выявления, и по глубине редукции различались, при том, что тенденции в динамике терапевтического ответа были сходны. Наилучшие показатели наблюдались на 28 и 42 дни при МБ-состояниях: к 28 дню лечения обнаруживался отчетливый «хороший» эффект (редукция расстройств на 53,1%), а к 42 дню он приближался к границе с градацией «значительного» эффекта (на 69,3%). Меньшими по глубине показатели терапевтического эффекта сафриса в течение 7–14 дней были при острых ДБ-психозах, где они уступали таковым как в общей группе больных, так и в МБ- и ГБ-подгруппах. Но на 28 день терапии глубина редукции расстройств в ДБ-подгруппе превышала таковую в общей группе и при ГБ-психозах (до 50,2%), достигая диапазона «хорошего» эффекта. Если в подгруппе острых ГБ-психозов в 3–14 дни лечения глубина редукции расстройств в диапазоне «умеренного» эффекта превышала показатели в общей группе и в других синдромальных подгруппах, то к 28 и 42 дням лечения темп улучшения замедлялся по сравнению с ними и не превышал соответственно 46,9 и 57,3%

Таблица 2

Распределение больных по градациям эффективности курсовой терапии сафрисом (абс/% редукции)

Градация эффекта	Все больные	Синдром		
		маниакально-бредовой	галлюцинаторно-бредовой	депрессивно-бредовой
I отсутствие (0–9%)*	4/6,7%	2/9,5%	1/4,2%	1/6,7%
II незначительный (10–29%)	1/1,7%	-	1/4,2%	-
III умеренный (30–49%)	14/23,3%	2/9,5%	8/33,3%	4/26,7%
IV хороший (50–69%)*	20/33,3%	7/33,3%	9/37,5%	4/26,7%
V значительный (70% и более)*	21/35%	10/47,6%	5/20,8%	6/40%
Всего больных	60/100%	21/100%	24/100%	15/100%

Примечания: * – различия при $t=4,24-6,51$ и $p<0,025$.

Таблица 3

Динамика терапевтической эффективности сафриса в ходе курсового лечения (редукция суммарного балла PANSS в % / градации эффекта)

Синдром в подгруппах больных	Дни лечения					
	0	3	7	14	28	42
Маниакально-бредовой	0	11,3%/2	27,5%/3	36,3%/3	53,1%/4	69,3%/5
Галлюцинаторно-бредовой	0	17,9%/2	30,1%/3	38,4%/3	46,9%/3	57,3%/4
Депрессивно-бредовой	0	14,5%/2	20,0%/3	33,0%/3	50,2%/4	64,1%/4
Вся группа	0	15,0%/2	26,7%/3	36,4%/3	49,8%/4	63,0%/4

редукции суммарного балла PANSS, то есть градация «хорошего» эффекта достигалась только к 42 дню лечения при наименьших значениях его глубины.

Анализ особенностей спектра клинического действия сафриса, проведенный по сформированным кластерам симптомов PANSS в общей группе и в соответствующих синдромальных подгруппах (ГБ-, МБ- и ДБ-) больных, показал наибольшую выраженность седативного эффекта, определяемого по кластеру симптомов острого бредового настроения. Глубина редукции суммы баллов PANSS соответствующего кластера в общей группе пациентов к концу 42-дневного курса лечения сафрисом составила 76,8%, то есть достигла отчетливого «значительного» улучшения. При этом уровень начального «умеренного» улучшения седативного действия сафриса имел место уже на 3 день лечения (21,4% редукции расстройств), в течение двух недель он неуклонно углублялся в этом же диапазоне эффекта (до 44,1%), а к 4-й и 6-й неделям курсового лечения седативное действие сафриса было уже соответственно на уровне заметного «хорошего» и отчетливого «значительного» улучшения (уменьшение тяжести расстройств на 58,3 и 76,8%). Обнаружена очевидная взаимосвязь с психопатологической структурой острого психоза, в картине которого развивались проявления острого бредового настроения: наиболее выраженный конечный седативный эффект (до уровня отчетливо «значительного») наблюдался в подгруппе МБ-состояний (до 83,4%), меньший по глубине – в подгруппе острых ГБ- и ДБ-психозов, хотя тоже соответствовал градации «значительного» терапевтического эффекта (на 72,6 и 76,4% редукции расстройств соответственно) (различия достоверны при $t=2,07-6,86$) (рис. 1).

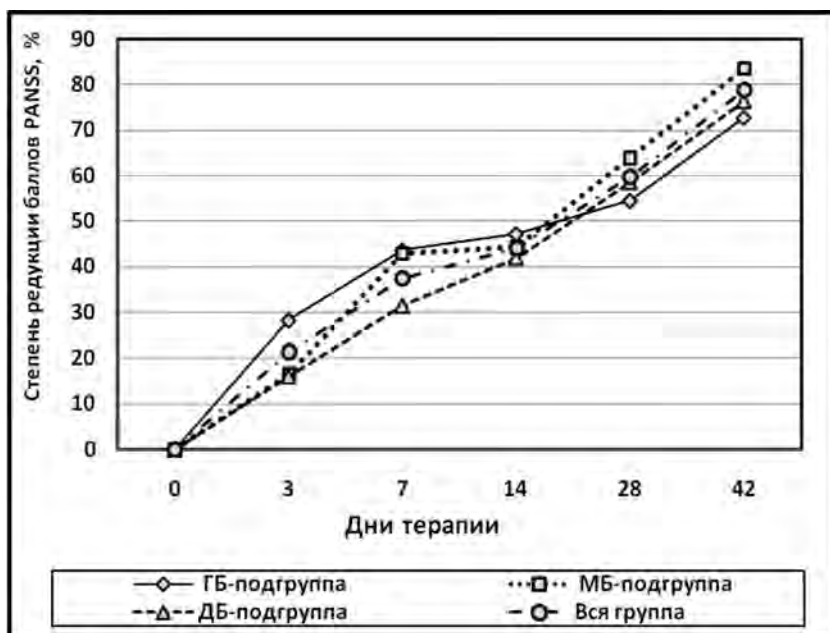
Антипсихотическое действие сафриса, определяющееся отдельно в ГБ-, МБ- и ДБ-подгруппах больных, в целом при лечении острых галлюцинаторно-бредовых состояний было более умеренным по срав-

нению с его седативным влиянием. К концу курсового лечения редукция суммарного балла признаков PANSS в ГБ-подгруппе больных соответствующего кластера обнаруживалась на уровне выраженного «хорошего» эффекта (на 65,7%), но лишь с тенденцией к «значительному» улучшению, но по темпу влияния антипсихотического эффекта сафриса в ГБ-подгруппе тенденции были сходны с динамикой его седативного действия: уже с 3 дня имело место начальное «умеренное» улучшение (на 25,4% редукции расстройств), оно углублялось вплоть до 14 дня (до 40,3% редукции расстройств), а к 28 и 42 дням лечения антипсихотическое действие сафриса уже фиксировалось в диапазоне «хорошего» и «отчетливо хорошего» эффекта терапии (до 54,3 и 65,7% редукции тяжести галлюцинаторно-бредовых расстройств) (рис. 2).

Анализ антипсихотического воздействия сафриса на проявления аффективного бреда (парафренного и депрессивного) показал его большую глубину, чем при ГБ-синдромах: к концу курсового лечения сафрисом глубина снижения тяжести парафренных проявлений и признаков депрессивного бреда достигала диапазона «значительного» улучшения – 70,3% и 70,8% редукции соответствующих расстройств. Но динамика выявления антипарафренного действия сафриса по показателям темпа и глубины была более оптимальной, определялась уже с 3 дня лечения на уровне начала «умеренного» эффекта, последовательно углубляясь до отчетливо «умеренного» к 14 дню, а к 28 дню была уже на уровне выраженного «хорошего» эффекта (до 61,6% редукции расстройств). Тогда как редукция симптомов депрессивного бреда вплоть до 7 дня лечения оставалась на уровне «незначительного» эффекта и достигала уровня значений «умеренного» терапевтического улучшения только к 14 дню лечения (до 34,1% редукции расстройств), а к 28 дню – начальных значений градации «хорошего» эффекта (57,3% снижения тяжести расстройств) (рис. 2).

Рис. 1. Сравнительная динамика седативного действия сафриса на курсовом лечении больных в разных синдромальных подгруппах*

Примечания: * – различия достоверны при $t=2,07-6,86$.



Собственно антиманиакальный компонент в спектре клинического действия сафриса на конец курсового лечения определялся на уровне отчетливого «хорошего» эффекта с явной тенденцией к формированию «значительного» (степень редукции маниакальных расстройств на 67,8%). В этой точке оценки антиманиакальное действие сафриса несколько превышало уровень его антидепрессивного влияния, показатели которого также находились в диапазоне заметного «хорошего» улучшения (на 63,9% снижение выраженности депрессивного аффекта), но тенденции в темпе нарастания и антиманиакального, и антидепрессивного эффектов в ходе курсового лечения сафрисом были сходными: градации «умеренного» эффекта выявлялись лишь с 7–14 дня терапии, а с 28 дня уже фиксировались числовые значения «хорошего» улучшения, однако глубина антиманиакального действия по сравнению с антидепрессивным на всех этапах курсового лечения была более выраженной (рис. 3).

Для обоснования оптимальных методик лечения сафрисом острых эндогенных психозов в разных синдромальных подгруппах больных мы провели сравнение его терапевтической эффективности и

степени выраженности отдельных компонентов в спектре его клинического действия в зависимости от индивидуальных условий его назначения, проанализировав влияние конкретных видов сопутствующей сафрису психотропной терапии на показатели терапевтического ответа.

Установлено, что антипсихотический эффект сафриса у ГБ-больных в I когорте обследованных, то есть прошедших полный курс лечения при сопутствующей терапии БТР (16 пациентов), степень редукции соответствующих данному кластеру расстройств к завершению курсовой терапии была ниже, чем у ГБ-больных (6 чел.), включенных во II когорту, которые в качестве сопутствующей терапии получали другие большие нейролептики, назначенные им в период исследования или еще до приема сафриса, но в силу их малой эффективности, оставленные или присоединенные с начала курсовой терапии сафрисом. Конечный результат выраженности антипсихотического эффекта в I и II когортах больных ГБ-психозами показал соответственно 61,3 и 75,0% редукции выраженности психотических расстройств, то есть был намного выше у больных, получающих дополнительно к сафрису НРЛ.

Рис. 2. Динамика антипсихотического действия сафриса на галлюцинаторно-бредовые состояния, парафренный бред и на синдром депрессивного бреда *

Примечания: * – различия достоверны при t от 2,33 до 4,95.

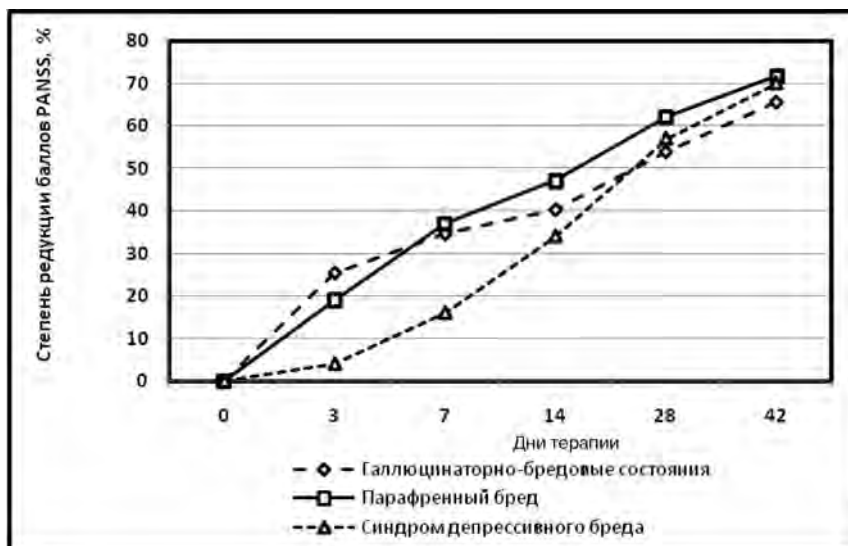
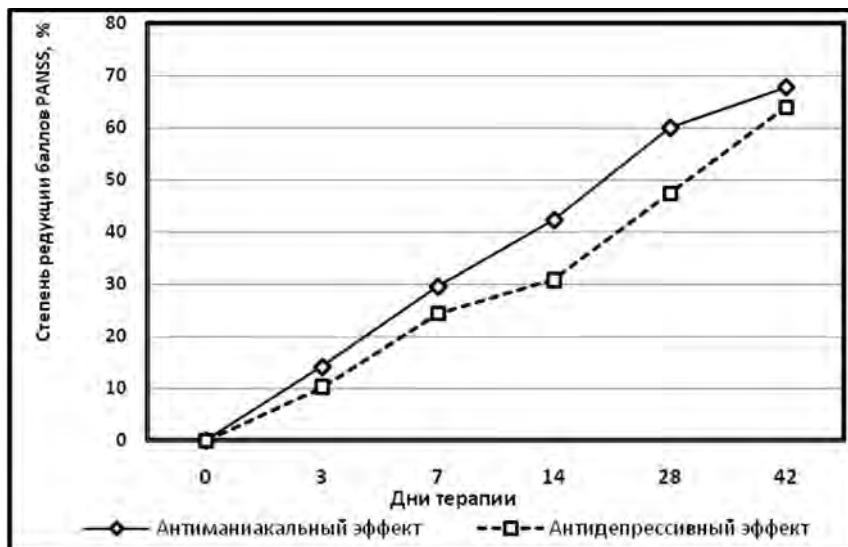


Рис. 3. Сравнительная динамика антиманиакального и антидепрессивного действия сафриса на курсовом лечении больных *

Примечания: * – различия достоверны при $t=2,15–12,70$.



У этих пациентов антипсихотический эффект сафриса на начальном уровне «хорошего» эффекта отмечался уже с 3 дня курсового лечения, затем постепенно углублялся, доходя до уверенно «значительного» в 42 день терапии. Тогда как в I когорте ГБ-больных лишь с 7 дня выявлялся антипсихотический «умеренный» эффект. Постепенно углубляясь, он оставался в этом диапазоне вплоть до 28 дня лечения (рис. 4).

Сходные закономерности наблюдались у больных МБ-подгруппы: они касались формирования антипарафренного компонента в спектре клинического действия сафриса в ходе курсового лечения пациентов, получавших этот нейролептик в сочетании с БТР (11 больных из I когорты) или с НЛР (8 больных из II когорты). При сочетании сафриса с другими нейролептиками антипарафренный эффект сафриса проявлялся к концу терапевтического курса на уровне «значительного» улучшения (до 77,1%), а с 7 и 14 дней лечения он уже фиксировался как близкий к «хорошему» и «хороший» с переходом в «значительный» уже на 28 день лечения (71,4%). При соче-

тании сафриса только с БТР его антипарафренное действие на уровне начальных показателей «хорошего» эффекта (54,1%) имело место только к 28 дню лечения, а к 42 дню оставалось в этом же диапазоне, становясь лишь более глубоким (до 65,0%) (рис. 4).

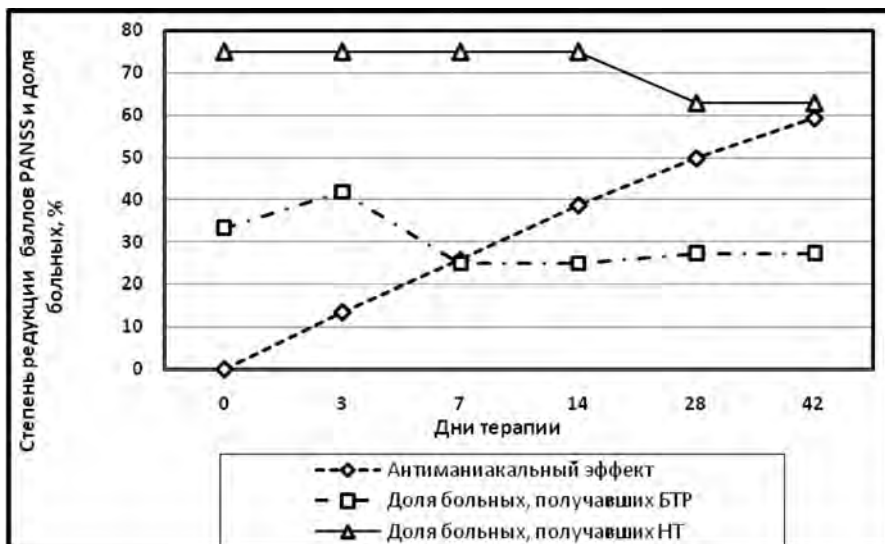
Сопоставление показателей динамики собственно антиманиакального действия сафриса во взаимоотношении его с сопутствующей терапией большими транквилизаторами и нормотимиками не выявило убедительной взаимосвязи степени его выраженности с приемом указанных препаратов (рис. 5). В то же время эффект антиманиакального действия сафриса существенно зависел от сопутствующей терапии другими нейролептиками. По сравнению с МБ-больными из I когорты, получавшими в качестве сопутствующей терапии только БТР и НТ, у 8 больных II когорты с сопутствующей терапией НРЛ степень выраженности антиманиакального действия заметно превышала аналогичные показатели у больных I когорты, достигая к концу терапии 80,2% редукции расстройств соответствующего кластера (против 59,3% в I когорте),

Рис. 4. Сравнительная динамика антипсихотического и антипарафренного действия сафриса в подгруппах острых галлюцинаторно-бредовых и маниакально-бредовых психозов с сопутствующей терапией другими нейролептиками и без нее (II и I когорты больных) *

Примечания: * – различия достоверны при $t=3,18-17,89$.



Рис. 5. Динамика антиманиакального эффекта на курсовом лечении сафрисом и ее взаимосвязь с частотой сопутствующей терапии большими транквилизаторами и нормотимиками



причем близкий к границе «хорошего» эффекта показатель фиксировался у МБ-больных при сочетании с другими НРЛ уже на 14 день, а на 28 день у них уже имел место уровень «значительного» антиманиакального эффекта (75,1% редукции расстройств). При приеме сафриса без сопутствующих нейролептиков начальные значения «хорошего» антиманиакального эффекта достигались только к 28 дню лечения, становясь лишь чуть более глубокими на уровне этой градации и к 42 дню терапии (рис. 6).

Анализ проявлений седативного компонента в спектре клинического действия сафриса не установил прямой зависимости между степенью его выраженности и частотой сопутствующего приема больших транквилизаторов. Количество больных из I когорты, получающих БТР, нарастая к 14 дню до 61,1%, затем или оставалось на том же уровне (в ГБ-подгруппе, 16 чел.) или снижалось в МБ-подгруппе (11 больных), тогда как седативное действие сафриса поступательно увеличивалось в своей числовой выражен-

ности до уровня близкого к «значительному» или «значительного» (65,9 и 79,1% редукции расстройств соответственно). В то же время во II когорте больных с ГБ- (6 чел.) и МБ-состояниями (8 чел.), получающих сопутствующую терапию большими нейролептиками, седативный эффект значительно увеличивался по сравнению с больными из I когорты, которые получали сопутствующую сафрису терапию только БТР: при ГБ-психозах на сопутствующей терапии НРЛ седативный эффект сафриса проявлялся как более глубокий, на уровне выраженного «значительного» эффекта – 85,7% редукции соответствующих баллов PANSS против 65,9% их редукции у больных I когорты. Во II когорте у МБ-больных показатели седативного эффекта были на уровне 88,9% редукции симптомов острого бредового настроения (т.е. близкие к состоянию «выздоровления») против 79,1% редукции соответствующих расстройств у пациентов I когорты, не получавших дополнительно других нейролептиков (рис. 7).

Рис. 6. Динамика антиманиакального эффекта на курсовом лечении сафрисом маниакально-бредовых психозов, получавших и не получавших сопутствующую терапию другими нейролептиками (II и I когорты больных)*
Примечания: * – различия достоверны при t от 2,04 до 9,25.

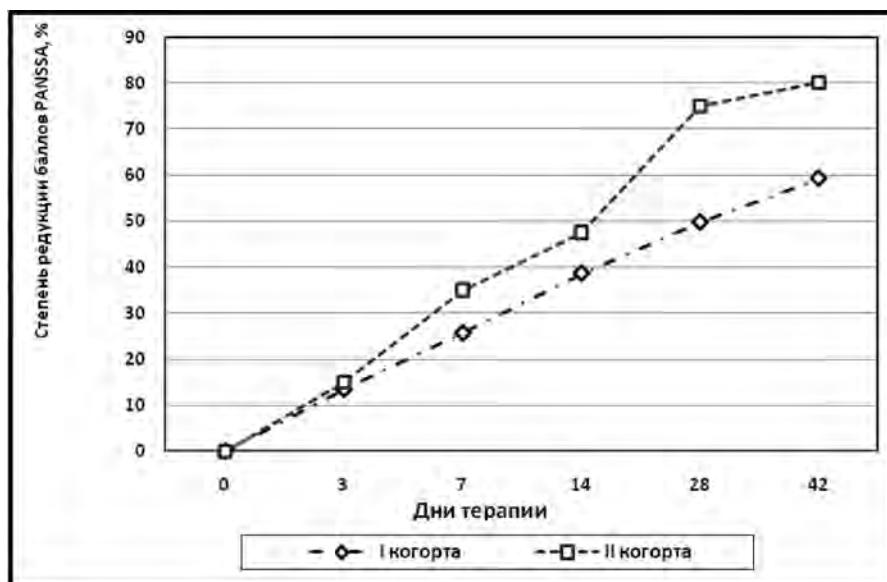
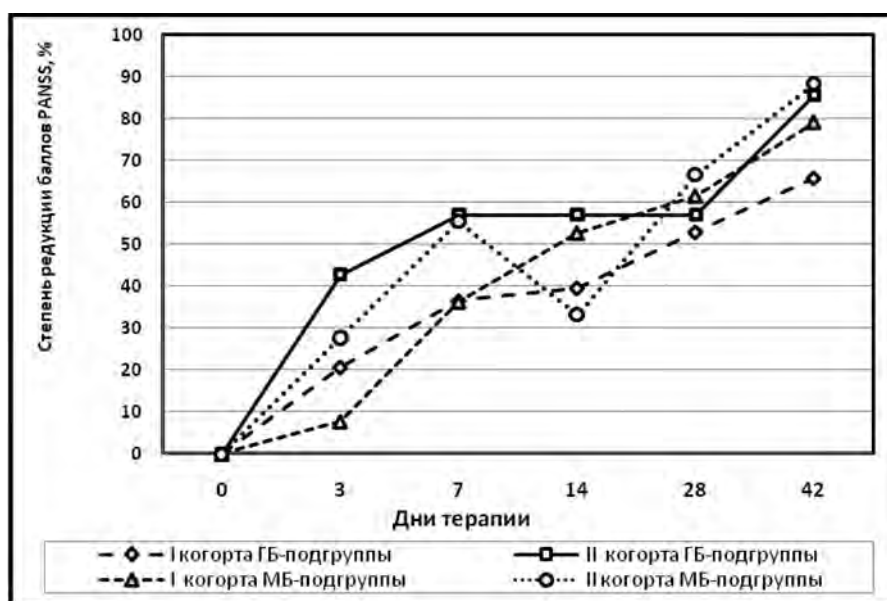


Рис. 7. Динамика седативного эффекта в картине острых галлюцинаторно-бредовых и маниакально-бредовых психозов с сопутствующей терапией другими нейролептиками и без нее (II и I когорты больных)



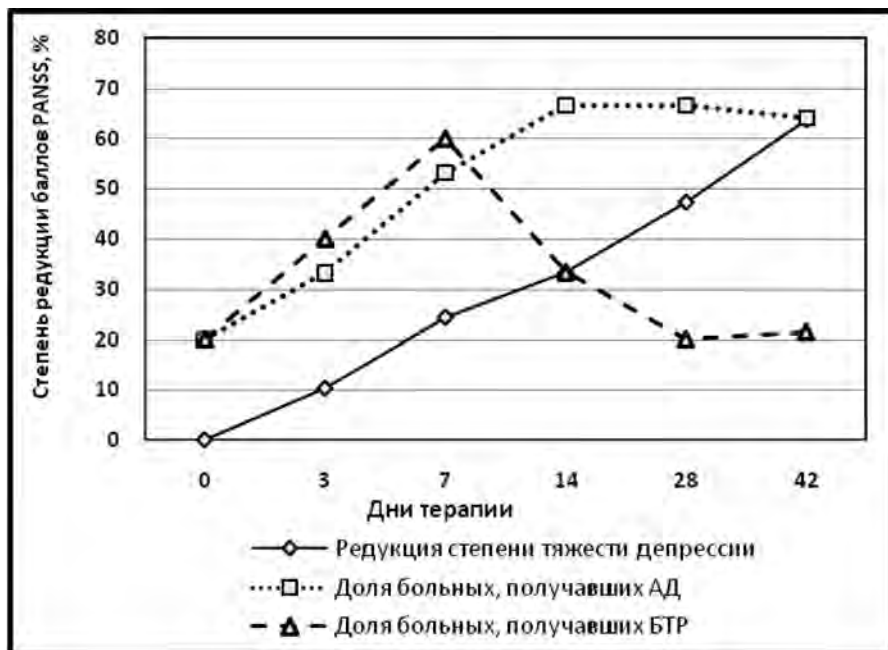
Отдельного рассмотрения заслуживает оценка антидепрессивного действия сафриса в ходе курсового лечения депрессивно-бредовых психозов. 14 из 15 пациентов этой подгруппы (93,3%) дополнительно к сафрису получали с 0 дня курсового лечения большие транквилизаторы и большие антидепрессанты. Прямой взаимосвязи антидепрессивного действия сафриса с приемом БТР не установлено: частота приема БТР у пациентов ДБ-подгруппы нарастала к 7 дню курсового лечения до 60,0%, а затем постепенно снижалась до 20,0%. В то время как количество больных с одновременной сопутствующей терапией большими АД неуклонно увеличивалось вплоть до 28 дня лечения (до 66,7%) и сохранялось на высоком уровне до 42 дня приема сафриса. Параллельно обнаруживалась положительная динамика показателя редукции степени выраженности симптомов депрессии на всех этапах лечения, что позволяло предполагать прямую взаимосвязь антидепрессивного эффекта сафриса с назначением антидепрессантов (рис. 8). Однако сравнительный анализ динамики степени тяжести депрессии у части больных, получавших дополнительно к сафрису АД (8 чел.) и не получавших их (6 пациентов), не обнаружил различий в показателях редукции степени тяжести депрессии по признаку G6 PANSS у этих больных в ходе курсовой терапии. При изначально одинаковой балльной оценке симптома G6 у тех и других больных (средний балл 5,1 и 5,2 соответственно) степень редукции симптомов депрессии к концу 42 дня лечения достигала диапазона отчетливого «хорошего» эффекта (соответственно 63,4 и 64,5% их редукции) и на всех этапах курсового лечения у той части больных, которые дополнительно к сафрису получали АД, показатели редукции степени выраженности депрессии были даже чуть ниже. Лишь на 28 день лечения они достигали

границы «умеренного» эффекта с «хорошим» (на 48,8%), тогда как без приема АД терапевтический эффект сафриса в указанной точке оценки был на уровне начальных значений «хорошего» улучшения (51,6%). Эти данные, однако, являлись статистически недостоверными: учитывая малочисленность выборки, они не позволяют однозначно ставить выявленный антидепрессивный эффект в ДБ-подгруппе больных в зависимость от сопутствующего приема антидепрессантов, и только предположительно их можно оценивать как результат присущего спектру клинического действия сафриса собственно антидепрессивного эффекта.

Нежелательные явления

На курсовом лечении сафрисом нежелательные явления (НЯ) встречались у 45 больных из 60 (75,0%); всего у них наблюдалось 107 видов признаков НЯ, в среднем на 1 больного приходилось по 2,4 их вида, то есть НЯ имели сочетанный характер. За курс терапии у каждого больного частота наблюдаемых НЯ составляла в среднем 7,3 признака. Они включали психические НЯ (сонливость, бессонница, утомляемость, тревога, депрессия, нарушение внимания, яркие сновидения), соматовегетативные (горечь во рту, пощипывание языка, сухость во рту, тяжесть в голове, головокружение, запоры, ортостатизм, гиперсаливация, повышенный аппетит), неврологические (онемение языка, тремор, акатизия, нарушение аккомодации, гипомимия, дизартрия, мышечная ригидность, дистония мышц, симптом «хоботка»), другие НЯ (уменьшение на 2,5 кг или увеличение на 3–5 кг массы тела, аллергический кожный зуд, аменорея, молозиво). Степень тяжести всех НЯ в целом по всей группе больных в среднем составляла 1,5 балла (находилась между легкой и умеренной степенями выраженности). По частоте

Рис. 8. Динамика депрессивного аффекта на курсовом лечении сафрисом и ее взаимосвязь с частотой сопутствующего приема больших транквилизаторов и антидепрессантов



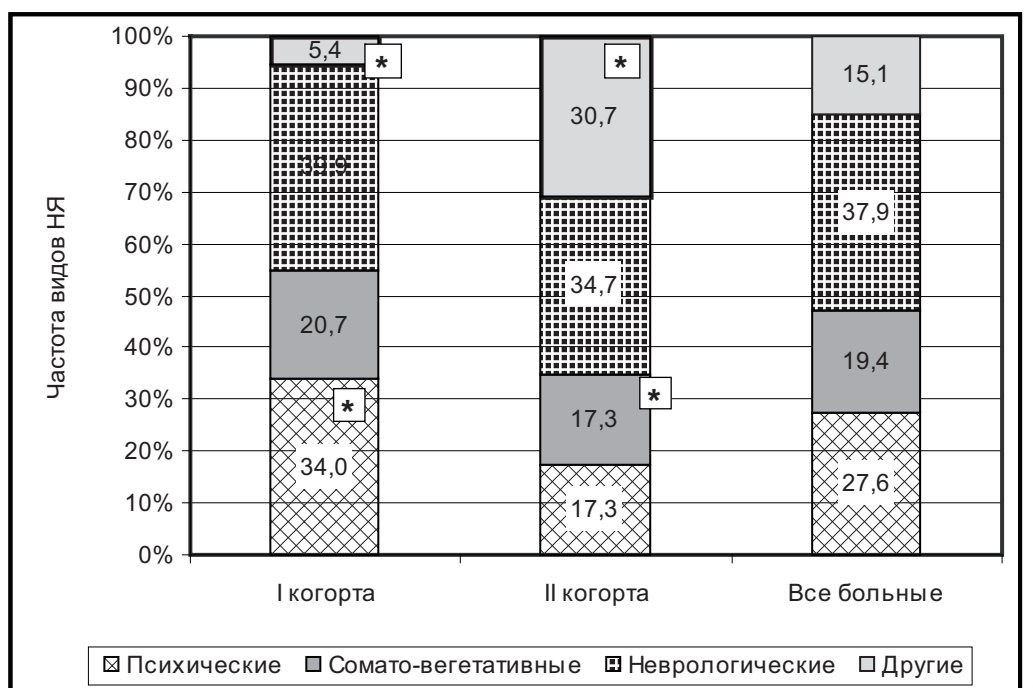


Рис. 9. Виды и частота нежелательных явлений на курсовой терапии сафрисом *

Примечания: * – различия достоверны при $t=3,51$ и $5,73$.

развития побочных эффектов преобладали неврологические (37,9%) и психические (27,6%), менее представленными были соматовегетативные (19,4%) и другие НЯ (15,1%) (рис. 9). Наиболее выраженной степень тяжести в баллах была среди «других» НЯ (в среднем 2 балла), наименее – у соматовегетативных (1,3 балла), тяжесть психических и неврологических НЯ соответственно оценивалась в среднем на 1,5 и 1,4 балла (табл. 4). Наиболее специфические для сафриса НЯ (онемение языка, горечь и сухость во рту) среди других признаков встречались с частотой 16,7% при среднем балле тяжести 1,1, а повышенная сонливость днем по частоте встречаемости была наибольшей (до 74,8%) и субъективно наиболее тягостной по степени выраженности (средний балл 1,8).

Частота НЯ в ходе курсовой терапии сафрисом уже в 0 день оценки составляла 7,0% от всех побочных

эффектов, что позволяло рассматривать их как результат предшествующей сафрису психотропной терапии. В дальнейшем частота НЯ нарастала и к 7 дню лечения достигала 24,5%, а затем постепенно снижалась до 10,6% к 42 дню терапии. Тяжесть НЯ, напротив, была наибольшей (в среднем 2 балла) перед началом лечения, в последующем она последовательно снижалась и с 7 дня терапии достигала близких к «легкой» степени значений (в среднем от 1,4 до 1,3 балла).

В каждом из блоков НЯ указанные показатели имели свои особенности. Наиболее тяжелыми в 0 день терапии были неврологические НЯ (1,9 балла), «другие» и психические (по 2,3 балла), тогда как соматовегетативные НЯ в этой точке оценивались как «легкие» (в среднем 1 балл) и имели наименьшую частоту (1,6%). Наибольшую частоту перед назначе-

Таблица 4

Частота и тяжесть нежелательных явлений в ходе курсовой терапии сафрисом в общей группе больных, абс.(%) баллы

Группы НЯ	Динамика показателей по дням терапии						Всего
	0	3	7	14	28	42	
Психические	3(3,3) 2,3	18(19,8) 1,7	23(25,3) 1,5	23(25,3) 1,4	16(17,6) 1,2	8(8,8) 1,5	91(100) 1,5
Соматовегетативные	1(1,6) 1,0	16(25,0) 1,3	14(21,9) 1,1	13(20,3) 1,5	13(20,3) 1,3	7(10,9) 1,3	64(100) 1,3
Неврологические	13(10,4) 1,9	28(22,4) 1,7	35(28,0) 1,3	25(20,0) 1,2	13(10,4) 1,2	11(8,8) 1,2	125(100) 1,4
Другие	6(12,0) 2,3	7(14,0) 2,1	9(18,0) 1,9	10(20,0) 1,8	9(18,0) 1,9	9(18,0) 1,9	50(100) 2,0
Итого	23(7,0) 2,0	69(20,9) 1,7	81(24,5) 1,4	71(21,5) 1,4	51(15,5) 1,3	35(10,6) 1,5	330(100) 1,5

нием сафриса имели «другие» (12,0%) и неврологические (10,4%) НЯ, а психические НЯ, несмотря на «умеренную» тяжесть, встречались относительно редко (3,3%). На последующих этапах курсового лечения сафрисом в среднем сохранялась общая для всех НЯ закономерность: учащение НЯ к 7 дню лечения с последующим снижением их частоты в ходе терапии. Одновременно, начиная с 3 дня лечения, последовательно снижалась первоначальная выраженность психических, неврологических и «других» НЯ, несмотря на повышение их частоты к 7 дню терапии. В этих случаях правомерно было заключить, что НЯ при приеме сафриса, будучи относительно легкими по своей выраженности, тем самым уменьшали число более тяжелых НЯ предшествующей терапии. Исключение составляли соматовегетативные НЯ, которые изначально были и редкими (1,6%) и незначительно выраженными (1 балл), но в ходе курсового лечения нарастали по частоте уже с 3 дня приема сафриса (до 25,0%), а затем частота их, хотя и снижалась, но не столь заметно (до 20,3%), оставаясь на этих показателях вплоть до 28 дня, но и к 42 дню урежалась лишь до 10,9%; степень их выраженности при этом последовательно увеличивалась по сравнению с 0 днем терапии до более чем легкой степени (1,5–1,3 балла), но не достигала «умеренной» выраженности (табл. 4).

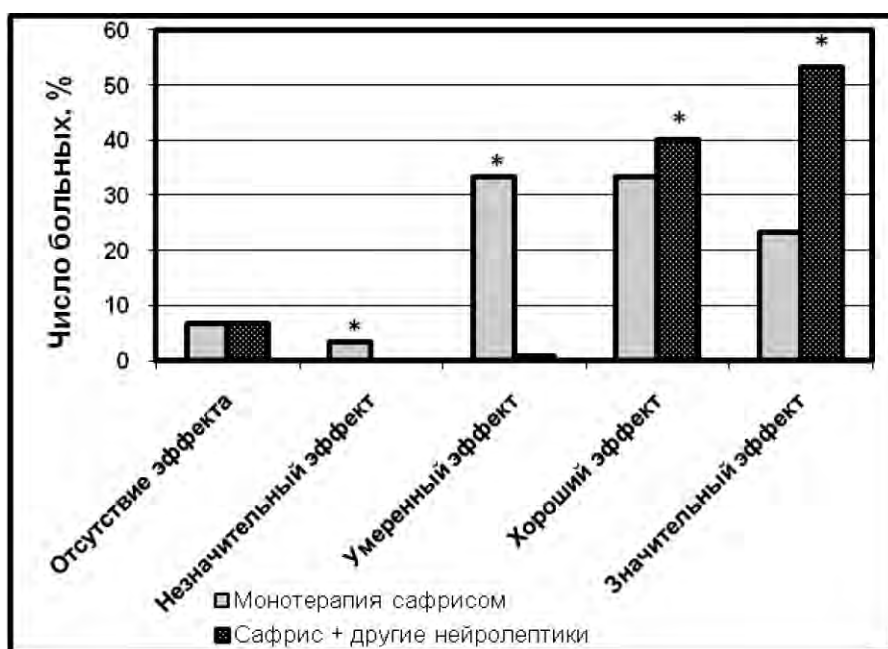
При сравнительной оценке побочных явлений в подгруппах больных, получающих разную сопутствующую сафрису психотропную терапию, обнаружены свои особенности. Установлено, что в подгруппах ГБ- и МБ-больных (I когорта, 30 больных), получающих курсовую терапию сафрисом в сочетании только с большими транквилизаторами (БТР) и нормотимиками (НТ), и в подгруппах ГБ-, МБ- и ДБ-состояний, где сафрис соответственно назначался совместно с другими нейролептиками (НРЛ) и антидепрессан-

тами (АД) (II когорта, 30 больных) распространенность побочных явлений была примерно одинаковой, у 76,7 и 73,3% больных соответственно. Однако среднее число НЯ на 1 больного было различным в I и II когортах – 3,1 и 1,6, а средняя степень их выраженности была большей во II когорте (1,8 против 1,3 баллов).

Наиболее частыми в обеих когортах оказались неврологические НЯ, которые соответственно встречались с частотой 39,3 и 34,7% среди всех НЯ. В I когорте по частоте в большей степени были представлены психические (34,0 против 17,3%) ($t=3,51$) и соматовегетативные (20,7 против 17,3%) НЯ, тогда как «другие» НЯ намного чаще встречались во II когорте (30,7 против 5,4%) ($t=5,73$), и по степени тяжести (более чем «умеренная» выраженность, на 2,2 балла) они явно превосходили таковые в I когорте (на 1 балл). Набор «других» НЯ во II когорте был также более тяжелым: только у этих пациентов имели место такие побочные эффекты как аменорея и молозиво, которые развивались у больных на одновременном приеме клозапина и флюоксетина, которые больные получали и до, и после назначения курсового лечения сафрисом (рис. 10). Несмотря на большую частоту, степень тяжести их в I когорте была менее выраженной по сравнению со II когортой (в среднем на 1,3 и 1,6 балла). Уже в 0 день степень выраженности неврологических НЯ во II когорте составляла 3 балла, а в I когорте – 1,7 балла. В ходе курсового лечения сафрисом к 3–7 дням тяжесть неврологических НЯ снижалась до 1,4–1,3 балла, а к концу курса терапии уменьшалась до 1,0–1,2 балла. Это подтверждало происхождение тяжелых неврологических НЯ в 0 день результатом действия других нейролептиков, тяжесть которых в ходе курсовой терапии сафрисом нивелировалась из-за отсутствия у препарата выраженной способности вызывать тяжелые

Рис. 10. Сравнительная эффективность курсовой монотерапии сафрисом и при сочетании терапии с другими нейролептиками *

Примечания: * – различия достоверны при $t=2,34-3,81$ и $p<0,025$.



экстрапирамидные НЯ. Соматовегетативные НЯ во II когорте, хотя и реже встречались по сравнению с I когортой больных, протекали тяжелее, степень их выраженности от 3 до 28 дня лечения нарастала с 1,3 до 1,8 баллов (от легких до почти «умеренных»), а в I когорте к 14 дню лечения их тяжесть не выходила за диапазон легкой степени выраженности (до 1,4 балла). К тому же, если в I когорте соматовегетативные НЯ имели место у больных еще до назначения им сафриса (в 0 день), то во II когорте они фиксировались только с 3 дня лечения, что позволяло объяснять их происхождение собственно влиянием сафриса (рис. 9, табл. 5, 6).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование терапевтического действия атипичного нейролептика нового поколения азенапина (сафриса) позволяет охарактеризовать его как перспективный антипсихотик, обеспечивающий купирующее влияние на острые эндогенные психозы разной синдромальной структуры, обладающий широким спектром психотропной активности с воздействием как на собственно галлюцинаторно-бредовые синдромы, так и на аффективный компонент (маниакальный и депрессивный) в их структуре, приводящий к снижению тяжести психопатологических расстройств в картине галлюцинаторно-бредовых, маниакально-парафренических и депрессивно-параноидных синдромов до уровня

отчетливого «хорошего» эффекта (т.е. в среднем более чем на 50% их редукции). В спектре психотропного действия сафриса наиболее выраженным является седативный компонент с купирующим воздействием на проявления острого бредового настроения. Во всех синдромальных подгруппах оно выявляется рано (уже с 3 дня приема сафриса) на уровне «умеренного» улучшения, сохраняется и прогрессивно увеличивается в ходе курсового лечения до «значительного» терапевтического эффекта к 6 неделе.

Другим важным компонентом в спектре клинического действия сафриса является его отчетливый антипсихотический эффект, обеспечивающий купирование острых бредовых психозов разной синдромальной структуры – галлюцинаторно-бредовых, маниакально-парафренических и депрессивного бреда. Антипсихотический компонент действия сафриса несколько уступает по темпу его выявления и по глубине терапевтического воздействия седативному компоненту и зависит от синдромальной структуры острых бредовых психозов. В наибольшей степени эти различия касались подгруппы острых галлюцинаторно-бредовых психозов как относительно мономорфных: здесь антипсихотическое действие сафриса уже с 3 дня лечения фиксировалось на уровне лишь начальных показателей «умеренного» улучшения, но к концу курсового приема препарата достигался уровень «хорошего» эффекта с явной тенденцией к «значительному».

Таблица 5

Частота и тяжесть нежелательных явлений в ходе курсовой терапии сафрисом в I когорте больных, абс.(%) баллы

Группы НЯ	Динамика показателей по дням терапии						Всего
	0	3	7	14	28	42	
Психические	3(4,3) 2,3	12(17,4) 1,8	16(23,2) 1,4	16(23,2) 1,4	14(20,3) 1,1	8(11,6) 1,5	69(100) 1,5
Соматовегетативные	1(2,4) 1,0	8(19,1) 1,4	10(23,8) 1,1	9(21,4) 1,4	9(21,4) 1,1	5(11,9) 1,2	42(100) 1,2
Неврологические	11(13,6) 1,7	15(18,5) 1,3	17(21,0) 1,3	15(18,5) 1,2	12(14,8) 1,2	11(13,6) 1,2	81(100) 1,3
Другие	0 0	1(9,1) 1,0	3(27,3) 1,0	3(27,3) 1,0	2(18,2) 1,0	2(18,2) 1,0	11(100) 1,0
Итого	15(7,4) 1,8	36(17,7) 1,4	46(22,7) 1,3	43(21,2) 1,3	37(18,2) 1,1	26(12,8) 1,3	203(100) 1,3

Таблица 6

Частота и тяжесть нежелательных явлений в ходе курсовой терапии сафрисом во II когорте больных, абс.(%) баллы

Группы НЯ	Динамика показателей по дням терапии						Всего
	0	3	7	14	28	42	
Психические	- -	6(27,3) 1,7	7(31,8) 1,4	7(31,8) 1,4	2(9,1) 1,5	- -	22(100) 1,5
Соматовегетативные	- -	8(36,4) 1,3	4(18,2) 1,3	4(18,2) 1,5	4(18,2) 1,8	2(9,1) 1,5	22(100) 1,4
Неврологические	2(4,5) 3,0	13(29,5) 2,2	18(40,9) 1,4	10(22,7) 1,1	1(2,3) 1,0	- -	44(100) 1,6
Другие	6(15,4) 2,3	6(15,4) 2,3	6(15,4) 2,3	7(17,9) 2,1	7(17,9) 2,1	7(17,9) 2,1	39(100) 2,2
Итого	8(6,3) 2,5	33(26,0) 1,9	35(27,6) 1,6	28(22,0) 1,5	14(11,0) 1,9	9(7,1) 2,0	127(100) 1,8

При полиморфных по структуре аффективно-бредовых психозах антипарафренное влияние сафриса и его воздействие на депрессивный бред к 42 дню лечения определялось как отчетливо «значительное». Но в спектре клинического действия сафриса при аффективно-бредовых психозах, где в картине синдрома бредовые расстройства патокинетически связаны с аффективным компонентом, темп выявления антибредового компонента по сравнению с «чисто» галлюцинаторно-бредовой структурой синдрома был замедлен, поскольку в реализации терапевтического эффекта в этих случаях принимает участие не только антипсихотический компонент в спектре антиманиакального и антидепрессивного влияния. Диапазон «умеренного» улучшения состояния у этих пациентов обнаруживался лишь с 7 или 14 дня терапии.

Собственно антиманиакальное и антидепрессивное влияние в спектре клинического действия сафриса обнаруживает высокий терапевтический эффект на уровне отчетливо «хорошего» уже с 14–28 дней лечения с явным указанием его числовых значений на постепенное приближение к границе со «значительным» улучшением. Однако, учитывая недостоверность различий между полученными показателями антидепрессивного действия сафриса этот аспект в спектре его клинического действия нуждается в дальнейшем уточнении на ином методическом уровне с привлечением большего количества наблюдений.

По результатам проведенного исследования выбор в качестве сопутствующей сафрису терапии других нейролептиков существенно повышает эффективность терапевтического действия сафриса при острых эндогенных психозах и позволяет индивидуализировать рекомендации к его назначению и усовершенствовать методику применения. Это касается оптимизации лечебной тактики по усилению седативного, антиманиакального, антипсихотического, антипа-

рафренного влияния сафриса, особенно при острых галлюцинаторно-бредовых и маниакально-бредовых состояниях. С помощью назначения дополнительно к сафрису других больших нейролептиков даже в низких суточных дозах степень и глубина терапевтического эффекта сафриса значительно повышаются. Если в синдромальных подгруппах указанных состояний, леченных сафрисом в сочетании только с большими транквилизаторами, до 10% больных показали «незначительный» терапевтический эффект или его отсутствие, по 33,3% пациентов достигли «умеренного» и «хорошего» эффекта и только в 23,4% случаев имел место «значительный» лекарственный ответ, то у больных, получавших сафрис в сочетании с другими нейролептиками, отсутствие терапевтического эффекта наблюдалось только у 1 пациента из 15 (6,7%), а остальные показали «хороший» и «значительный» эффекты лечения, причем более чем у половины из них (53,7%) результат был «значительным» (рис.10).

Высокая терапевтическая эффективность сафриса при купировании острых эндогенных психозов разной синдромальной структуры, широкий спектр его клинического действия с многонаправленностью вектора его психотропной активности, хорошая переносимость, надежность контроля за проведением курсового лечения благодаря сублингвальной лекарственной форме таблеток сафриса обуславливают рекомендации к его широкому использованию на практике как препарата выбора при реализации методов активной терапии острых психотических состояний. Для интенсификации методов курсового назначения сафриса и персонификации его методик в целях оптимизации результатов следует дифференцированно подходить к использованию сопутствующей психотропной терапии с акцентом на выбор тех групп препаратов, которые кумулируют и усиливают конечный эффект лечения сафрисом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Б.В. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: фокус на мультирецепторности // Психиатрия и психофармакотерапия. 2013. Т. 14, № 6. С. 24–29.
2. Кортеше Л., Брессан Р.А., Касл Д.Д., Мосолов С.Н. Лечение шизофрении: клинический опыт применения асенапина // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 2. С. 61–66.
3. Петрова Н.Н., Олейчик И.В. Современные подходы к купирующей терапии шизофрении: опыт применения асенапина // Обзорные психiatr. и мед. психол. им. Бехтерева. 2013. № 4. С. 79–89.
4. Шмуклер А.Б. Асенапин: применение в клинической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 1. С. 50–54.
5. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63, N 12. P. 1762–1784.
6. Citrome L. Role of sublingual asenapine in treatment of schizophrenia // Neuropsych. Dis. Treatment. 2011. Vol. 7. P. 325–339.
7. Ghanbari R., Mansari M., Shahid M., Blier P. Electrophysiological characterization of the effects of asenapine at 5HT_{1A}-, 5HT_{2A}-, α₂-adrenergic and D₂-receptors in the rat brain // Eur. Neuropsychopharmacol. 2009. Vol. 19, N 3. P. 177–187.
8. Gonzalez J.M., Thompson P.M., Moore T.A. Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar I disorder // Patient Prefer. Adherence. 2011. Vol. 5. P. 333–341.
9. Henderson D.C., Doraiswamy P.M. Prolactin-related and metabolic adverse-effects of atypical antipsychotic agents // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 32–44.
10. Kane J.M., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Panagides J. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia // Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30, N 2. P. 106–115.
11. Lublin H., Eberhard J., Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: review of the new generation antipsychotics // Int. Clin. Psychopharmacol. 2005. Vol. 20. P. 183–198.
12. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Macek T.A., Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial // J. Affect. Dis. 2010. Vol. 122, N 1–2. P. 27–38.
13. McIntyre R.S. Pharmacology and efficacy of asenapine for manic and mixed states in adults with bipolar disorder // Expert Rev. Neurother. 2010. Vol. 10, N 5. P. 645–649.
14. Obermeier M., Mayr A., Schennach-Wolff R., Seemüller F., Möller H.J., Riedel M. Should the PANSS be rescaled? // Schisophr. Bull. 2010. Vol. 36, N 3. P. 455–460.
15. Potkin S.G., Coen M., Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 1495–1500.
16. Seeman P. Targeting the dopamine D₂ receptor in schizophrenia // Expert Opin. Ther. Targets. 2006. Vol. 10, N 4. P. 515–531.
17. Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H.F. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature // J. Clin. Psychopharmacol. 2009. Vol. 23. P. 65–73.
18. Schooler N., Szegedi A., Cazorla P. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. 2012. Vol. 32, N 1. P. 36–45.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МЕТОДОВ ПОВЫШЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЗЕНАПИНА (САФРИСА) ПРИ ОСТРЫХ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗАХ

Г.П. Пантелеева, И.В. Олейчик, Т.Е. Новоженова, С.А. Столяров

60 больных женского пола получали курсовое лечение (42 дня) атипичным нейролептиком нового поколения азенапином (сафрисом) для купирования острых эндогенных психозов галлюцинаторно-бредовой (24), маниакально-бредовой (21) и депрессивно-бредовой (15) структуры. Сафрис назначался в сублингвальных таблетках по стандартной схеме, начиная с 5 мг в день с последующим увеличением суточной дозы с 3–4 дня лечения до 20 мг. Установлена высокая терапевтическая активность сафриса: у 68% больных средний показатель редукции тяжести симптомов PANSS варьировал от 50 до 70% и выше. Обнаружен широкий спектр клинического действия сафриса, включающий лидирующее седативное влияние (до 76,8% редукции выраженности симптомов острого бредового настроения), отчетливое антипсихотическое с купирующим влиянием на проявления галлюцинаторно-бредовых психозов, парафренного и депрессивного бреда (снижение тяжести расстройств на 65,7; 70,3 и 70,8% соответственно), а также

его воздействие на маниакальный и депрессивный аффект (редукция выраженности соответствующих признаков на 67,8 и 63,9%). Установлена способность сафриса снижать терапевтическую резистентность и тяжесть побочных эффектов, связанных с предшествующим приемом других нейролептиков (за исключением соматовегетативных нежелательных явлений). Сохранение в схеме курсового лечения сафрисом сниженных доз других нейролептиков в качестве сопутствующей терапии существенно повышает его терапевтический эффект. Полученные результаты в совокупности с данными о хорошей переносимости сафриса позволяют рекомендовать данный препарат как эффективное средство купирования острых эндогенных психозов и индивидуализировать выбор методики его назначения в целях оптимизации результатов лечения.

Ключевые слова: азенапин (сафрис), острые эндогенные психозы, спектр клинического действия, терапевтическая эффективность.

PERSONALISED APPROACH TOWARDS EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFICACY OF ASENAPINE (SAPHRIS) IN ACUTE ENDOGENOUS PSYCHOSES

G.P. Panteleyeva, I.V. Olejchik, T.E. Novozhenova, S.A. Stolyarov

Sixty female patients during 42 days received a new generation atypical antipsychotic Asenapine (Saphris) as treatment for acute endogenous psychoses with hallucinatory-delusional (24), manic-delusional (21) or depressive-delusional (15) structure. Saphris was prescribed for sublingual administration according to standard pattern: initial dose 5 mg a day, with gradual increase of daily dose after the 3–4 day of treatment to 20 mg a day. The authors report high therapeutic effect of Saphris: in 68% of patients the average reduction of severe symptoms according to PANSS varies between 50% and 70%. Saphris demonstrates a wide range of clinical effects, including obvious sedative properties (up to 76,8% reduction of acute delusional mood symptoms), clear antipsychotic effects in cases of hallucinatory-delusional psychosis, paraphrenic or depressive delusions

(severity reduction respectively 65,7%; 70,3% and 70,8%) as well as influencing manic and depressive affects (severity reduction respectively 67,8% and 63,9%). Saphris appears to decrease therapeutic resistance and severity of side effects caused by previous medication (excluding somatic-vegetative adverse effects). Therapeutic effect of the course treatment with Saphris can be significantly enhanced by using low doses of other antipsychotics. Results of this investigation in combination with previous data concerning patients' attitude to this medication, allow to recommend this drug for effective treatment of acute endogenous psychoses, and make individual prescriptions aimed at reaching the best result possible.

Key words: asenapine (saphris), acute endogenous psychoses, range of clinical effects, therapeutic efficacy.

Пантелеева Галина Петровна – главный научный сотрудник-консультант ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gpanteleyeva@yandex.ru

Олейчик Игорь Валентинович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «НЦПЗ» РАМН; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Новоженова Тамара Евгеньевна – врач-психиатр клиники ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

Столяров Сергей Александрович – младший научный сотрудник ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

РУКОВОДСТВО ПО ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА

(обновление 2013 года).

Совместная разработка Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги и Международного общества биполярного расстройства¹

Л.Н. Йасем, С.Х. Кеннеди, С.В. Пэрих, А. Шаффер, С. Бьюли, М. Алда,
К. О'Донован, Дж. МакКвин, Р.С. МакИнтире, В. Шарма, А. Ревиндрен,
Л.Т. Янг, Р. Милев, Д.Дж. Бонд, Б.Н. Фрей, Б.И. Голдштейн, Б. Лафер,
Б. Бирмахер, К. Хэ, В.А. Нолен, М. Берк

Канада, Бразилия, США, Корея, Нидерланды, Австралия

В 2005 году канадская сеть по лечению расстройств настроения и тревожных расстройств (CANMAT) опубликовала руководство по терапии биполярного расстройства (БР) [37]; в дальнейшем были сделаны ряд обновлений: в 2007 [38] и в 2009 годах [39]. Данное обновление является третьим и выполнено, как и предшествующее, в сотрудничестве с Международным обществом биполярного расстройства.

Во введении авторы подчеркивают, что доказательная база данного руководства ограничена имеющимися в научной литературе публикациями. Например, указывается, что патентованные препараты имеют более широкую доказательную базу, но на дизайн этих исследований может оказывать влияние стремление спонсора получить одобрение регуляторных органов. С другой стороны, генерические препараты зачастую не в такой степени изучены, что необходимо учитывать при определении их места в алгоритме лечения. И, наконец, авторы подчеркивают, что недостаток доказательств для отдельного препарата не означает его неэффективность. Клиницист должен основываться на тщательном анализе соотношения пользы и риска для каждой отдельной клинической ситуации.

В обосновывающей части руководства авторы приводят ряд эпидемиологических данных. В част-

ности, указывается, что по результатам исследования 61 392 человек из 9 стран Северной и Южной Америки, Европы и Азии болезненность на протяжении жизни составляет 0,6% для биполярного расстройства I типа, 0,4% для биполярного расстройства II типа и 1,4% для подпорогового БР [22]. Однако между странами выявлены значительные колебания в показателях: от 0 до 1% для БР I; от 0 до 1,1% для БР II и от 0,1 до 2,4% для подпорогового БР.

Согласно данным мета-анализа [26], суицидальный риск на протяжении жизни составляет 36,3% для БР I и 32,4% для БР II. Уровень завершенных суицидов (n=4 360) достигает 0,014 на 100 человеко-лет [9]. Абсолютный риск суицида выше для мужчин с биполярной депрессией – БД (7,8%) по сравнению с другими психическими расстройствами; для женщин он находится на втором месте (4,8%) после шизофрении (4,9%) [25].

В крупном двухлетнем лонгитудинальном исследовании (n=2 289) выявлен высокий уровень трудовой дезадаптации пациентов с БР: 69% случаев на начальном этапе исследования и 41% – при его завершении [27]. Только 1/3 пациентов с БР работали на полную ставку [21].

В каждом третьем случае отмечался смешанный эпизод, что было связано с более низкой вероятностью выздоровления и более высоким уровнем использования антидепрессантов по сравнению с «чистой» манией в катamnестическом наблюдении [3]. Катamnез 53 больных с первым эпизодом мании выявил в течение года наблюдения развитие аффективной симптоматики в более чем половине случаев (в среднем время до момента появления расстройств составило 7,9 мес.) [36]. Средняя

¹ Расширенный реферат статьи Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Beaulieu S., Alda M., O'Donovan C., MacQueen G., McIntyre R.S., Sharma V., Ravindran A., Young L.T., Milev R., Bond D.J., Frey B.N., Goldstein B.I., Lafer B., Birmaher B., Ha K., Nolen W.A., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // Bipolar Disorder. 2013. Vol. 15. P. 1–44.



Рис. 1. Алгоритм лечения острой мании

длительность эпизода БР I при лонгитудинальном анализе 219 больных на протяжении 25 лет составляла 13 недель [33].

Авторы подчеркивают, что БР, являясь хроническим заболеванием, требует длительного мультидисциплинарного лечения. В частности, указывается на значительные преимущества присоединения к фармакотерапии психосоциальных вмешательств: групповой психообразовательной работы, когнитивно-поведенческой терапии (CBT), интерперсональной и социально «ритмирующей» терапии (interpersonal and social rhythm therapy – IPSRT). Рекомендуется также работа с семьями больных.

Несмотря на то, что при купировании острого маниакального состояния могут возникнуть проблемы, связанные с поведением пациента и нарушением его терапевтического альянса с врачом, тем не менее, рекомендуется начинать лечение с таблетированных форм препаратов, которые, как указывается, эффективны в той же степени, как и внутримышечные инъекции [8, 11]. Последние используются в случаях, когда пероральная терапия не может быть назначена.

В качестве лечения «первой линии» для купирования острого возбуждения рекомендуются таблетированные атипичные антипсихотики (АА). При отказе от перорального приема назначаются внутримышечные формы АА или комбинация внутримышечного галоперидола и бензодиазепинов. В целом, бензодиазепины рекомендуется использовать не в качестве монотерапии, а скорее для дополнения с целью седации агитированных больных. Новые данные касаются использования внутривенного введения вальпроата натрия и орального дивалпрокса¹ длительного высвобождения [10] для быстрого купирования острой мании.

¹ Комплексное соединение вальпроевой кислоты и вальпроата натрия в молярном соотношении 1:1 (ред.).

Алгоритм лечения маниакального состояния представлен на рис. 1.

Таким образом, в качестве терапевтической стратегии «первой линии» лечения острой мании рекомендуется монотерапия литием или дивалпроексом, дивалпроексом длительного высвобождения, оланзапином, рисперидоном, кветиапином, кветиапином длительного высвобождения, арипипразолом, zipрасидоном, азенапином, палипериδοном длительного высвобождения; возможно адъюнктивная терапия АА (рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол), литием или дивалпроексом.

Монотерапия «второй линии»: карбамазепин, карбамазепин длительного высвобождения, галоперидол, электросудорожная терапия (ЭСТ); комбинированная терапия: литий+дивалпроекс.

«Третья линия»: монотерапия – хлорпромазин, клозапин, окскарбазепин, тамоксифен; комбинированная терапии – литий или дивалпроекс+галоперидол, литий+карбамазепин.

Не рекомендуется: монотерапия габапентином, топираматом, ламотриджином, верапамилом; комбинированная терапия рисперидон+карбамазепин, оланзапин+карбамазепин.

Имеются надежные данные (мета-анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ), касающиеся использования арипипразола в случаях острой мании с психотическими чертами: величина эффекта по сравнению с плацебо составляла 0,28 для позитивной субшкалы PANSS и 0,24 для субшкалы враждебности [12].

6-недельное РКИ (n=202) продемонстрировало, что добавление к дивалпроексу оланзапина оказывало терапевтическое действие в случаях смешанных состояний, когда монотерапия дивалпроексом оказывалась недостаточно эффективной [13].

Алгоритм терапии депрессии в рамках БР представлен на рис. 2.

Авторы указывают, что эффективность АА для лечения депрессии в рамках биполярного расстройства не является свойством всего класса АА и может различаться для отдельных препаратов. В частности, по данным специально выполненного мета-анализа имеются доказательства улучшения состояния больных, начиная с первой и по шестую неделю терапии, для кветиаина, арипипразола и комбинации оланзапина и СИОЗС, однако для арипипразола было отмечено редуцирование терапевтического эффекта на 7 и 8 неделях лечения [7].

Рекомендации в отношении препаратов «первой линии» для лечения депрессии в рамках биполярного расстройства I типа допускают как монотерапию, так и комбинированное лечение несколькими лекарственными средствами. В качестве монотерапии рассматриваются литий, ламотриджин, кветиапин и кветиапин длительного высвобождения. Комбинированная терапия: литий или дивалпроекс+селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), оланзапин+СИОЗС, литий+дивалпроекс, литий или дивалпроекс+бупропион.

«Вторая линия» предполагает использование дивалпроекса или луразидона, а в качестве комбинированной терапии – кветиапин+СИОЗС, литий

или дивалпроекс+ламотриджин, литий или дивалпроекс+луразидон.

«Третья линия»: карбамазепин, оланзапин, ЭСТ, комбинированное лечение – литий+карбамазепин, литий или дивалпроекс+венлафаксин, литий+ингибиторы моноаминоксидазы, литий или дивалпроекс или АА+трициклический антидепрессант, литий или дивалпроекс или карбамазепин+СИОЗС+ламотриджин, кветиапин+ламотриджин.

Не рекомендуется: монотерапия габапентином, арипипразолом, зипрасидоном, а также присоединение к лечению зипрасидона.

Авторы также обсуждают роль антидепрессантов (АД) при лечении биполярной депрессии, подчеркивая, что они до настоящего времени являются наиболее распространенными препаратами, используемыми в подобных случаях [4, 30]. Имеющиеся в этом отношении доказательные исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Однако последний к моменту написания данных рекомендаций мета-анализ выявил сильную тенденцию ($p=0,06$) в отношении преимуществ антидепрессантов по сравнению с плацебо без увеличения риска инверсии аффекта при купировании депрессивной симптоматики у больных с БР [32]. При этом

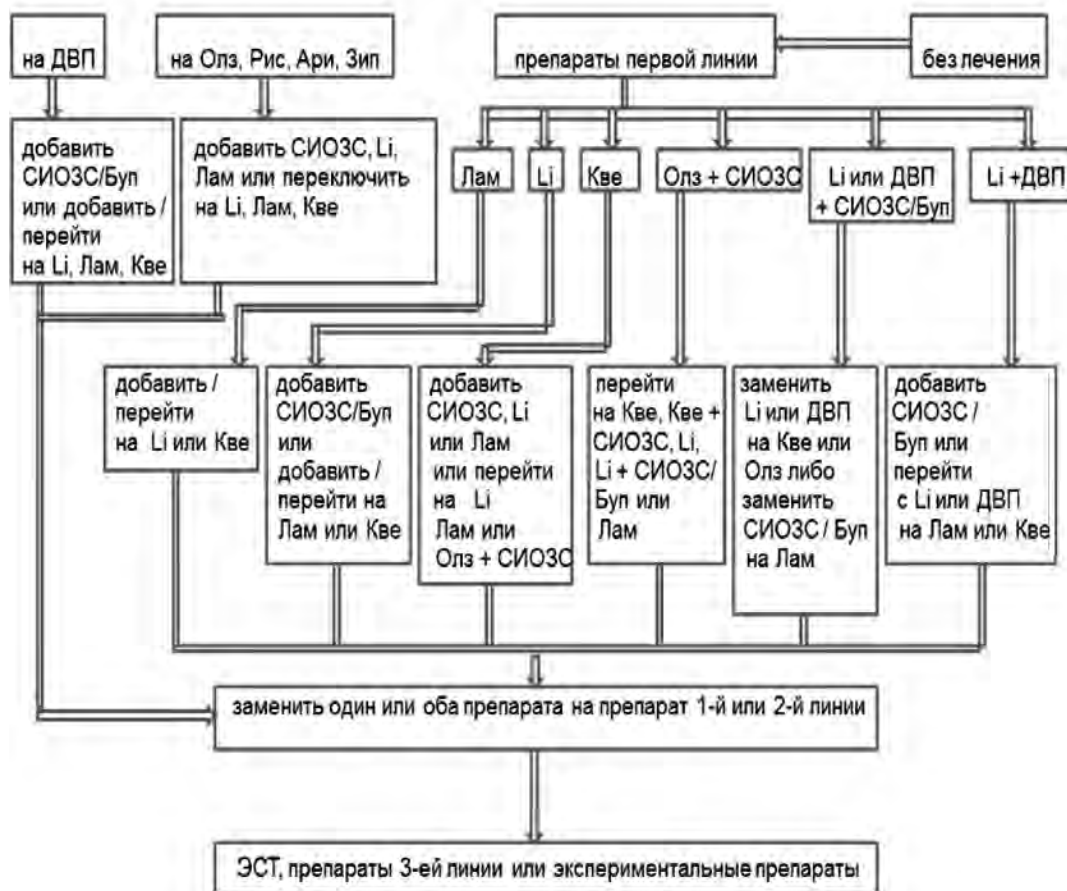


Рис. 2. Алгоритм лечения биполярной депрессии

Примечания: ДВП – дивалпроекс, Li – литий, Лам – ламотриджин, Кве – кветиапин, Олз – оланзапин, Рис – рисперидон, Ари – арипипразол, Зип – зипрасидон, Буп – бупропион, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

наиболее негативные данные касаются использования пароксетина [20, 24, 31], хотя при униполярной депрессии препарат превосходит ряд других антидепрессантов [5]. Риск инверсии аффекта снижается при комбинации современных антидепрессантов с нормотимиками или АА.

Учитывая высказанные соображения, авторы предлагают следующие рекомендации для использования антидепрессантов при биполярной депрессии: 1) СИОЗС (кроме пароксетина) и бупропион могут использоваться как препараты первой линии в комбинации с нормотимиками при условии постепенной отмены АД после 6–8 недель ремиссии депрессивной симптоматики; 2) трициклические антидепрессанты и венлафаксин [15, 35] не рекомендуются к использованию; 3) антидепрессанты не должны применяться для лечения текущего смешанного эпизода или у пациентов с анамнезом быстрых циклов; 4) не рекомендуется монотерапия антидепрессантами.

Для поддерживающей терапии БР авторы предлагают следующие рекомендации. К препаратам «первой линии» относятся: литий, ламотриджин (ограниченная эффективность в отношении предупреждения мании), дивалпрокс, оланзапин, кветиапин¹, инъекции рисперидона пролонгированного действия, арипипразол. В качестве монотерапии «второй линии» предлагается использовать карбамазепин и палиперидон длительного высвобождения. Комбинированная терапия «второй линии»: литий+дивалпрокс, литий+карбамазепин, литий или дивалпрокс+оланзапин, литий+рисперидон, литий+ламотриджин, оланзапин+флуоксетин. И, наконец, третья линия поддерживающей терапии БР предполагает назначение монотерапии азенапином или присоединение к лечению фенитоина, клозапина, омега-3-жирных кислот, габапентина или азенапина, а также проведение ЭСТ. Не рекомендуется монотерапия габапентином, топираматом или антидепрессантами, а также присоединение к лечению флуоксетина.

Преобладание в структуре биполярного расстройства II типа депрессивной симптоматики определяет недостаток исследований, касающихся лечения гипоманиакальных состояний у этой группы больных. В частности, в ряде исследований показана эффективность кветиапина [19], рисперидона [34] и дивалпрокса длительного высвобождения [18] в случаях гипомании и легкой мании у пациентов с БР II. При этом авторы указывают, что хотя на основе имеющихся данных трудно сформулировать доказательные рекомендации по терапии подобных расстройств, тактика ведения таких больных, в целом, соответствует подходам к лечению развернутых маниакальных состояний.

¹В России для «профилактики рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства» зарегистрирован кветиапин длительного высвобождения (*ред.*).

Для лечения депрессии в рамках БР II в качестве препаратов «первой линии» предлагается кветиапин и кветиапин длительного высвобождения. «Вторая линия»: литий; ламотриджин; литий или дивалпрокс+антидепрессант; литий+дивалпрокс; АА+антидепрессант. «Третья линия»: монотерапия антидепрессантами (преимущественно для случаев с редкими гипоманиями); переход на другой антидепрессант; кветиапин+ламотриджин; присоединение ЭСТ; присоединение N-ацетилцистеина; присоединение трийодтиронина. При этом подчеркивается, что в структуре депрессивных расстройств у больных БР II нередко обнаруживается гипоманиакальная симптоматика, и антидепрессанты в этих случаях не должны назначаться. Для купирования психотической симптоматики у депрессивных пациентов с БР II рекомендуется использование АА (в частности кветиапина) как монотерапии или в комбинации с нормотимиками.

Для поддерживающей терапии БР II в качестве препаратов первой линии рекомендуется литий, ламотриджин или кветиапин. Вторая линия терапии включает дивалпрокс; литий или дивалпрокс или АА+антидепрессант; адъюнктивная терапия кветиапином; адъюнктивная терапия ламотриджином; комбинация двух препаратов из следующих – литий, дивалпрокс или АА. Третья линия лечения: карбамазепин, окскарбазепин, АА, ЭСТ, флуоксетин. Не рекомендуется габапентин.

Особое внимание в руководстве уделено «специальным категориям пациентов». В частности, подробно рассматриваются особенности применения психотропных средств в период беременности и лактации. Эта проблема является особо актуальной в связи с тем, что, согласно имеющимся популяционным данным, минимальная вероятность обращения за психиатрической помощью отмечается во время беременности, а максимальная – на 10–19 день послеродового периода, особенно при наличии в анамнезе БР; 27% женщин с БР обращаются к психиатру в течение 1 года после родов [23].

При рассмотрении подходов к лечению женщин с БР в период беременности и лактации авторы ссылаются на рекомендации Американского конгресса акушеров и гинекологов (the American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) [1], а также делают ссылку на информацию на сайте <http://www.Motherisk.org>. Указывается, что в случаях принятия решения о необходимости проведения терапии в первый триместр беременности должен быть тщательно оценен тератогенный риск в сравнении с потенциальными негативными последствиями нелеченного аффективного эпизода. При необходимости терапия может быть назначена во 2 и 3 триместрах беременности.

Транквилизаторы (алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, диазепам, лоразепам, оксазепам) рассматриваются как препараты с имеющимися доказа-

тельствами риска использования в период беременности (категория D) и умеренной безопасностью в период кормления грудью (категория L3). Бензодиазепины для лечения бессонницы (эстазолам, флуразепам, квазепам, темазепам, триазолам) противопоказаны в период беременности, однако во время кормления грудью относятся к категории L3. В то же время, небензодиазепиновые транквилизаторы и снотворные средства рассматриваются как менее тератогенные: буспирон и золпидем относятся к категории B (нет доказательства риска применения у людей); хлоралгидрат и залеплон – к категории C (риск не может быть исключен); в период лактации данная группа препаратов отнесена к категории L3, за исключением залеплона (безопасен – L2).

Стабилизаторы настроения (литий, вальпроевая кислота, карбамазепин) рассматриваются как достаточно тератогенные агенты (категория D), за исключением ламотриджина (категория C); в период лактации – вальпроевая кислота и карбамазепин – L2, ламотриджин – L3, литий – L4 (возможность негативного влияния). В случаях использования лития, концентрация его содержания в крови должна отслеживаться особенно тщательно в связи с возможностью в период беременности колебаний данного показателя.

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, нортриптилин, доксепин, дезипрамин) в период беременности отнесены к категории C, за исключением мапротилина (категория B). Во время кормления грудью они считаются достаточно безопасными средствами (L2), кроме мапротилина (L3) и особенно доксепина (противопоказан – L5). При применении в гестационный период СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, сертралин) риск «не может быть исключен» (категория C), а для пароксетина – считается доказанным (категория D). Во время кормления грудью флувоксамин, пароксетин и сертралин считаются безопасными (категория L2); флуоксетин в неонатальный период отнесен к категории L3, однако у грудных детей более старшего возраста рассматривается как безопасный препарат (L2). Циталопрам и эсциталопрам отнесены к категории L3.

Для дулоксетина, мirtазапина, тразодона и венлафаксина в период беременности риск «не может быть исключен» (категория C), но для бупропиона доказательства риска отсутствуют (категория B). В период лактации тразодон отнесен к категории L2, бупропион, мirtазапин и венлафаксин – L3, а для дулоксетина данные отсутствуют.

Использование традиционных антипсихотиков (хлорпромазина, флуфеназина, галоперидола, локсапина, перфеназина, пимозиды, тиоридазина, трифлу-

операзина) в период беременности отнесено к категории C. Галоперидол считается безопасным при его использовании в период кормления грудью (L2); хлорпромазин и флуфеназин – «умеренно надежны»; для локсапина, пимозиды, тиоридазина и трифлуоперазина определена «возможность негативного влияния» (L4).

Атипичные антипсихотики (арипипразол, zipри-сидон, кветиапин, оланзапин, рисперидон) рассматриваются как препараты, для которых тератогенный риск не может быть исключен (категория C); для клозапина – он не выявлен (категория B). В период лактации безопасным считается оланзапин (L2); для аripипразола, клозапина и рисперидона определен умеренный уровень безопасности (L3); для кветиапина и zipрасидона указывается на «возможность негативного влияния» (L4).

Авторы дают краткий обзор терапии БР у детей и подростков, для более подробной информации отсылая читателя к соответствующему руководству [2, 17]. В США для терапии маниакальных и смешанных эпизодов у этой категории пациентов одобрен кветиапин. Имея в виду потенциальный риск осложнений, в качестве препаратов второй линии одобрены оланзапин и zipрасидон [14]. Мета-анализ, включающий 1 609 «педиатрических» психиатрических пациентов, продемонстрировал эффективность купирования маниакальных состояний с использованием атипичных антипсихотиков и стабилизаторов настроения по сравнению с плацебо, причем величина эффекта была выше у АА (0,65 и 0,20 соответственно) [6].

При описании тактики ведения пациентов пожилого возраста с БР авторы указывают на очевидно недостаточное количество исследований в этом отношении. Имеющиеся данные указывают на эффективность кветиапина при купировании маниакальных состояний у больных старше 55 лет [28] и ламотриджина в качестве адъювантной терапии биполярной депрессии у пациентов 60 лет и старше [29].

В заключение, авторы указывают, что в данной версии рекомендаций сохраняется общая концепция подходов к терапии БР с добавлением появившихся за последнее время новых данных. Тактика ведения больных с БР подразумевает, в первую очередь, использование препаратов первой линии. В случае неэффективности, рекомендуется назначение других препаратов первой линии, и только в дальнейшем переход на лекарственные средства второй линии. Аналогичный подход предлагается и при переходе к третьей линии лечения. Не следует забывать также о присоединении психосоциальных лечебно-реабилитационных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. P. 1001–1020.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2009. Vol. 48. P. 961–973.

3. Azorin J.M., Aubrun E., Bertsch J., Reed C., Gerard S., Lukasiewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months – European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication // *BMC Psychiatry*. 2009. Vol. 9. P. 33.
4. Baldessarini R.J., Leahy L., Arcona S., Gause D., Zhang W., Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders // *Psychiatr. Serv.* 2007. Vol. 58. P. 85–91.
5. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 746–758.
6. Correll C.U., Sheridan E.M., DelBello M.P. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials // *Bipolar Disord.* 2010. Vol. 12. P. 116–141.
7. Cruz N., Sanchez-Moreno J., Torres F., Goikolea J.M., Valenti M., Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a metaanalysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13. P. 5–14.
8. Currier G.W., Chou J.C., Feifel D. et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 386–394.
9. Dennehy E.B., Marangell L.B., Allen M.H., Chessick C., Wisniewski S.R., Thase M.E. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 133. P. 423–427.
10. Feifel D., Galangue B., Macdonald K. et al. A naturalistic, single-blind comparison of rapid dose administration of divalproex ER versus quetiapine in patients with acute bipolar mania // *Innov. Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 8. P. 29–35.
11. Foster S., Kessel J., Berman M., Simpson G. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 12. P. 175–179.
12. Fountoulakis K.N., Gonda X., Vieta E., Schmidt F. Treatment of psychotic symptoms in bipolar disorder with aripiprazole monotherapy: a meta-analysis // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol. 8. P. 27.
13. Houston J.P., Tohen M., Degenhardt E.K., Jamal H.H., Liu L.L., Ketter T.A. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. P. 1540–1547.
14. Kuehn B.M. FDA panel OKs 3 antipsychotic drugs for pediatric use, cautions against overuse // *JAMA*. 2009. Vol. 302. P. 833–834.
15. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 232–239.
16. Lobban F., Taylor L., Chandler C. et al. Enhanced relapse prevention for bipolar disorder by community mental health teams: cluster feasibility randomised trial // *Br. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 196. P. 59–63.
17. McClellan J., Kowatch R., Findling R.L. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2007. Vol. 46. P. 107–125.
18. McElroy S.L., Martens B.E., Creech R.S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate-to-severe hypomania or mild mania // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 557–565.
19. McElroy S.L., Martens B.E., Winstanley E.L., Creech R., Malhotra S., Keck P.E. Jr. Placebo-controlled study of quetiapine monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder with moderate-to-severe hypomania or mild mania // *J. Affect. Disord.* 2010. Vol. 124. P. 157–163.
20. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 163–174.
21. McIntyre R.S. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. Suppl. 3. P. 5–11.
22. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 241–251.
23. Munk-Olsen T., Laursen T.M., Mendelson T., Pedersen C.B., Mors O., Mortensen P.B. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol. 66. P. 189–195.
24. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. P. 906–912.
25. Nordentoft M., Mortensen P.B., Pedersen C.B. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 1058–1064.
26. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and metaanalysis of the evidence // *Bipolar Disord.* 2010. Vol. 12. P. 1–9.
27. Reed C., Goetz I., Vieta E., Bassi M., Haro J.M. Work impairment in bipolar disorder patients – results from a two-year observational study (EMBLEM) // *Eur. Psychiatry*. 2010. Vol. 25. P. 338–344.
28. Sajatovic M., Calabrese J.R., Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults // *Bipolar Disord.* 2008. Vol. 10. P. 662–671.
29. Sajatovic M., Gildengers A., Al Jurdi R.K. et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report // *Bipolar Disord.* 2011. Vol. 13. P. 294–302.
30. Schaffer A., Cairney J., Veldhuizen S., Cheung A., Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 1785–1792.
31. Shelton R.C., Stahl S.M. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1715–1719.
32. Sidor M.M., Macqueen G.M. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72. P. 156–167.
33. Solomon D.A., Leon A.C., Coryell W.H. et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 339–347.
34. Vieta E., Gasto C., Colom F. et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study // *J. Affect. Disord.* 2001. Vol. 67. P. 213–219.
35. Vieta E., Martinez-Aran A., Goikolea J.M. et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 508–512.
36. Yatham L.N., Kauer-Sant’Anna M., Bond D.J., Lam R.W., Torres I. Course and outcome after the first manic episode in patients with bipolar disorder: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project // *Can. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 54. P. 105–112.
37. Yatham L.N., Kennedy S.H., O’Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies // *Bipolar Disord.* 2005. Vol. 7, Suppl. 3. P. 5–69.
38. Yatham L.N., Kennedy S.H., O’Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 // *Bipolar Disord.* 2006. Vol. 8. P. 721–739.
39. Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // *Bipolar Disord.* 2009. Vol. 11. P. 225–255.

РУКОВОДСТВО ПО ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА (обновление 2013 года).
Совместная разработка Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги и
Международного общества биполярного расстройства

**Л.Н. Йасем, С.Х. Кеннеди, С.В. Пэрих, А. Шаффер, С. Бьюли, М. Алда, К. О’Донован, Дж. Макквин,
 Р.С. Макинтире, В. Шарма, А. Ревиндрен, Л.Т. Янг, Р. Милев, Д.Дж. Бонд, Б.Н. Фрей, Б.И. Голдштейн,
 Б. Лафер, Б. Бирмахер, К. Хэ, В.А. Нолен, М. Берк**

Канадская сеть по лечению расстройств настроения и тревоги опубликовала руководство для терапии биполярного расстройства в 2005 году с обновлениями в 2007 и 2009 гг. В этом третьем обновлении, разработанном в сотрудничестве с Международным обществом биполярного расстройства, приводятся новые доказательные данные, и оно предназначено для использования совместно с предыдущими публикациями.

Рекомендации для лечения острой мании остались в основном без изменений. В этих случаях первой линией лечения остаются литий, вальпроаты и некоторые атипичные антипсихотики. К монотерапии первой линии добавлены азеналин, палиперидон длительного высвобождения, дивалпрокс длительного высвобождения, а также азеналин как препарат дополняющий предшествующее лечение.

Для лечения биполярной депрессии, в первую очередь, предлагается монотерапия литием, ламотриджином и кветиапином, а также комбинация оланзапина и СИОЗС, лития или дивалпрокса и СИОЗС/бупропиона. Монотерапия луразидоном и комбинация луразидона или ламотриджина с литием или дивалпроксом добавлена в качестве терапии второй линии. Не рекомендуется применение ziprasidone ни в качестве монотерапии, ни как дополнение к существующему лечению.

Для поддерживающей терапии биполярной депрессии в качестве препаратов первой линии по-прежнему предлагаются литий, ламотриджин, вальпроаты, оланзапин, кветиапин, арипипразол, инъекции рисперидона длительного действия и дополнение лечения ziprasidone. Азенапин как единственный препарат и в комбинации с другими добавлен как выбор третьей линии.

Ключевые слова: биполярная, депрессия, мания, лечение, руководство.

CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENTS (CANMAT) AND INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIPOLAR DISORDERS (ISBD) COLLABORATIVE UPDATE OF CANMAT GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: UPDATE 2013

L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh, A. Schaffer, S. Beaulieu, M. Alda, C. O'Donovan, G. MacQueen, R.S. McIntyre, V. Sharma, A. Ravindran, L.T. Young, R. Milev, D.J. Bond, B.N. Frey, B.I. Goldstein, B. Lafer, B. Birmaher, K. Ha, W.A. Nolen, M. Berk

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments published guidelines for the management of bipolar disorder in 2005, with updates in 2007 and 2009. This third update, in conjunction with the International Society for Bipolar Disorders, reviews new evidence and is designed to be used in conjunction with the previous publications.

The recommendations for the management of acute mania remain largely unchanged. Lithium, valproate, and several atypical antipsychotic agents continue to be first-line treatments for acute mania. Monotherapy with asenapine, paliperidone extended release (ER), and divalproex ER, as well as adjunctive asenapine, have been added as first-line options.

For the management of bipolar depression, lithium, lamotrigine, and quetiapine monotherapy, as well as olanzapine plus selective serotonin

reuptake inhibitor (SSRI), and lithium or divalproex plus SSRI/bupropion remain first-line options. Lurasidone monotherapy and the combination of lurasidone or lamotrigine plus lithium or divalproex have been added as second-line options. Ziprasidone alone or as adjunctive therapy, and adjunctive levetiracetam have been added as not-recommended options for the treatment of bipolar depression.

Lithium, lamotrigine, valproate, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone long-acting injection, and adjunctive ziprasidone continue to be first-line options for maintenance treatment of bipolar disorder. Asenapine alone or as adjunctive therapy have been added as third-line options.

Key words: bipolar, depression, guidelines, mania, treatment.

Автор для переписки:

Lakshmi N. Yatham, MBBS, FRCPC, MRC Psych (UK) – Department of Psychiatry University of British Columbia, 2255 Wesbrook Mall, Vancouver, BC V6T 2A1, Canada; Fax: 604-822-7922; e-mail: yatham@interchange.ubc.ca

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗДЕЛОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ И НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ

Г.П. Костюк¹, А.М. Резник², А.Н. Ханнанова³

ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы¹, Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»², ГБУЗ Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница»³

После отмены в 2012 году приказа Министерства здравоохранения РФ от 1999 года № 311 «Об утверждении клинического руководства «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» [1], в нашей стране нет единого, обязательного к исполнению, руководства по диагностике и лечению психических расстройств, в том числе и в отношении шизофрении. Утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ № 566н от 17 мая 2012 года «Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения» [3], а также приказами Министерства здравоохранения РФ № 1109н от 20 декабря 2012 года, № 1233р от 20 декабря 2012 года, № 1400н от 24 декабря 2012 года и № 1421н от 24 декабря 2012 года ряд стандартов специализированной медицинской помощи больным шизофренией [4–7] не дают врачу прямых указаний на содержание и последовательность лечебно-диагностических мероприятий в отношении конкретного пациента.

При этом, если на заре эпохи психофармакотерапии выбор лекарств был ограничен, и главной задачей было устранение проявлений обострения психической болезни, то по мере развития научных представлений о шизофрении, в частности, совершенствования биологических методов лечения и прихода на смену клинической парадигмы развития эндогенных расстройств биопсихосоциальной модели, произошло увеличение мишеней и целей антипсихотической терапии [2]. Кроме тяжести и психопатологической картины психоза, при планировании и проведении антипсихотической терапии теперь необходимо учитывать множество значимых обстоятельств: имеющиеся негативные симптомы, когнитивные и аффективные нарушения, сопутствующую психи-

ческую и соматическую патологию, векторы клинической активности выбираемых лекарственных препаратов, ранее выявленные индивидуальные нюансы эффектов психотропных препаратов, эффективные дозы в зависимости от нозологии и персональных особенностей пациента, ожидаемые сроки достижения промежуточных эффектов и конечного результата, и, наконец, риски применения лекарственных препаратов.

Кроме того, эффективность и безопасность психофармакотерапии в значительной степени зависит от организации и обеспеченности психиатрической помощи в лечебно-профилактических учреждениях, уровня подготовки, опыта врачей и их осведомленности о научных данных, полученных на основе методологии доказательной медицины.

По этим причинам общепринятой в большинстве стран мира практикой стало внедрение практических руководств (указаний, рекомендаций, алгоритмов, моделей, протоколов, стандартов) лечения различных клинко-статистических групп больных. В таких требованиях суммирован как эмпирический опыт (в том числе негативный) многочисленных клинических наблюдений, так и результаты строгих научных исследований – преимущественно рандомизированных клинических исследований (РКИ). В подобных практических руководствах также учтены экономические и инфраструктурные возможности системы здравоохранения, баланс предполагаемых затрат и получаемых результатов, степень безопасности лечения для больного, качество его жизни в процессе лечения. Использование единых руководств соответствует интересам не только потребителей помощи (пациентов и их семей), но и врачей, так как позволяет критически оценивать свои действия, стремиться соответствовать требованиям

научных достижений и избегать рискованных приемов лечения.

Разработка и внедрение в рутинную клиническую практику подобных руководств обычно служат решению нескольких задач:

- определению перечня, объема и частоты проведения диагностических и лечебных мероприятий больным с конкретной нозологической формой (расстройством);
- определению формулярных статей лекарственных средств, применяемых для лечения больных шизофренией;
- установлению единых научно обоснованных требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики шизофрении, которые бы гарантировали высокую вероятность достижения успеха лечения при низком риске осложнений;
- контролю доступности и качества медицинской помощи.

Кроме того, после введения подобных нормативных документов у врачей появляется алгоритм, направляющий направление действий в различных непростых клинических ситуациях, облегчающий составление прогноза, принятие решений, а также предупреждение врачебной ошибки и негативных последствий терапевтической неудачи. Одновременно с внедрением руководств появляется также и документальная база для юристов при составлении, рассмотрении судебных исков и построении защиты в процессе по делам о правильности оказания медицинской помощи.

При том, что все стандарты (указания, руководства) представляют собой форму отраслевого нормативного документа, в них, как правило, подчеркивается рекомендательный характер, указывается на то, что окончательный выбор тактики лечения делает врач, обладающий специальными знаниями, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и сложившейся клинической ситуации. Часто содержатся указания, каким образом следует осуществлять и должным образом оформлять назначения, выходящие за рамки рекомендованных.

Примерами современных руководств по диагностике и лечению шизофрении могут служить следующие документы:

- Психозы и шизофрения у взрослых. Лечение и контроль течения. (Национальное клиническое руководство № 178, Великобритания, 2014 год) – Национальный центр сотрудничества по психическому здоровью, уполномоченный Национальным институтом здоровья и клинических стандартов [19]¹;
- Практическое руководство по лечению пациентов с шизофренией (издание второе), 2004. Американская психиатрическая ассоциация. Направ-

ляющий комитет по практическим рекомендациям [18]².

В нашей стране также проводится работа по подготовке «Федеральных клинических рекомендаций РФ» в сфере психиатрии. В частности, проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении представлен на сайте Российского общества психиатров [8]. К сожалению, обнародованный проект вызвал, прямо скажем, слабый резонанс среди врачей-психиатров. Активное участие в его обсуждении приняли всего несколько наших коллег, которые, однако, высказали существенные и конструктивные замечания и предложения. Короткое по времени обсуждение проекта рекомендаций завершилось в декабре 2013 года в связи с наступлением даты их рассмотрения и утверждения профильной комиссией при Главном внештатном специалисте-психиатре Минздрава России.

В данной статье мы стремились воздержаться от дискуссии о научной обоснованности и практической применимости различных положений проекта Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении, считая такое обсуждение несвоевременным, и сосредоточились на анализе основных сходств и различий раздела психофармакотерапии названного проекта с упомянутыми зарубежными национальными руководствами.

Проводя сравнение названных руководящих документов, следует для начала представить самую общую характеристику каждого из них. Так, проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении (далее Проект) опубликован впервые в 2013 году, и до настоящего времени они не утверждены Минздравом в качестве руководящего документа. Проект содержит 41 страницу машинописного текста и соответствует традиционной для отечественной медицинской практики схеме изложения руководящего документа. В начале Проекта даны общие сведения о шизофрении, имеющие значение для практического врача-психиатра – понятие, диагностические критерии, клинические формы и типы течения болезни, современные представления о патогенезе, эпидемиологические данные и социальные потери. Основной объем составляют сведения о фармакотерапии, психосоциальной терапии и реабилитации больных шизофренией. Как это принято в отечественной традиции, в рекомендациях не содержится научных ссылок, данные представлены тезисно. Вместе с тем, приведенные положения имеют ссылки на уровень научной доказательности, которые объясняют предпочтительность предложенных приемов и схем лечения. Последнее представляется весьма важным, так как ряд указаний может показаться практикующим врачам непривычными и противоречащими их представлениям о пользе, но

¹ Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178 (NICE Guideline). National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE).

² Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. American psychiatric association steering committee on practice guidelines.

все изложенное в Проекте основывается на принципах научной доказательности и положениях надлежащей клинической практики. Материал проиллюстрирован таблицами и схемами, что удобно для применения в практике [8].

Объем опубликованного в 2014 году полного 3-го издания Национального клинического руководства Великобритании «Психозы и шизофрения у взрослых. Лечение и контроль течения» превышает проект отечественных рекомендаций более чем в 15 раз и содержит (без списка литературы) 600 страниц. Руководство в большой степени несет в себе черты отчета о научно-исследовательской работе. В частности, в нем содержится более 900 ссылок на клинические исследования, представлен подробный обзор современных научных данных о болезни (понятие, диагностика, патогенез, эпидемиология, расходы), методах профилактики, фармакотерапии, психосоциальной терапии и реабилитации, показателей экономической эффективности. В отличие от других рассматриваемых национальных руководств, в данных рекомендациях подробно описана методика их разработки и составления. В конце текста руководства, вынесены самые общие тезисы, представляющие собой выводы из проанализированной научной литературы и, одновременно, непосредственные рекомендации для практического применения. Большинство из них носит самый общий характер. Таблицы и рисунки в тексте единичные. Издание, несомненно, имеет большую научную ценность, но перегружено аналитическими данными, а собственно рекомендательная часть скорее представляет собой набор выводов, что может затруднять его применение в практике [19].

Действующее второе издание практического руководства по лечению пациентов с шизофренией вышло в США в 2004 году и по настоящее время используется в практике без пересмотра [18]. Следует, однако, отметить, что в сентябре 2009 года были опубликованы дополнения ко второму изданию стандартов терапии шизофрении (Guideline watch, September 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia), в которых отражены результаты проведенных в 2002–2008 году клинических исследований (рандомизированных и мета-анализов) [9]. За этот период были завершены такие крупные международные клинические исследования, как CATIE (Клиническое исследование эффективности антипсихотиков – Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness) [15], CUtLASS (Полезность затрат на антипсихотики нового поколения при лечении шизофрении – Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia) [12], EUFEST (Европейское исследование первого эпизода шизофрении – European First Episode Schizophrenia Trial) [13], CAFE (Сравнительный анализ атипичных нейролептиков при терапии первого эпизода шизофрении – Comparison of Atypicals for First Episode Schizophrenia) [16]. Также в дополнениях содержатся данные по эффективно-

сти препарата палиперидон [17], зарегистрированного уже после выхода второго издания руководства, и результаты завершенных к этому времени исследований по психосоциальной терапии и реабилитации [11, 14, 21].

Практическое руководство Американского психиатрического общества опубликовано на 115 страницах (без списка литературы) и содержит значительную обзорную научную составляющую. В тексте содержатся ссылки на 1 391 источник и указания об уровне доказательности. При этом аналитический материал изложен кратко, а рекомендации представлены последовательно, с использованием схем и таблиц, что удобно для использования на практике. В отличие от Национального клинического руководства Великобритании, оно не содержит изложения методов составления и анализа экономической эффективности лечения.

Переходя к сравнению психофармакотерапии шизофрении можно для начала отметить, что во всех руководствах выделяют 3 этапа терапии: купирующий, стабилизирующий и противорецидивный [8, 18, 19]. В отечественном проекте клинических рекомендаций обозначены следующие цели терапии на разных этапах:

- 1) купирующая терапия – редукция тяжести психоза, коррекция поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, аффективных нарушений);

- 2) стабилизация – достижение ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, уменьшение негативной симптоматики и когнитивных нарушений, восстановление, по возможности, прежнего уровня социальной адаптации, создание оптимального лекарственного режима;

- 3) противорецидивная терапия – удержание стабильной ремиссии, предотвращение новых приступов, замедление прогрессивности, поддержание уровня социального функционирования.

В руководстве США описаны схожие терапевтические цели трех данных этапов. Однако на этапе противорецидивной терапии больше внимания уделено улучшению качества жизни и уровня социального функционирования, а также в качестве самостоятельной задачи выделен контроль развития побочных эффектов [9, 18]. В руководстве Великобритании терапевтические цели не дифференцированы, лечение осуществляется на каждом терапевтическом этапе в зависимости от интенсивности и структуры симптоматики [19].

Непосредственный план лечения составляется врачом и не регламентирован в сравниваемых стандартах. В руководствах описан лишь общий подход к его формированию (выбор методов, типа и условий лечения) и упомянуто, что он составляется с учетом медицинских и социальных факторов [8, 18, 19].

Ввиду высокой частоты побочных эффектов при назначении психотропной терапии во всех

руководствах большое внимание уделяется изучению соматоневрологического состояния (табл. 1). Однако частота мониторинга в стандартах разнится. В отличие от руководств Великобритании и США, в отечественном Проекте не предусмотрен динамический контроль пульса, температуры и биохимического анализа крови. Если в стандартах Великобритании и РФ для большинства параметров есть определенный график мониторингирования, то в руководстве США большая часть параметров контролируется «по клиническим показаниям», то есть решение о повторном измерении показателя принимает врач.

Особое внимание во всех национальных руководствах уделено терапии первого эпизода шизофрении. В отечественном Проекте рекомендации по лечению первого эпизода опираются на данные современных исследований. Английское руководство содержит краткое описание и мета-анализ РКИ антипсихотиков первого и второго поколений при лечении пер-

вого эпизода. В руководстве Американской психиатрической ассоциации анализируются РКИ динамики манифестных приступов шизофрении, результативности лечения. Во всех приведенных документах рекомендовано использовать в терапии первого эпизода меньшие дозы нейролептиков по сравнению с хроническими больными [8, 18, 19].

В рекомендациях РФ и Великобритании по лечению первого эпизода отмечена схожая эффективность антипсихотиков первого поколения (АПП) и антипсихотиков второго поколения (АВП). В отечественных стандартах подчеркивается меньшая частота побочных эффектов при лечении АВП, в результате чего данная группа препаратов рекомендована для терапии первой линии. В то же время, в руководстве Великобритании отмечено отсутствие убедительных данных о разнице частоты побочных эффектов двух групп антипсихотиков [10, 19]. В руководстве США препаратами первого выбора при лечении первого эпизода названы АВП, что объяс-

Таблица 1

Частота мониторинга соматоневрологического состояния при терапии шизофрении

Витальные показатели, лабораторные и инструментальные исследования	Проект Федеральных клинических рекомендаций (РФ, 2013)						NICE Guideline (UK, 2014)		APA Guideline (USA, 2004)	
	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель	3 месяца	ежегодно	До лечения	В процессе наблюдения	До лечения	В процессе наблюдения
Вес (индекс массы тела), окружность талии	x	x	x	x	x	x	x	Еженедельно первые 6 недель, затем на 12 неделе, через год и далее ежегодно	x	Первые 6 месяцев во время каждого визита, потом – ежеквартально
Пульс							x	Через 12 недель, через год, далее ежегодно	x	По клиническим показаниям, особенно после изменений доз
Артериальное давление	x	x		x		x	x	— // —	x	— // —
Температура тела									x	— // —
Глюкоза крови	x			x		x	x	Через 12 недель, через год, далее ежегодно	x	Через 4 месяца и далее каждый год
Содержание липидов в крови	x			x		x	x	— // —	x	Каждые пять лет
Формула крови	x	x		x		x		С учетом факторов риска и выявленных болезней – в соответствии с др. руководствами*	x	По клиническим показаниям, включая получающих клозапин
Биохимия крови								— // —	x	По клиническим показателям и ежегодно
ЭКГ	x	x			x	x	x	— // —	x	После изменений доз АП, при наличии факторов риска и при лечении АП, влияющими на QT
ЭЭГ	x	x								ЭЭГ, КТ или МРТ по показаниям

Примечания: АП – антипсихотики.

няется низкой частотой экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). Однако в дополнении к руководству США 2009 года подчеркивается, что по результатам более поздних исследований, отличия в эффективности АВП и АПП минимальны и традиционные нейролептики также могут быть препаратом первой линии для ряда пациентов. Отдельное внимание в рекомендациях США уделено необходимости длительной терапии первого психотического эпизода, так как 80–90% больных переносят повторные приступы [20].

Согласно проекту Федеральных клинических рекомендаций РФ, курс лечения обострения шизофрении начинается с монотерапии АПП или АВП (в т.ч. парентерального введения) в течение 4–6 недель. При возникновении ЭПС на любом этапе терапии показано назначение корректоров, а в случае их неэффективности переход на препараты из группы атипичных нейролептиков. Терапию необходимо продолжать до полного подавления или дезактуализации продуктивной симптоматики и контроля

состояния, после чего пациент переходит в период продолженной и противорецидивной терапии. В случае неэффективности назначенного первичного курса терапии необходим контроль за соблюдением режима терапии, увеличение дозировки, смена нейролептика (переход на АВП, если сначала применялся АПП, и наоборот). В качестве антирезистентного антипсихотика при неэффективности применяемых схем назначается клозапин. При неэффективности клозапина необходимо проведение дополнительных клинических и лабораторных обследований с оценкой состояния и возможных причин резистентности, применение других АП или проведение специальных противорезистентных мероприятий (ЭСТ, плазмаферез) [8]. Все сказанное в Проекте сформулировано в виде схематического алгоритма (рис. 1).

В руководстве Американского психиатрического общества при выборе антипсихотика для купирования обострения шизофрении необходимо проанализировать анамнез и состояние пациента и отнести его

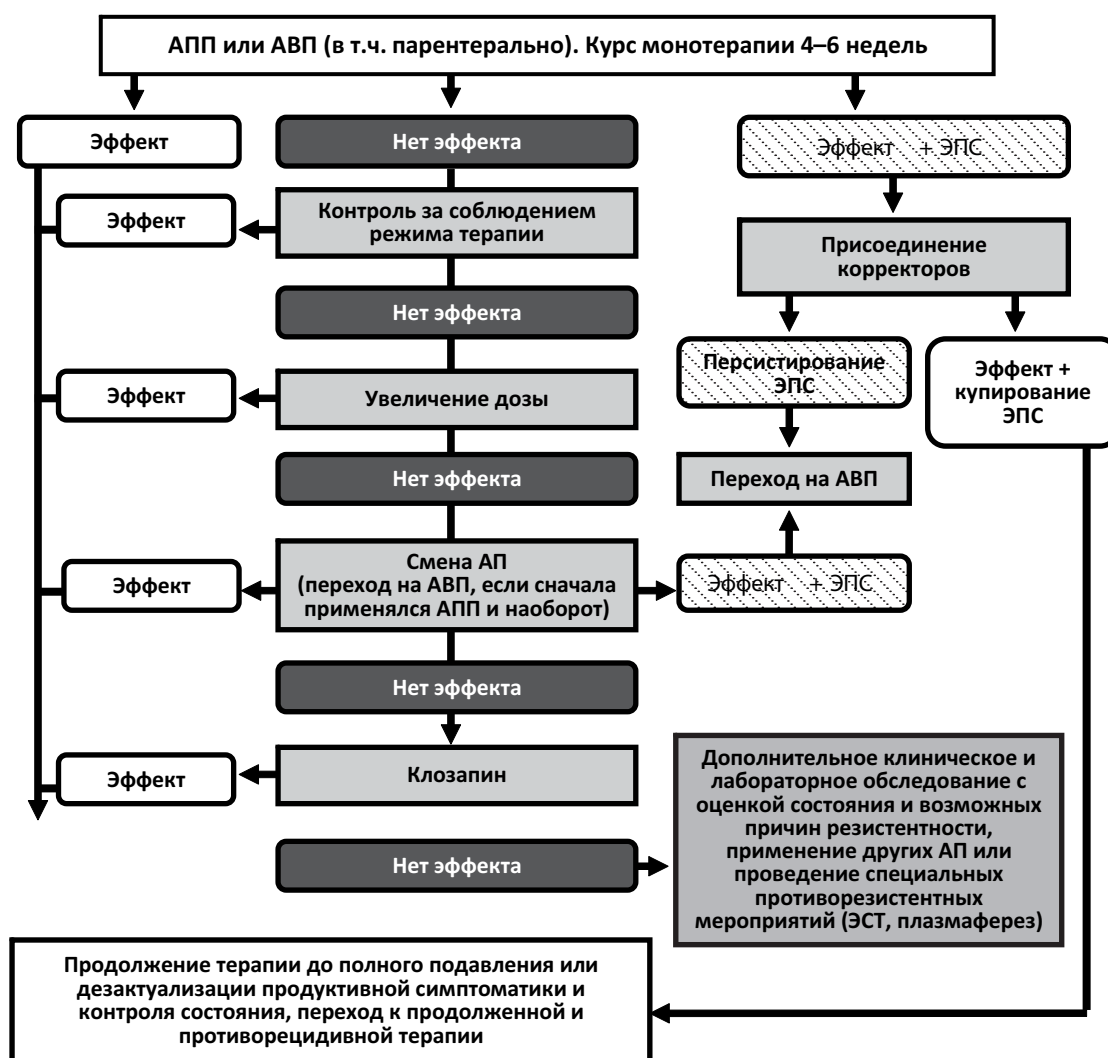


Рис. 1. Фармакотерапия обострения шизофрении (Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении, 2013)

Выбор антипсихотика при фармакотерапии острой фазы шизофрении (APA Guideline: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, 2004)

Профиль пациента	Группа 1 АП первого поколе- ния	Группа 2 Рisperидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, зипразидон	Группа 3 Клозапин	Группа 4 Пролонги- рованная форма АП
Первый эпизод		Да		
Персистирующие суицидальные идеи и поведение			Да	
Враждебность и агрессивное поведение			Да	
Тардивная дискинезия		Да	Да	
ЭПС в анамнезе		Да, кроме высоких доз рisperидона		
Гиперпролактинемия в анамнезе		Да, кроме рisperидона		
В анамнезе повышение веса, гипергликемия, гиперлипидемия		Да, зипразидон, арипипра- зол		
Несоблюдение режима терапии				Да

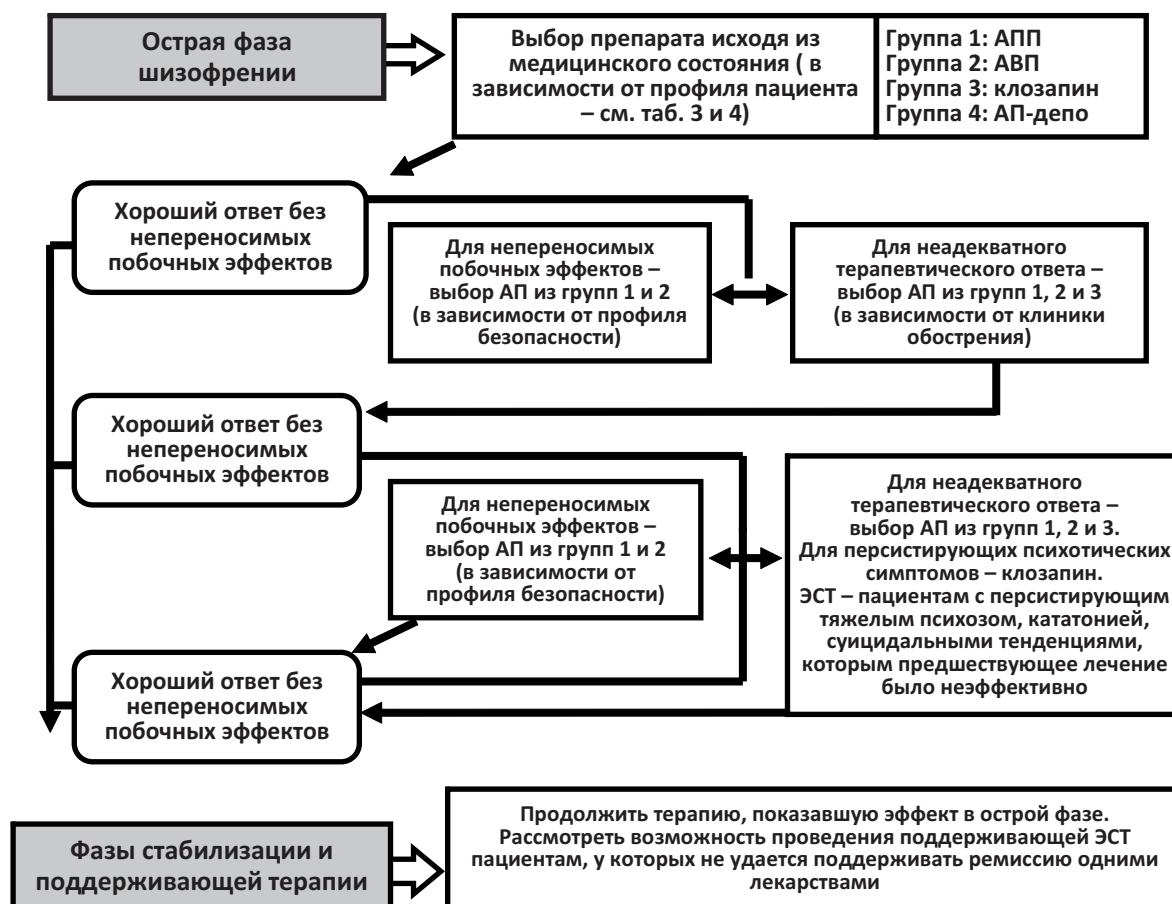


Рис. 2. Фармакотерапия острой фазы шизофрении (APA Guideline: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition, 2004)

к одной из терапевтических групп, которые указаны в специальной таблице (табл. 2) [18].

При развитии тяжелых побочных эффектов после назначенного курса лечения АП может быть заменен на любой из групп 1 и 2 (в зависимости от профиля

безопасности). При неэффективности терапии предлагается смена антипсихотика на препарат из групп 1, 2 и 3. Для персистирующих психотических симптомов препаратом выбора является клозапин. Проведение ЭСТ показано пациентам с персистирующим

тяжелым психозом, кататонией, суицидальными тенденциями, у которых предшествующее лечение было неэффективным. После купирования острой психотической симптоматики пациент переводится в фазу стабилизации и поддерживающей терапии, во время которой необходимо продолжить терапию, показавшую эффективность в острой фазе. Также возможно рассмотреть вариант проведения поддерживающей ЭСТ пациентам, у которых не удается сохранять ремиссию одними лекарствами. Рекомендации по лечению обострения шизофрении также представлены в виде схематического алгоритма (рис. 2).

В Британском руководстве стратегия терапии обострения шизофрении не выделена в самостоятельную рубрику [19].

Проект Федеральных клинических рекомендаций РФ тоже содержит указания по выбору АП в зависимости от преобладающей психопатологической симптоматики и соматического состояния. В тексте отмечено, что и АПП, и АВП могут быть терапией выбора рецидива шизофрении, но при лечении АВП зарегистрирован меньший риск побочных эффектов. Препаратами первой линии практически для любой клинической картины считаются антипсихотики второго поколения (АВП) [8]. Наконец, в отличие от зарубежных аналогов, в отечественном Проекте дан схематический алгоритм выбора антипсихотика в зависимости от психопатологической структуры обострения и сопутствующей психической патологии, имеющихся соматических проблем и результативности предшествующей терапии (рис. 3).

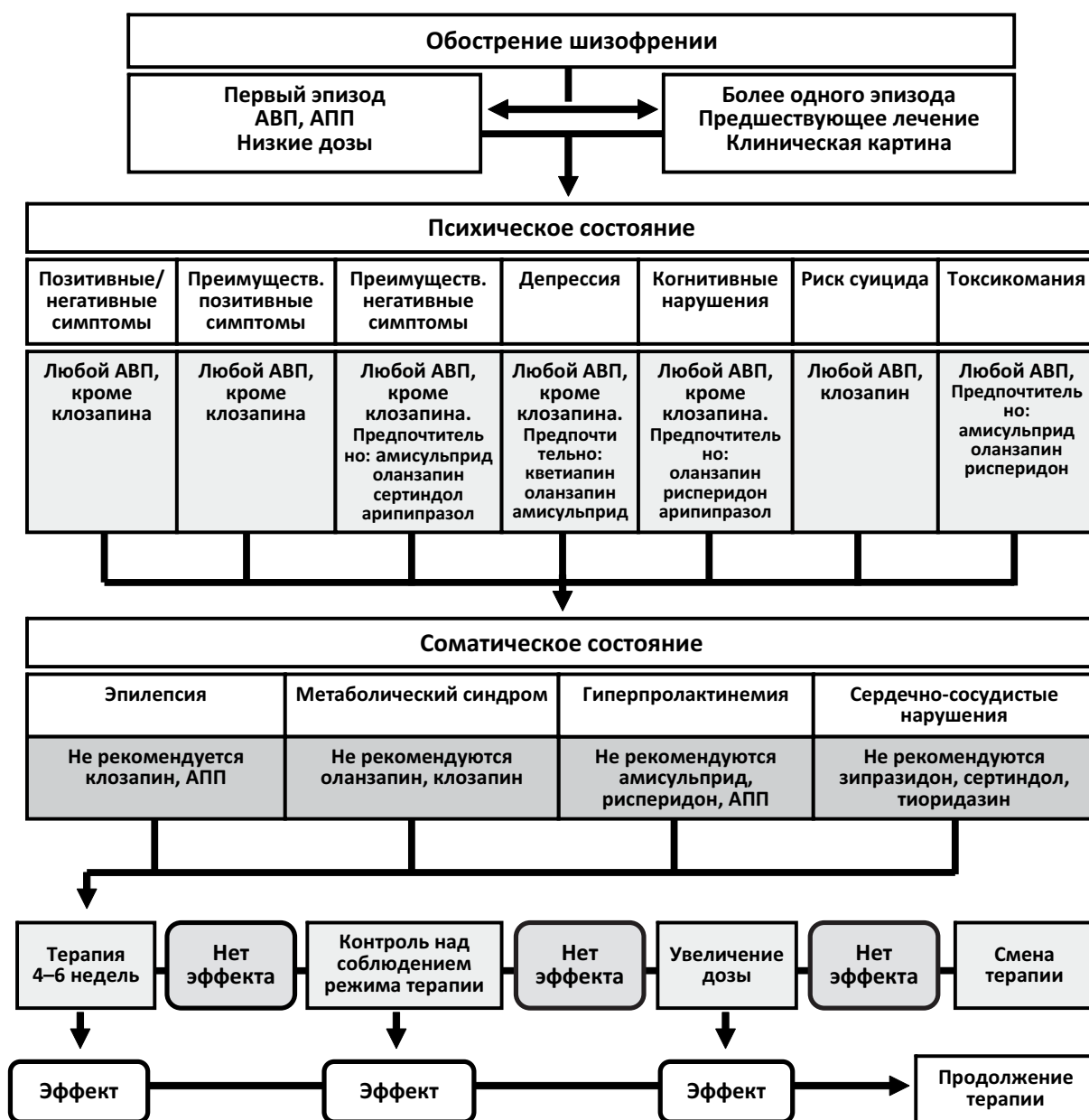


Рис. 3. Выбор антипсихотика в зависимости от клинической ситуации (Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении, 2013)

В рекомендациях Американской психиатрической ассоциации указано, что выбор нейролептика осуществляется в зависимости от риска и наличия побочных эффектов. Документ также содержит обзор научных исследований АПП и АВП при лечении обострений шизофрении. Авторы указывают на то, что и АПП, и АВП могут быть терапией выбора рецидива шизофрении. Приводятся данные, что обе группы препаратов близки по эффективности, а недостатки и экономическая обоснованность назначения АВП широко дискутируются в литературе. Препаратами первого выбора в острой фазе являются АВП из-за меньшего риска ЭПС и tardive dyskinesia. В то же время отмечено, что и АПП могут быть препаратами выбора, особенно, у пациентов, ранее показавших хороший ответ при их использовании [18].

В Британском руководстве, в отличие от отечественных рекомендаций, нет четких рекомендаций по выбору антипсихотика ни в зависимости от преобладающей психопатологической симптоматики, ни от соматического состояния. В тексте содержится краткое описание и мета-анализ 72 РКИ с участием 16 550 пациентов со сравнением эффективности и безопасности АПП и АВП. Показано отсутствие разницы эффективности АПП и АВП. Однако научных данных по сравнению безопасности применения АПП и АВП не приведено. Оценка риска побочных эффектов строится на инструкциях о применении препаратов. Рекомендаций о предпочтении каких-либо антипсихотиков не приведено. Отмечается, что

выбор АП производится, исходя из риска метаболических, кардиоваскулярных, гормональных и экстрапирамидных побочных эффектов [19].

В разделе психофармакотерапии шизофрении всех трех руководств представлены рекомендуемые дозы антипсихотиков. Отличия проекта федеральных клинических рекомендаций заключаются в том, что, по сравнению с рекомендациями Американской психиатрической ассоциации, рекомендуемые дозы указаны в отношении почти всех антипсихотиков обоих поколений и дозы препаратов первого поколения, как правило, значительно выше. В британском руководстве нет прямых указаний на дозы антипсихотиков, и выбор доз рекомендуется проводить на основании инструкций к лекарственным препаратам, которые представлены на сайте Европейского агентства по лекарствам (European Medicines Agency) (табл. 3).

Для облегчения процедуры смены антипсихотиков в отечественном Проекте приведены хлорпромазиновые эквиваленты типичных и атипичных нейролептиков, тогда как в стандартах США указано, что хлорпромазиновые эквиваленты не могут быть применены к антипсихотикам второго поколения. В руководстве Великобритании данный аспект вообще не освещается [8, 18, 19].

Отдельное внимание в проекте клинических рекомендаций уделено решению проблемы купирования возбуждения и агрессии у больных шизофренией, что представляется особенно актуальным в работе врачей психиатрических стационаров, в которые значи-

Таблица 3

Рекомендуемые суточные дозы антипсихотиков

Препараты	Рекомендуемые суточные дозы в мг		
	Федеральные клинические рекомендации (РФ, 2013)	NICE Guideline (UK, 2014) Summary of Product Characteristics (European Medicines Agency)	APA Guideline (USA, 2004)
Антипсихотики первого поколения			
Хлорпромазин	200–1000	25–200 (max – 1000)	300–1000
Левомепромазин	100–500	25–200 (max – 1000)	
Хлорпротиксен	30–500		
Тиоприд	200–600		
Галоперидол	1,5–30	2–20	5–20
Трифлуоперазин	10–100	2–15	15–50
Зуклопентиксол	25–150	20–150	
Перфеназин	20–100	12–24	16–64
Перициазин	100–300	75–300	
Алимемазин	25–40		
Флупентиксол	3–18	3–18	
Тиоридазин	50–600		300–800
Антипсихотики второго поколения			
Азенапин	10–20	10–20	
Амисульприд	150–800	50–800 (max – 1200)	
Арипипразол	10–30	10–30 (max – 30)	10–30
Зипразидон	80–160		120–200
Кветиапин	75–750	150–750	300–800
Клозапин	100–900	200–450 (max – 900)	150–600
Оланзапин	5–20	10–20	10–30
Палиперидон	6–12	3–12	
Рisperидон	2–8	2–10 (max – 15)	2–8

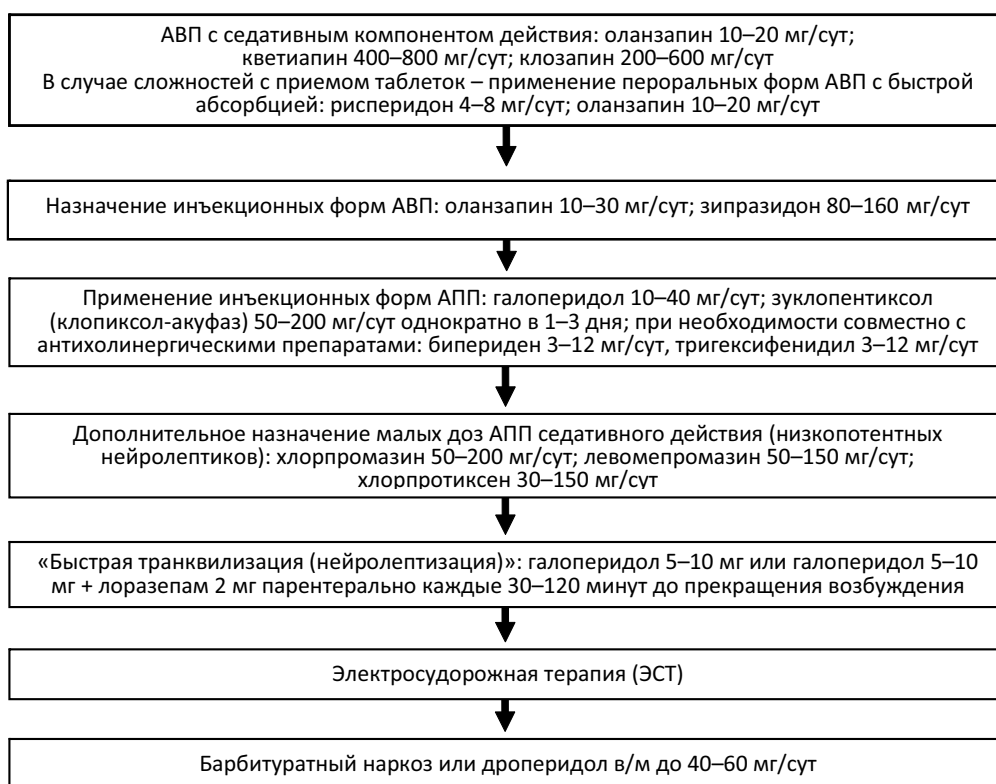


Рис. 4. Алгоритм терапии некупирующегося психотического возбуждения и агрессивности (Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении, 2013)

тельная часть пациентов поступает в порядке оказания скорой медицинской помощи и часто недобровольно. В Проекте рекомендаций отмечается необходимость urgentных мероприятий, в том числе, в случаях выраженного возбуждения с риском агрессии – быстрой транквилизации. Предпочтительным считается назначение АВП, в том числе парентеральной формы оланзапина и zipразидона. Отмечается, что инъекции АВП не уступают по эффективности таким АПП как галоперидол (категория доказательности А). С целью седации рекомендуется использование лоразепама и, с осторожностью, другие бензодиазепины и седативные АП, как, например, хлорпромазин, левомепромазин (категория доказательности С). В тексте содержится предостережение от назначения комбинации бензодиазепинов и клозапина из-за высокого риска внезапной смерти. Также приведен алгоритм терапии труднокупирующегося возбуждения и агрессивности (рис. 4) [8].

В руководстве Великобритании нет описания проблемы возбуждения и агрессии у больных шизофренией, и не предлагается никаких способов ее решения.

В руководстве США содержится обзор научных исследований возбуждения и агрессивности у больных шизофренией, в которых указывается, что для терапии могут применяться как АПП, так и АВП. Отмечается, что в любом случае главным средством купирования возбуждения является применение антипсихотиков, особенно клозапина. Допу-

скается назначение других лекарств – вальпроатов, лития, бета-блокаторов, СИОЗС, бензодиазепинов [18]. Однако в американском руководстве не описано последовательности действий врача в подобной клинической ситуации и тем более не предложено ясного алгоритма купирования возбуждения.

Наряду с изложенным, во всех сравниваемых руководящих документах содержатся рекомендации по организации помощи и лечению некоторых более частных клинко-психопатологических проявлений и вариантов течения шизофрении. Например, отдельные разделы в Проекте отечественных рекомендаций посвящены вопросам лечения негативных симптомов, когнитивных нарушений, депрессии у больных шизофренией, кататонической симптоматики, проведения длительной противорецидивной терапии, способов повышения качества жизни больных, а также случаев резистентности к терапии и осложнений психофармакотерапии. Однако ограниченный объем статьи не позволяет в полной мере осветить все нюансы перечисленных частных разделов трех сравниваемых национальных руководств.

Заключение

Сравнение содержания российского, американского и британского руководств по диагностике и лечению шизофрении, в части, касающейся лечения острой психотической симптоматики, показало, что разработанный в Московском научно-

исследовательском институте психиатрии проект Федеральных клинических рекомендаций качественно не уступает аналогичным документам Американской психиатрической ассоциации (APA Guideline) и британского Национального института здоровья и клинических стандартов (NICE Guideline).

Проект отечественных рекомендаций соответствует традиционной для нас схеме изложения руководящего документа и по содержанию рекомендательной части, по нашему мнению, превосходит руководство британского Национального института здоровья и клинических стандартов (NICE Guideline), имея в целом меньший объем и более ясную структуру. По сравнению с руководством Американской психиатрической ассоциации (APA Guideline) представленные в отечественном проекте научные сведения и изложенные рекомендации учитывают данные исследований, которые были выполнены в промежутки времени, прошедший после публикации американского руководства. В проекте Федеральных клинических рекомендаций представлены данные по применению гораздо большего числа антипсихотиков первого поколения и антипсихотиков второго поколения европейского производства, которые широко применяются в отечественной клинической практике.

Предложенные в Проекте рекомендаций принципы и алгоритмы лечения острых симптомов шизофрении отражают современные подходы к психофармакотерапии и, по сравнению с зарубежными руководствами, приближены к реальной клинической практике. В частности, очевидными достоинствами отечественных рекомендаций являются:

- определение подходов и схем терапии в зависимости от клинических вариантов обострения и

осложнений терапии, которое в обобщенном виде представлено в виде схематического алгоритма;

- анализ проблемы купирования возбуждения и обобщение его в виде наглядного схематического алгоритма купирования возбуждения и агрессии у больных шизофренией.

Однако разработка и утверждение собственно клинических рекомендаций не решает всех задач, которые ставит перед собой внедрение стандартов диагностики и лечения. Как нам представляется, дальнейшим этапом достижения основных целей стандартизации – обеспечения неукоснительного следования врачами методам и схемам терапии, которые отражают самые современные достижения науки, объективизации подходов к контролю качества психиатрической помощи, а также соблюдения норм законов – может стать ряд следующих мероприятий:

1. Разработка ведомственных руководящих документов, определяющих правила ведения медицинской документации в плане отражения в ней положений стандартов и Федеральных клинических рекомендаций, а также иных действующих нормативных документов.

2. Внесение изменений в учебные программы и планы дополнительного профессионального образования по специальности «Психиатрия», согласующиеся с требованиями Федеральных клинических рекомендаций.

3. Планирование проведения научных исследований, направленных на проверку эффективности и совершенствование существующих, а также разработку новых схем лечения, которые были бы применимы в реальной практике и могли бы служить материалом для последующих редакций клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. проф. В.Н. Краснова и проф. И.Я. Гуровича. М., 1999. 224 с.
2. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Изд-во «Социально-политическая мысль», 2012. С. 11–60.
3. Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 мая 2012 г. № 566н «Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения». Доступ из сайта Гарант.ру. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70100618/> (дата обращения: 03.01.2015).
4. Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 г. N 1233н «Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии». Доступ из сайта Гарант.ру. URL: <http://iv.garant.ru/SESSION/PDA/linkProxy?subjectId=70338502&linkType=65537> (дата обращения: 03.01.2015).
5. Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1421н «Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара». Доступ из сайта Гарант.ру. URL: <http://iv.garant.ru/SESSION/PDA/linkProxy?subjectId=70327666&linkType=65537> (дата обращения: 03.01.2015).
6. Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 г. N 1400н «Стандарт специализированной медицин-
- ской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе с затяжным течением и преобладанием социально-реабилитационных проблем». Доступ из сайта «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142704/ (дата обращения: 03.01.2015).
7. Приложение к приказу Минздрава России от 20.12.2012 г. N 1109н «Стандарт скорой медицинской помощи при шизофрении, шизотипических и бредовых расстройствах». Доступ из сайта «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145663/ (дата обращения: 03.01.2015).
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении (проект – 07.11.2013). Доступ из сайта Российского Общества Психиатров. URL: http://psychiatr.ru/download/1269_view (дата обращения: 03.01.2015).
9. Dixon L., Perkins D., Calmes C. Guideline watch (september 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American psychiatric association steering committee on practice guidelines, 2009. Доступ из сайта Psychiatryonline. URL: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf (дата обращения: 03.01.2015).
10. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // BMJ. 2000. N 321. P. 1371–1376.
11. Granholm E., McQuaid J.R., McClure F.S., Auslander L.A., Perivoliotis D., Pedrelli P., Patterson T., Jeste D.V. A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 520–529.
12. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L., Dunn G., Lloyd H., Hayhurst K.P.,

- Murray R.M., Markwick A., Lewis S.W. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) // Arch. Gen. Psychiatry. 2006. Vol. 63. P. 1079–1087.
13. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P., Gheorghe M.D., Rybakowski J.K., Galderisi S., Libiger J., Hummer M., Dollfus S., Lopez-Ibor J.J., Hranov L.G., Gaebel W., Peuskens J., Lindefors N., Riecher-Rossler A., Grobbee D.E. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet. 2008. N 371. P. 1085–1097.
14. Kopelowicz A., Zarate R., Gonzalez S.V., Mintz J., Liberman R.P. Disease management in Latinos with schizophrenia: a family assisted, skills training approach // Schizophr. Bull. 2003. Vol. 29. P. 211–227.
15. Liberman J.A. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / J.A. Liberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy et al. // N. Engl. J. Med. 2005. N 353 (12). P. 1209–1223.
16. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Perkins D.O., Hamer R.M., Gu H., Lazarus A., Sweitzer D., Olexy C., Weiden P., Strakowski S.D. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164. P. 1050–1060.
17. Nussbaum A.M., Stroup T.S. Paliperidone for treatment of schizophrenia // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34. P. 419–422.
18. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Second Edition. American psychiatric association steering committee on practice guidelines, 2004. Доступ из сайта Psychiatryonline. URL: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf (дата обращения: 03.01.2015).
19. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178 (NICE Guideline). National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE), 2014. Доступ из сайта Национального института здоровья и клинических стандартов (National Institute for Health & Clinical Excellence). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/cg178-psychosis-and-schizophrenia-in-adults-full-guideline3> (дата обращения: 03.01.2015).
20. Rabiner C.J., Wegner J.T., Kane J.M. Outcome study of first-episode psychosis. I: Relapse rates after 1 year // Am. J. Psychiatry. 1986. Vol. 143. P. 1155–1158.
21. Valencia M., Rascon M.L., Juarez F., Murow E. A psychosocial skills training approach in Mexican out-patients with schizophrenia // Psychol. Med. 2007. Vol. 37. P. 1393–1402.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗДЕЛОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ

Г.П. Костюк, А.М. Резник, А.Н. Ханнанова

В статье проведен сравнительный анализ современных руководств по диагностике и лечению шизофрении в Великобритании, США и проекта российских федеральных клинических рекомендаций. Были сопоставлены как структура документов, так и форма изложения материала, приведенные схемы терапии, приближенность рекомендаций к реальной клинической практике. Было показано, что разработанный проект отечественных клинических рекомендаций по диагностике и

лечению шизофрении качественно не уступает аналогичным документам Американской психиатрической ассоциации и британского Национального института здоровья и клинических стандартов, но не решает всех задач, которые ставит перед собой внедрение стандартов диагностики и лечения.

Ключевые слова: шизофрения, руководства по диагностике и лечению шизофрении, сравнительный анализ.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY SECTIONS OF NATIONAL CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND THERAPY OF SCHIZOPHRENIA

G.P. Kostyuk, A.M. Reznik, A.N. Khannanova

In this paper a comparative analysis of the current guidelines for the diagnosis and treatment of schizophrenia in the UK and the USA with the project Russian clinical guidelines was conducted. The structure of documents, presentation of the material, contained regimens of therapy and proximity recommendations to clinical practice were compared. It was shown that the project of national clinical guidelines for diagnosis

and treatment of schizophrenia is not inferior to similar documents of the National Collaborating Centre for Mental Health or American psychiatric association steering committee on practice guidelines. But this document does not solve all the tasks of standards for diagnosis and treatment.

Key words: schizophrenia, guidelines for the diagnosis and treatment of schizophrenia, comparative analysis.

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: george.kostyuk@gmail.com

Резник Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии Медицинского института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет пищевых производств»

Ханнанова Ангелина Наилевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница»

УДК 616.89–008.441.33(616–092+616–039.3+616.899–056.7)

СЕМЕЙНАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПО НАРКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

А.О. Кибитов

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ

Согласно результатам семейных и близнецовых исследований, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) составляет в целом 40–70% [13, 23, 42], вид ПАВ влияет лишь на вариабельность генетического вклада: кокаин – 72%, алкоголь – 56%, седативные средства – 51%, каннабиноиды – 48%, психостимуляторы – 40% [13]. Генетические исследования болезней зависимости от ПАВ [1, 26, 37, 38] установили их принадлежность к обширному классу болезней с наследственным предрасположением мультифакториального характера и полигенной природы [2]. Для большинства таких заболеваний (бронхиальная астма, сахарный диабет и т.д.) выявлены наследственные формы со специфическим клиническим профилем или фенотипом: совокупностью клинических характеристик, связанных с наследственным фактором и находящихся под генетическим контролем. Обязательный признак наследственных форм – семейная отягощенность: наличие среди кровных родственников больного случаев этого же заболевания, своего рода «генетический груз», клиническое проявление предрасположения.

Наследственные формы болезней предрасположения являются наиболее тяжелыми, быстро прогрессирующими и «злокачественными», требуют ранней дифференцированной диагностики в целях эффективной, специфической и персонифицированной терапии [2].

Для пациентов с наследственными формами болезней предрасположения и высоким генетическим риском их развития имеются существенные ограничения в рамках биопсихосоциальной модели, направленные на сдерживание влияния предрасположенности: диета, образ жизни, климат и экология, выбор профессии и социальная активность в целом. Совокупность этих ограничений позволяет сдерживать или отсрочить манифестацию заболевания и добиться удовлетворительного качества жизни.

Очевидна необходимость подобного подхода к группе специфического генетического риска развития нарколологических заболеваний: детям и подросткам из отягощенных семей. Сдерживание проявлений предрасположенности, давления «генетического груза», например, в виде сознательного самостоятельного избегания употребления ПАВ, может стать оптимальным решением для снижения заболеваемости нарколологическими заболеваниями.

Целью настоящего обзора является анализ генетических, биологических и клинических характеристик семейной отягощенности по нарколологическим заболеваниям для прояснения ее «спектрального» популяционного характера и важнейшей этиопатогенетической роли. Представляется важным обосновать необходимость, возможность и продуктивность корректного количественного анализа семейной отягощенности для выявления элементов клинических фенотипов болезней зависимости от ПАВ, что даст возможность сформулировать на доказательной основе подходы к диагностике их наследственных форм.

Семейная отягощенность как генетический популяционный феномен

Доля взрослого населения, страдающего злоупотреблением или зависимостью от ПАВ значительна: и по данным медицинской статистики, и с учетом латентных случаев – 8–12% [3], по результатам популяционных исследований – не менее 10% для алкоголя и еще около 15% для других ПАВ (кроме табака) [19, 39], то есть в целом не менее 20% – максимальный показатель для заболеваний психической сферы. Доля больных нарколологическими заболеваниями в популяции стабильна [10, 13, 42] и практически не зависит от социально-экономических, культурных и природных факторов, хотя уровень потребления ПАВ поддается значительному социальному регулированию. Болезни зависимости от ПАВ имеют генетическую природу и существуют в популяции перма-

нентно, больные выявляются в каждом новом поколении и «рекрутируются» в первую очередь из семей с наркологической отягощенностью.

Алкоголизм – наиболее изученная форма болезней зависимости от ПАВ в клиническом, биологическом и генетическом аспектах. Популяционная нагрузка семейной отягощенностью по алкоголизму значительна: 10–20% для популяции в целом [42], 50–85% для больных алкоголизмом в США [23] и 60–70% для стационарных больных алкоголизмом и опийной наркоманией в РФ [4], что в десять раз выше, чем для здоровых лиц (7–8%) [29]. Столь мощное «генетическое давление» закономерно приводит к возрастанию уровня генетического риска как вероятности развития наркологических заболеваний, обусловленной только генетическими причинами, для лиц из отягощенных семей.

Предрасположенность носит характер популяционного «спектра» и имеется у всех индивидуумов в разной степени, от минимальной до максимальной, а уровень генетического риска пропорционален степени предрасположенности или тяжести «генетического груза». Генетический риск – врожденная вероятностная характеристика, а его реализация (переход вероятности в факт заболевания) происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как «триггеров» или «модификаторов» риска в рамках мультифакториальной модели этиопатогенеза. Чем выше уровень генетического риска, тем «легче» и быстрее развивается заболевание при минимальном дополнительном воздействии, уровень «биологической» готовности будущего больного столь высок, что заболевание начинает свое развитие в совершенно «безопасных» для других индивидуумов условиях. Напротив, при невысоком уровне генетического риска требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания замедлено, а клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

Многочисленные исследования показали ведущую роль генетических факторов при дополнительной, модифицирующей роли «средовых» влияний [31, 42]: наследуемость алкоголизма близка к верхнему пределу (0,44) при низкой культурной трансмиссии (передаче) [48], конкордантность по алкоголизму составляет 58% для монозиготных и 28% для дизиготных близнецов [42], близкие результаты получены для зависимости от опиатов и кокаина [53]. У родственников первой степени больных с зависимостью от ПАВ (опиаты, кокаин, каннабис, алкоголь) 8-кратно повышен риск этих заболеваний [38], у родственников больных алкоголизмом 2-кратно повышен риск развития зависимости как от алкоголя (28,8% и 14,4% у контроля), так и от любого другого ПАВ – кокаина, марихуаны, опиатов, седативных и стимулирующих препаратов (20,9% и 9,7%) [39]. Очевидно, что все болезни зависимости от ПАВ

представляют собой генетически единое заболевание и наследственные механизмы передачи риска их развития лишены специфичности. Так, у 25–50% больных алкоголизмом и у 34% больных кокаиновой наркоманией имеются родственники первой степени (отец, мать, родные братья или сестры), больные алкоголизмом [46], стационарные больные алкоголизмом и героиновой наркоманией идентичны по показателям семейной отягощенности: 67,1% и 59,1% больных имеют отягощенность (в основном по алкоголизму, лишь у 2% больных опийной наркоманией выявлены случаи наркомании в роду, братья и двоюродные братья), родительский алкоголизм встречается с одинаковой частотой: отец – 46,3% и 44,7%, мать – 4,8% и 7,1% [4].

Важно, что генетические факторы достоверно связаны с болезнями зависимости от ПАВ (алкоголь, героин, кокаин и марихуана) с высоким уровнем специфического риска (55%) и с коэффициентами наследования 62–79% [37], а социальные и средовые факторы имеют отношение лишь к употреблению ПАВ [31] и могут модифицировать уровень риска развития заболевания, но не прогнозировать его развитие. Однако, уровень такой модификации может быть значительным, вплоть до предотвращения развития заболевания, особенно в случае сознательного контроля самого индивидуума.

Семейная отягощенность: возможности оценки и количественного анализа

Семейная отягощенность признана значительным фактором риска развития алкоголизма [15, 17, 20, 43] и наркомании [38, 46, 53]. Однако не всегда отягощенные субъекты становятся больными и не все больные имеют семейную отягощенность [39], что предостерегает от понимания отягощенности как безусловной детерминанты развития заболевания.

Информация о семейной отягощенности часто искажается: анализ невозможен для сирот и воспитанников детских домов, и затруднен в семьях, где наркологические заболевания скрываются и замалчиваются (18% больных алкоголизмом и 4,4% больных опийной наркоманией не имеют сведений о своей семейной отягощенности) [4]. Методы сбора информации (анкетирование, интервью больных и их родственников) не всегда отражают реальное положение дел [41], пациенты предпочитают давать меньше информации о семье, чем здоровые лица [19], они сами и их родственники часто не признают заболевания за картиной бытового пьянства, либо наоборот, преувеличивают степень заболеваемости в семье [41].

Логично полагать, что семейная отягощенность как клиническое проявление предрасположенности также имеет «спектральный характер»: чем больше родственников в роду индивидуума имеют признаки наркологического заболевания, тем выше уровень предрасположенности и выше генетический риск

развития заболевания. У стационарных больных алкоголизмом и опийной наркоманией выявляется от 1 до 5 кровных родственников (n) с наркологическими проблемами: n=1: 41,5% и 35,4%; n=2: 17,7% и 16,3%; n=3: 6,4% и 6,5%; n=4: 1,4% и 0,5%; n=5: 0,2% и 0,5% [4]. Очевидно, что качественной оценки семейной отягощенности по дихотомической схеме (есть или нет) совершенно недостаточно. Подобная оценка не информативна в доказательных исследованиях [7] и плохо поддается анализу, а если за ней скрывается сложный «спектральный» признак с множеством вариантов проявления – семейная отягощенность, то результаты такого анализа будут заведомо ошибочны.

Более адекватно использование количественной характеристики – степени (плотности) отягощенности, которая опирается на анализ количества больных родственников и может объяснить значительную вариабельность связи отягощенности с клинической картиной и тяжестью заболевания [47]. Очевидно, что пациент с одним больным родственником, даже если это отец, отличается, например, от пациента с 4-мя больными в роду, кровными родственниками между собой. Родительский алкоголизм не имеет достоверных подтверждений как фактор клинического утяжеления заболевания и специфических влияний наследования по родительским линиям не обнаружено [8, 10]. Напротив, степень отягощенности как количественная оценка тяжести «генетического груза», является валидным параметром, его высокие значения связаны с высоким риском развития и прогнозируют формирование специфических «наследственных» клинических типов течения заболевания [5, 6, 28, 34].

Оценка степени отягощенности позволяет выявить лиц с наибольшим генетическим риском: показан стремительный рост риска развития алкогольной зависимости от +45% у лиц со средней до +167% у лиц с высокой степенью отягощенности [20]. Удобным, простым и адекватным способом ранжирования индивидуумов является представление о «средней» (1 больной в роду) и «высокой» (2 и более больных в роду) степени отягощенности. Среди больных алкоголизмом средняя и высокая степень отягощенности имеется у 41,5% и 25,7%, среди больных опийной наркоманией – у 35,4% и 23,7% [4]. Известна также балльная шкала степени (плотности) семейной отягощенности: 1 балл на больного родственника первой степени и 0,5 – на больного родственника второй степени, сумму баллов нормируют к общему числу известных родственников [10], однако учет всех родственников обследуемого часто невозможен в клинической и научной практике.

Биологические проявления семейной отягощенности и ее степени

Состояние высокого уровня предрасположенности можно описать как комплекс генетически детерминированных особенностей нейрохимических (пре-

жде всего, дофаминэргических) систем мозга, благодаря которым при употреблении ПАВ зависимость развивается быстро и протекает злокачественно. Семейная отягощенность и ее степень как клинические проявления предрасположенности, имеют свои биологические и патофизиологические корреляты.

Семейная отягощенность влияет на структуру и функции ЦНС: у подростков увеличен гиппокамп [25], снижен кортикальный процессинг, нарушена микроструктура и повышена активность проводящих путей между фронтальной корой и лимбической системой [45]. Сравнительный анализ выявил задержку развития когнитивной сферы (вербальный объем, задачи на внимание, зрительно-пространственные возможности), причем со временем вербальный объем постепенно достигает нормального уровня, а отставание в остальных функциях только нарастает [18] у подростков с высокой, но не со средней (отец – больной алкоголизмом) степенью отягощенности. Аналогично у взрослых мужчин наличие отягощенности высокой степени, но не отца-больного алкоголизмом, существенно изменяет психофизиологические реакции на алкоголь [34].

Семейную отягощенность связывают с выраженным ожиданием («предвкушением») положительного эмоционального эффекта алкоголя [49]. У здоровых мужчин с высокой степенью отягощенности методами нейровизуализации выявлены изменения системы «награды» мозга: врожденные нарушения функции префронтальной коры и вентрального стриатума [27], а также аномально высокая активация прилежащего ядра (n. accumbens) в ситуации предвкушения вознаграждения [11], что связывают с эмоциональным «ожиданием» эффекта ПАВ и высоким уровнем импульсивности. Другие личностные предикторы формирования зависимости – экстраверсия и поиск новизны также значимо связаны с семейной отягощенностью и ее степенью [24]. «Защитное» действие гармоничной семейной среды в период взросления ограничено высокой степенью отягощенности и, в этом случае, не предотвращает развития зависимости [54]: чем выше степень отягощенности, тем выше общий (мультифакториальный), а не только генетический риск. Таким образом, семейная отягощенность и ее степень выступают проявлениями биологического (генетического) фактора этиопатогенеза, влияют на функции ЦНС, психофизиологические показатели, черты личности и социальную сферу индивидуума, увеличивая генетический риск развития наркологических заболеваний.

Доклинические проявления семейной отягощенности

Алкоголь потребляется в популяции в рамках социальной нормы и давление «генетического» груза в виде семейной отягощенности проявляется уже на этапах первых проб и «социального» употребления алкоголя. В широкомасштабном популяционном

исследовании (32 447 чел.) Е.О. Johnson и соавт. [29] выявили популяционный «спектр» отягощенности и его связь с алкогольной зависимостью: степень отягощенности (отношение числа больных алкоголизмом к общему числу взрослых кровных родственников) пропорционально и значимо ($p < 0,001$) различается в ряду «здоровый – злоупотребление алкоголем – зависимость от алкоголя»: [7–13–25%] для мужчин и [8–18–33%] для женщин. Высокая степень отягощенности у взрослых в возрасте до 25 лет связана с ранним возрастом первых проб алкоголя и марихуаны; с повышенным уровнем потребления алкоголя, марихуаны, седативных препаратов и кокаина [16]. Факт наличия семейной отягощенности может рассматриваться как качественный монопризнак. Хотя у здоровых мужчин он не влияет на объемы и частоту употребления алкоголя [21, 44], однако анализ степени отягощенности показывает, что лица с высокой степенью отягощенности потребляют значительно большие объемы алкоголя, чем лица со средней степенью [10], а частота употребления ПАВ пропорциональна степени отягощенности: чем выше степень, тем чаще происходит употребление [35].

Семейная отягощенность у здоровых мужчин проявляется выраженной дисфорией, вне зависимости от употребления алкоголя, и существенным «возбуждением» после его приема [21, 44]. Анализ структуры мотивации употребления алкоголя выявил, что у больных алкоголизмом семейная отягощенность определяет «поднятие настроения» как основную мотивацию употребления алкоголя [52], и не связана с такими мотивациями, как «улучшение коммуникативности, умственной деятельности» или «решение проблем в браке». Возможно, высокий генетический риск формирует некий «особый эффект» ПАВ, как «эмоционального лекарства», который существует еще до развития зависимости и становится важным механизмом ее поддержания. При этом у лиц с низким генетическим риском ПАВ не вызывают такого эффекта. Этим может объясняться появление уже в раннем подростковом возрасте различий в «предвкушении» действия алкоголя [15] и более высокая скорость становления его эйфорического эффекта у лиц с отягощенностью [44]. Через период первых проб алкоголя проходят практически все члены популяции, однако формирование заболевания начинается в этот период только у лиц с высоким генетическим риском, доля которых составляет 10–12% популяции [50].

Клинические проявления семейной отягощенности и ее степени

Имеется множество наблюдений влияния семейной отягощенности на клинику заболевания, не ограниченное только периодом манифестации [48, 51], однако попытки оценить наследуемость отдельных клинических показателей как «монопризнаков» вне концепции клинического фенотипа и без

количественного анализа привели к противоречивым результатам. Например, «раннее начало потребления алкоголя» оценивалось как семейный и наследуемый признак [36], однако, согласно другим данным, семейная отягощенность не влияет на возраст начала потребления алкоголя, который зависит от средовых факторов и не имеет генетического контроля [40]. Удалось показать, что ранний возраст манифестации заболевания наиболее важен и прогнозируется семейной отягощенностью по алкоголизму и ее степени [28], а симптомы утраты контроля и социальные последствия обусловлены влиянием окружающей среды [26], а генетическое влияние на эти проявления заболевания не прослеживается. Ряд исследований расширили данный вывод в отношении как легальных (никотин, кофеин), так и нелегальных ПАВ (опиаты, психостимуляторы, галлюциногены) [31].

Другой сравнительный подход связан с поиском комплекса отличительных черт «наследственного» («семейного» или «биологического») алкоголизма в сравнении с «социальным» или «реактивным» [10]. С. R. Cloninger [17] описывает тип 2 («биологический»): значительная выраженность семейной отягощенности, постоянный активный поиск алкоголя вследствие его выраженного «эйфорического» эффекта, раннее появление невозможности полного воздержания, преобладание антисоциальных черт личности. T. F. Babor [14] выделяет близкий тип В («семейный»), хотя только около половины стационарных больных алкоголизмом этого типа имеют семейную отягощенность [43]: высокий уровень факторов риска детства, явная семейная отягощенность, раннее начало и тяжелое течение, часто полинаркомания в анамнезе, длительная терапевтическая история при более молодом среднем возрасте, выраженная психопатология, высокая терапевтическая резистентность и значительно худший прогноз. Были предложены близкие типологии для зависимости от других ПАВ [12], отмечается, что при накоплении в семье алкогольной наследственности увеличивается риск развития и темп формирования опийной наркомании [51].

Синтез двух подходов привел к появлению описательной характеристики сравнительного характера: «семейная» форма алкоголизма характеризуется более ранним началом, более быстрым и тяжелым течением по сравнению с «несемейной» формой. Под «ранним» началом понимается и раннее знакомство с ПАВ, и раннее начало злоупотребления, и раннее формирование алкогольного абстинентного синдрома (ААС) [30, 44, 48]. В отношении тяжести заболевания также имеется ряд трактовок: от тяжести ААС до социальных, личностных и криминальных последствий [22]. Ряд отечественных авторов [8, 9] делают акцент на ранний возраст начала злоупотребления, ускоренное (высокопрогредиентное) формирование зависимости и низкую стабильность

ремиссий, хотя по другим данным, семейная отягощенность не влияет на длительность и устойчивость ремиссии [32].

В рамках этих представлений клинические характеристики и семейная отягощенность рассматриваются отдельно, как простые монопризнаки, не проводится количественный анализ степени их проявления и взаимосвязи, не делается попыток выявления «референсных» значений клинических характеристик, которые могли бы служить ориентирами для дифференциальной диагностики наследственных форм. В то же время, очевидно, что именно выраженная генетическая предрасположенность у больных с «биологическим» («семейным») типом алкоголизма определяет специфику и отличительные черты клинической картины, в основе которых лежит некий «динамический» признак, связанный с понятием прогрессивности, но не являющийся его аналогом, особенно с учетом первичного психиатрического значения термина. Какие же клинические характеристики болезней зависимости от ПАВ правомерно использовать для выявления наследственных форм?

Траектория развития зависимости от ПАВ как модель клинического фенотипа

Многообразие клинических проявлений и отсутствие валидных критериев клинического фенотипа затрудняет идентификацию больных с наследственной зависимостью от ПАВ [43]. Фенотип в широком смысле, как внешнее проявление генотипа, является совокупностью связанных с наследственностью признаков, проявление которых определяется генетическими причинами. Для клинического фенотипа это

клинические характеристики (параметры) заболевания, диапазоны проявления которых достоверно зависят от семейной отягощенности и ее степени.

С точки зрения генетического контроля развития болезней зависимости от ПАВ, наиболее важен период с момента первых проб ПАВ до появления абстинентного синдрома. Продуктивным подходом может быть рассмотрение развития зависимости в этот период в виде динамического процесса или «траектории» с участием генетических факторов, которые формируют как «ожидание подкрепления», так и сниженную способность самостоятельного отказа от потребления ПАВ [33, 50]. Термин «траектория» как объект количественного анализа динамической модели сложного клинического процесса в системе генетических и клинических «координат», представляется наиболее подходящим, в том числе и для отделения от более сложного и качественного понятия «клинической динамики».

Траектория может быть описана количественно с помощью объективных клинических параметров (возрастных, динамических и категориальных) и диапазонов значений, которые эти параметры могут принимать (минимального, максимального и промежуточного). Если в результате доказательного анализа параметры и диапазоны их значений оказываются достоверно зависимы от семейной отягощенности и ее степени, то их правомерно считать элементами клинического фенотипа. Результаты такого подхода показали его эффективность и позволили выявить элементы клинических фенотипов алкоголизма [5] и опийной наркомании [6] (таблица). Значимые диапазоны значений клинических параметров, максимально зависи-

Элементы клинического фенотипа болезней зависимости от ПАВ

Параметр\единицы измерения	Значимость связи с семейной отягощенностью	Значимые диапазоны значений параметра
Алкоголизм		
Возраст знакомства с алкоголем (полных лет)	Высокая	[До 15] – [от 17]
Возраст начала систематического злоупотребления (полных лет)	Средняя	[До 20] – [20–30] – [от 30]
Возраст появления сформированного ААС (полных лет)	Низкая	[до 24]–[24–36]– [от 36]
Длительность периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления (годы)**	Очень высокая	[до 4] – [4–13]– [от 13]
Общая длительность периода развития ААС с момента знакомства с алкоголем (годы)	Средняя	[до 8] – [8–19]–[от 19]
Длительность терапевтической ремиссии (месяцы)	Средняя	[От 12] –[до 12]
Нормированная терапевтическая резистентность (баллы)	Средняя	[От 7]– Прочие
Ретроспективная самооценка уровня первичной алкогольной эйфории при первых приемах **	Высокая	[Нейтральная]–прочие [Негативная]–прочие
Опийная (героиновая) наркомания		
Возраст знакомства с первичным наркотиком (полных лет)	Средняя	[До 14]– Прочие
Возраст начала систематического злоупотребления основного наркотика (полных лет)	Средняя	[До 16]– Прочие
Возраст появления сформированного ОАС (полных лет)	Средняя	[До 16]– Прочие
Период поиска** (период между знакомством с алкоголем и началом употребления основного наркотика) (годы)	Высокая	[До 1] – Прочие
Нормированная терапевтическая резистентность (баллы)	Средняя, обратная	[До 5] – Прочие

Примечания: ** – параметры и их диапазоны, связанные со степенью семейной отягощенности.

мые от семейной отягощенности и, в особенности, от ее степени, могут служить предварительными «референтными» ориентирами для формулировки строгих критериев диагностики наследственных форм.

У больных алкоголизмом выявлена связь всех возрастных параметров с семейной отягощенностью, наиболее значимые (в порядке убывания значимости) следующие: возраст начала злоупотребления, возраст формирования ААС, возраст знакомства с алкоголем. Среди динамических параметров наиболее чувствительным к влиянию семейной отягощенности оказался параметр «Длительность периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления». Высокая степень отягощенности существенна при формировании ремиссий и негативной реакции на первые приемы алкоголя, что не мешает становлению и развитию зависимости в будущем. Период формирования ААС с момента начала систематического злоупотребления не имеет достоверных признаков зависимости от семейной отягощенности.

У больных опийной наркоманией связь с отягощенностью выявляется для ряда возрастных параме-

тров (возраст знакомства с первичным наркотиком, возраст начала систематического злоупотребления основным наркотиком, возраст появления сформированного опийного абстинентного синдрома – ОАС), а наиболее чувствительным к влиянию отягощенности и ее степени является параметр «период поиска наркотика» (длительность периода между первыми пробами алкоголя и первыми пробами наркотика), который отражает быстроту перехода от социально приемлемого употребления алкоголя к употреблению нелегальных ПАВ.

Таким образом, применение количественных методов оценки семейной отягощенности и траектории развития зависимости от ПАВ, а также анализ связи клинических параметров траектории с семейной отягощенностью и ее степенью на основе доказательного дизайна исследования, дают возможность выявления клинических фенотипов наследственных форм наркологических заболеваний для разработки строгих критериев их дифференцированной диагностики в целях ранней профилактики и эффективной, специфической и персонифицированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. № 3. С. 59–65.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М., 1984. 368 с.
3. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М., 2003. 76 с.
4. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Генетическое единство алкоголизма и опийной наркомании: показатели семейной отягощенности // Вопросы наркологии. 2012. № 4. С. 29–42.
5. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Наследственный алкоголизм: количественная оценка траектории развития // Наркология. 2012. № 11. С. 89–100.
6. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Траектория развития зависимости от героина: роль семейной отягощенности // Наркология. 2013. № 3. С. 38–48.
7. Крупницкий Е.М., Борцов А.В. Парадигма доказательной медицины: принципы проведения клинических исследований в наркологии // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2009. № 1. С. 4–11.
8. Лисковский О.В. Клинико-генетическое исследование больных алкоголизмом: попытка фармакогенетического подхода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тарту, 1981. 21 с.
9. Полтавец В.И. Наследственные и средовые факторы в возникновении алкоголизма: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Днепрпетровск, 1987. 33 с.
10. Alterman A.I. Patterns of familial alcoholism, alcoholism severity, and psychopathology // J. Nerv. Ment. Dis. 1988. Vol. 176. P. 167–175.
11. Andrews M.M., Meda S.A., Thomas A.D., Potenza M.N., Krystal J.H., Worhunsky P., Stevens M.C., O'Malley S., Book G.A., Reynolds B., Pearson G.D. Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. P. 675–683.
12. Basu D., Ball S.A., Feinn R., Gelernter J., Kranzler H.R. Typologies of drug dependence: comparative validity of a multivariate and four univariate models // Drug Alcohol Depend. 2004. Vol. 73. P. 289–300.
13. Bienvenu O.J., Davydow D.S., Kendler K.S. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence // Psychol. Med. 2011. Vol. 41. P. 33–40.
14. Brown J., Babor T.F., Litt M.D., Kranzler H.R. The type A / type B distinction. Subtyping alcoholics according to indicators of vulnerability and severity // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 28. P. 23–33.
15. Brown S.A., Tate S.R., Vik P.W., Haas A.L., Aarons G.A. Modeling of alcohol use mediates the effect of family history of alcoholism on adolescent alcohol expectancies // Exp. Clin. Psychopharmacol. 1999. Vol. 7. P. 20–27.
16. Capone C., Wood M.D. Density of familial alcoholism and its effects on alcohol use and problems in college students // Alcohol Clin. Exp. Res. 2008. Vol. 32, N 8. P. 1451–1458.
17. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism // Adv. Alcohol Subst. Abuse. 1988. Vol. 7, N 3–4. P. 3–16.
18. Corral M., Holguín S.R., Cadaveira F. Neuropsychological characteristics of young children from high-density alcoholism families: a three-year follow-up // J. Stud. Alcohol. 2003. Vol. 64, N 2. P. 195–199.
19. Crum R.M., Harris E.L. Risk of alcoholism and parental history: gender differences and a possible reporting bias // Genet. Epidemiol. 1996. Vol. 13, N 4. P. 329–341.
20. Dawson D.A., Harford T.C., Grant B.F. Family history as a predictor of alcohol dependence // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1992. Vol. 16, N 3. P. 572–575.
21. De Wit H., McCracken S.G. Ethanol self-administration in males with and without an alcoholic first-degree relative // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1990. Vol. 14, N 1. P. 63–70.
22. Feinn R., Gelernter J., Cubells J.F., Farrer L., Kranzler H.R. Sources of unreliability in the diagnosis of substance dependence // J. Stud. Alcohol. Drugs. 2009. Vol. 70, N 3. P. 475–481.
23. Goodwin D.W. Alcoholism and genetics. The sons of the fathers // Arch. Genet. Psychiatry. 1985. Vol. 42. P. 171–174.
24. Gruz A.R., Cloninger C.R., Bucholz K.K., Constantino J.N., Schuckit M.I., Dick D.M., Bierut L.J. Novelty seeking as a moderator of familial risk for alcohol dependence // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2006. Vol. 30, N 7. P. 1176–1183.
25. Hanson K.L., Medina K.L., Nagel B.J., Spadoni A.D., Gorlick A., Tapert S.F. Hippocampal volumes in adolescents with and without a family history of alcoholism // Am. J. Drug. Alcohol Abuse. 2010. Vol. 36, N 3. P. 161–167.
26. Heath A.C., Whitfield J.B., Madden P.A., Bucholz K.K., Dinwiddie S.H., Slutske W.S., Bierut L.J., Statham D.B., Martin N.G. Towards a molecular epidemiology of alcohol dependence: analysing the interplay of genetic and environmental risk factors // Br. J. Psychiatry. 2001. Vol. 40. P. 33–40.
27. Heitzeg M.M., Nigg J.T., Yau W.Y., Zucker R.A., Zubieta J.K. Striatal dysfunction marks preexisting risk and medial prefrontal dysfunction is related to problem drinking in children of alcoholics // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68, N 3. P. 287–295.
28. Hill S.Y., Shen S., Lowers L., Locke J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism // Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 48, N 4. P. 265–275.
29. Johnson E.O., Pickens R.W. Familial transmission of alcoholism among nonalcoholics and mild, severe, and dyssocial subtypes of alcoholism // Alcohol Clin. Exp. Res. 2001. Vol. 25, N 5. P. 661–666.

30. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Crouse-Artus M., Lipschitz D., Krystal J.H., Gelernter J. Genetic and environmental predictors of early alcohol use // *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 61, N 11. P. 1228–1234.
31. Kendler K.S., Karkowski L.M., Neale M.C., Prescott C.A. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57, N 3. P. 261–269.
32. Knop J., Penick E.C., Nickel E.J., Mednick S.A., Jensen P., Manzardo A.M., Gabrielli W.F. Paternal alcoholism predicts the occurrence but not the remission of alcoholic drinking: a 40-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 116, N 5. P. 386–393.
33. Le Foll B., Gallo A., Le Strat Y., Lu L., Gorwood P. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review // *Behav. Pharmacol.* 2009. Vol. 20, N 1. P. 1–17.
34. McCaul M.E., Turkkan J.S., Svikis D.S., Bigelow G.E. Familial density of alcoholism: effects on psychophysiological responses to ethanol // *Alcohol*. 1991. Vol. 8, N 3. P. 219–222.
35. McCaul M.E., Turkkan J.S., Svikis D.S., Bigelow G.E., Cromwell C.C. Alcohol and drug use by college males as a function of family alcoholism history // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1990. Vol. 14, N 3. P. 467–471.
36. McGue M., Iacono W.G., Legrand L.N., Elkins I. Origins and consequences of age at first drink. II. Familial risk and heritability // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2001. Vol. 25, N 8. P. 1166–1173.
37. Merikangas K.R., Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders // *Addict. Behav.* 2000. Vol. 25, N 6. P. 807–820.
38. Merikangas K.R., Stolar M., Stevens D.E., Goulet J., Preisig M.A., Fenton B., Zhang H., O'Malley S.S., Rounsaville B.J. Familial transmission of substance use disorders // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998. Vol. 55, N 11. P. 973–979.
39. Nurnberger J.I. Jr., Wiegand R., Bucholz K., O'Connor S., Meyer E.T., Reich T., Rice J., Schuckit M., King L., Petti T., Bierut L., Hinrichs A.L., Kuperman S., Hesselbrock V., Porjesz B. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61, N 12. P. 1246–1256.
40. Pandina R.J., Johnson V. Familial drinking history as a predictor of alcohol and drug consumption among adolescent children // *J. Stud. Alcohol*. 1989. Vol. 50, N 3. P. 245–253.
41. Rice J.P., Reich T., Bucholz K.K., Neuman R.J., Fishman R., Rochberg N., Hesselbrock V.M., Nurnberger J.I. Jr., Schuckit M.A., Begleiter H. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1995. Vol. 19, N 4. P. 1018–1023.
42. Schuckit M., Li T.K., Cloninger C.R., Deitrich R.A. Genetics of alcoholism // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1985. Vol. 9, N 6. P. 475–492.
43. Schuckit M.A., Tipp J.E., Smith T.L., Shapiro E., Hesselbrock V.M., Bucholz K.K., Reich T., Nurnberger J.I. Jr. An evaluation of type A and B alcoholics // *Addiction*. 1995. Vol. 90, N 9. P. 1189–1203.
44. Schuckit M.A., Smith T.L. Correlates of unpredicted outcomes in sons of alcoholics and controls // *J. Stud. Alcohol*. 2001. Vol. 62, N 4. P. 477–485.
45. Silveri M.M., Rogowska J., McCaffrey A., Yurgelun-Todd D.A. Adolescents at risk for alcohol abuse demonstrate altered frontal lobe activation during stroop performance // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2011. Vol. 35, N 2. P. 218–228.
46. Smith J.W., Frawley P.J. Alcoholism in relatives of primary cocaine-dependent patients // *J. Subst. Abuse Treat.* 1992. Vol. 9, N 2. P. 153–155.
47. Stoltenberg S.F., Mudd S.A., Blow F.C., Hill E.M. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy // *Addiction*. 1998. Vol. 93, N 10. P. 1511–1520.
48. Tambs K., Vaglum P. Alcohol consumption in parents and offspring: a study of the family correlation structure in a general population // *Acta Psychiatr. Scand.* 1990. Vol. 82, N 2. P. 145–151.
49. Van Voorst W.A., Quirk S.W. Are relations between parental history of alcohol problems and changes in drinking moderated by positive expectancies? // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27, N 1. P. 25–30.
50. Warner L.A., White H.R., Johnson V. Alcohol initiation experiences and family history of alcoholism as predictors of problem-drinking trajectories // *J. Stud. Alcohol. Drugs*. 2007. Vol. 68, N 1. P. 56–65.
51. Weiss R.D., Mirin S.M., Griffin M.L., Michael J.L. A comparison of alcoholic and nonalcoholic drug abusers // *J. Stud. Alcohol*. 1988. Vol. 49, N 6. P. 510–515.
52. Worobec T.G., Turner W.M., O'Farrell T.J., Cutter H.S., Bayog R.D., Tsuang M.T. Alcohol use by alcoholics with and without a history of parental alcoholism // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1990. Vol. 14, N 6. P. 887–892.
53. Yates W.R., Cadoret R.J., Troughton E., Stewart M.A. An adoption study of DSM-III-R alcohol and drug dependence severity // *Drug. Alcohol. Depend.* 1996. Vol. 41, N 1. P. 9–15.
54. Zhou Q., King K.M., Chassin L. The roles of familial alcoholism and adolescent family harmony in young adults' substance dependence disorders: mediated and moderated relations // *J. Abnorm. Psychol.* 2006. Vol. 115, N 2. P. 320–331.

СЕМЕЙНАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПО НАРКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

А.О. Кибитов

Аналитический обзор посвящен анализу генетических, биологических и клинических характеристик семейной отягощенности по нарколоическим заболеваниям. Семейная отягощенность и ее количественная оценка – степень отягощенности, выступают проявлениями генетического фактора этиопатогенеза, влияют на функции ЦНС, психофизиологические показатели, черты личности и социальную сферу индивидуума. В результате этих влияний увеличивается генетический риск развития и формируются специфические клинические характеристики течения нарколоических заболеваний. Методы количественной оценки семейной отягощенности адекватно отражают «спектральный» характер предрасположенности, влияние «тяжести генетического груза» на

риск формирования болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и позволяют выявить лиц с наибольшим генетическим риском их развития. Обосновывается необходимость, возможность и продуктивность корректного количественного анализа семейной отягощенности для выявления элементов клинических фенотипов болезней зависимости от ПАВ как клинических параметров их развития, находящихся под генетическим контролем, что даст возможность сформулировать на доказательной основе подходы к диагностике наследственных форм нарколоических заболеваний.

Ключевые слова: наркология, наследственность, генетика, семейная отягощенность, алкогольная зависимость, наркотическая зависимость.

FAMILIAL VULNERABILITY FOR ADDICTIONS: BIOLOGICAL, GENETIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

A.O. Kibitov

This review of literature offers an analysis of genetic, biological and clinical characteristics of familial vulnerability for substance use disorders. Familial vulnerability and the degree of this vulnerability happen to be manifestations of the genetic factor of etiopathogenesis; they affect the CNS function, psychophysiological characteristics, personality traits and social sphere of the person. As a result, genetic risks for substance abuse increase, along with development of specific clinical characteristics of the course of addiction disorders. The methods for quantitative evaluation of familial vulnerability seem to provide an adequate reflection of a 'spectrum'

of predispositions and the effect of 'severity of genetic burden' on the risk for development of substance use disorders and help to identify those with highest genetic risk. The author emphasizes the perspectives of quantitative analysis of familial vulnerability for identifying the elements of clinical phenotypes for substance disorders. This method could provide an evidence-based approach towards diagnosis of hereditary forms of substance use disorders.

Key words: narcology, heredity, genetics, familial vulnerability, alcohol addiction, drug addiction.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ; e-mail: druggen@mail.ru

ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ТИАПРИДА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

А.Б. Шмуклер

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России*

Последние несколько десятилетий ознаменовались появлением значительного количества антипсихотиков нового поколения. Их преимущества и проблемные аспекты применения многократно обсуждались в литературе [15, 16, 28]. Однако до последнего времени не потеряли своей практической значимости и традиционные нейролептики [17]. Среди них особое место занимает тиаприд (тиаприда гидрохлорид).

Препарат относится к производным бензамида (N-[2-(N,N-Диэтиламино) этил]-2-метокси-5-(метилсульфонил) бензамид). Он обнаруживает сродство к D₂- и D₃-рецепторам при его значительно меньшем уровне по отношению к D₁- и D₄-, а также к H₁-, α₁- и α₂-рецепторам [24]. В экспериментах показана вызываемая препаратом блокада постсинаптических дофаминовых рецепторов в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и полосатом теле (*striatum*). В целом, отмечается избирательная блокада D₂- и D₃-рецепторов в лимбической области при невыраженности двигательных и когнитивных побочных эффектов [24].

Зарегистрированными показаниями к применению тиаприда являются психомоторное возбуждение и агрессивные состояния, особенно при хроническом алкоголизме и в пожилом возрасте, хорея, синдром Жилиа де ля Туретта, интенсивный хронический болевой синдром, расстройства поведения с ажитацией и агрессивностью у детей старше 6 лет.

Следует отметить, что число публикаций, посвященных клиническим особенностям применения препарата, за последние годы остается относительно небольшим. Тем не менее, тиаприд продолжает активно использоваться в повседневной клинической практике, что обуславливает необходимость изучения опыта его применения.

В недавней публикации серии клинических наблюдений отмечен положительный эффект в отношении галлюцинаторной симптоматики у больных параноидной шизофренией при присоединении тиаприда к проводимой нейролептической терапии [13].

Тиаприд рекомендуется в качестве препарата первой линии для лечения тиков [22], особенно у детей

[3, 8, 11, 19]. Имеются наблюдения об успешном использовании тиаприда в комплексной терапии дискинезии, вызванной назначением галоперидола [14]. В клинических рекомендациях 2011 года по лечению синдрома Жилиа де ля Туретта среди других нейролептиков (галоперидол, сульпирид, рисперидон, арипипразол) отмечается возможность назначения тиаприда [23]. В работах отечественных авторов также указывается на эффективность применения препарата у больных с синдромом Жилиа де ля Туретта [3, 4, 8].

Препарат с успехом используется для купирования «поведенческих нарушений» у гериатрических пациентов, включая случаи возбуждения, агрессивности, тревоги и нарушений сна [12]. При этом следует обратить внимание на рекомендации по назначению нейролептической терапии у больных пожилого возраста [21]. Необходима количественная оценка тяжести имеющихся нарушений, определение контекста их возникновения, нейропсихологическая диагностика, а также анализ соматического состояния пациента. Выбор препарата должен определяться в связи с его потенциальными побочными эффектами, уровень развития которых должен быть наименьшим (при назначении традиционных нейролептиков у пожилых больных наиболее часто встречаются постуральная гипотензия, гиперседация, экстрапирамидная симптоматика и антихолинергические побочные эффекты, а также ухудшение когнитивных функций). Назначение терапии рекомендуется начинать с небольших доз, используя, в конечном итоге, минимально эффективную дозу. После стабилизации состояния целесообразна попытка уменьшить дозировку или отменить лечение.

Следует отметить, что еще в ранних работах указывалось на преимущество использования тиаприда у пожилых больных. Так, в двойных слепых контролируемых (плацебо и хлорпромазин) исследованиях, выполненных японскими авторами в 80-е годы XX века, показана эффективность тиаприда у больных с органическими психозами, включая случаи инсульта [цит. по 21].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании тиаприда в дозе 100–300 мг в день при купировании возбуждения и агрессивности у больных с легкой/умеренной деменцией препарат показал результаты, не отличающиеся от полученных при назначения 2–6 мг галоперидола в день (в обоих случаях отличия от плацебо были статистически значимыми) [10, 21]. При этом переносимость лечения тиапридом была существенно лучше по сравнению с галоперидолом. В частности, экстрапиримидная симптоматика наблюдалась у 16% больных, принимавших тиаприд, у 17% пациентов, получающих плацебо и у 34% больных, лечившихся галоперидолом ($p=0,008$).

Эти результаты были подтверждены в недавней работе отечественных авторов [6]. В открытое проспективное исследование включались больные с органическим поражением головного мозга (главным образом, вследствие сосудистого поражения и болезни Альцгеймера) и явлениями психической спутанности – всего 69 чел. (большинство в возрасте 75–80 лет). Двадцать пять пациентов получали галоперидол (в дозе 2,5–3 мг в сутки), 31 человек – тиаприд (доза 150–200 мг в сутки) и 13 больных не получали нейролептической терапии (при эпизодах возбуждения назначались небольшие дозы феназепама). Полученные результаты не выявили различий в эффективности используемых препаратов при несколько лучшей переносимости лечения тиапридом; отмечалось статистически значимо более частое развитие гипокинезии в случаях назначения галоперидола ($p<0,01$). Кроме того, в случаях положительного эффекта терапии у больных, получавших тиаприд, отмечались лучшие показатели социального функционирования по сравнению с лечившимися галоперидолом ($p<0,01$).

В наркологии препарат используется для терапии широкого спектра нарушений при алкогольной и наркотической зависимости: абстинентного синдрома, сомато-вегетативных, неврозоподобных, аффективных и поведенческих расстройств, а также генерализованного болевого синдрома [18, 20, 25, 27].

В открытом клиническом исследовании применения комбинации тиаприда с карбамазепином для проведения алкогольной детоксикации в амбулаторных условиях показана эффективность подобной комбинации [26]. Лечение 50 больных проводилось в течение 5–7 дней. Инициальная доза тиаприда составляла в среднем 332,6 мг в день (33 пациента получали 400 мг в день, 7 чел. – 300 мг в день), карбамазепина – 628,5 мг в день (200–800 мг/день, в том числе 31 чел. – 600 мг/день). Доза постепенно уменьшалась и на пятый день была в среднем 326,0 мг/день и 582,0 мг/день соответственно. Терапия осуществлялась не более 7 дней.

Из 50 включенных в исследование пациентов только 1 выбыл вследствие недостаточной мотивации. В остальных случаях авторы отметили эффек-

тивность проводимой терапии – выраженность расстройств на 5-й день лечения по шкале *The Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-A) снизилась в среднем с 18,3 до 14,6 баллов. Давление оставалось стабильным, и ни в одном случае не развился алкогольный делирий. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. Наиболее часто наблюдались гиперсаливация (46%), сухость во рту (26%), ортостатические нарушения (22%), кожный зуд (16%), диарея (16%).

Проведенный в дальнейшем ретроспективный анализ лечения указанной комбинацией препаратов пула из 540 больных с алкогольным абстинентным синдромом подтвердил полученные результаты [27]. Длительность заболевания составляла в среднем 14,6 лет (стандартное отклонение (СО) = 9,7 лет). У 103 больных (19,1%) в анамнезе отмечались алкогольные делирии, у 151 человека (28%) – абстинентные судорожные приступы. Аффективные расстройства наблюдались у 64 больных (11,9%), заболевания печени у 49 (9,1%), полинейропатия – у 41 (7,6%), гипертензия – у 22 (4,1%), тревожные расстройства – у 19 (3,5%), злоупотребление психоактивными препаратами – у 18 (3,3%), шизофрения – у 17 (3,1%), сахарный диабет – у 16 (3,0%).

Назначаемые дозы были несколько выше, чем в приводимом выше исследовании (пациенты получали стационарное лечение в 5 различных больницах): инициальная средняя доза тиаприда составляла 796 мг/день (максимально 2 400 мг), карбамазепина – 543 мг/день (максимально 1 200 мг); на второй день – 1 035 мг и 780 мг соответственно. В дальнейшем дозы препаратов постепенно снижались: на третий день – 968 мг и 601 мг соответственно; на четвертый – 850 мг и 516 мг; на пятый – 705 мг и 425 мг; на шестой – 399 мг и 325 мг соответственно. Терапия продолжалась не более 10 дней.

Досрочно выбыли из программы 153 пациента (28,3%), в том числе 110 человек (20,4%) вследствие недостатка мотивации и 39 человек (7,2%) из-за недостаточной эффективности, а также побочных эффектов терапии, что авторы объясняют высокими дозами используемых препаратов. У 8 больных (1,5%) развился алкогольный делирий (в том числе, в 3 случаях – в первый раз).

Исходный уровень тяжести расстройств по CIWA-A составлял 12,3 баллов (СО=8,3); ко 2 дню терапии данный показатель снизился до 9,8 баллов, а на девятый день – до 2,6 баллов, что позволило авторам рекомендовать данную стратегию для купирования алкогольного абстинентного синдрома.

В работах отечественных исследователей имеются указания на успешное использование тиаприда в комплексной терапии алкогольного делирия [2].

В статье О.И.Сальминой-Хвостовой и Д.В.Зяблицева [9] было осуществлено сравнение тиаприда и альпразолама для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у больных алкоголиз-

мом. Альпразолам получали 30 человек в дозе 1–3 мг в сутки; тиаприд – 34 человека в дозе 400–800 мг в сутки в течение 14 дней. Для оценки тяжести расстройств использовался опросник ГТР-7 (GAD-7): в группе альпразолама через 2 недели лечения выраженность симптоматики ГТР снизилась с 13,1 до 5,2 баллов (на 38,1%), в группе тиаприда – с 14,0 до 4,9 баллов (на 37,9%; $p>0,05$), то есть эффективность терапии ГТР у больных алкоголизмом при назначении тиаприда не отличалась от таковой в случаях лечения эталонным для данной симптоматики препаратом – альпразоламом.

Имеются указания, что тиаприд эффективен при опийном (героиновом) абстинентном синдроме, оказывая седативное, противосудорожное, антипсихоти-

ческое и антиалгическое действие [1]. Данная особенность действия препарата (сочетание седативного и противоболевого эффекта) обуславливает показания для его применения при термических и химических ожогах [7], а также при болевых синдромах другой этиологии, включая онкологические заболевания.

Таким образом, спектр психотропной активности тиаприда, включающий, наряду с антипсихотическим, антидепрессивное, анксиолитическое, снотворное и вегетостабилизирующее действие [5], а также хорошая переносимость препарата с низким уровнем побочных эффектов обуславливает широкие возможности его использования в психиатрии, наркологии, и в определенной степени, в общей медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. (ред.). Наркология: национальное руководство. М., 2008.
2. Завьялова Н.Е., Сальмина-Хвостова О.И. Тиаприд в лечении алкогольного делирия // Российский психиатрический журнал. 2012. № 5. С. 82–87.
3. Зыков В.П. Диагностика и лечение тиков и синдрома Туретта у детей // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 4. С. 333–336.
4. Кабанова С.С. Клинико-энцефалографические критерии эффективности терапии у больных тикозными гиперкинезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 165 с.
5. Кожина Т.А., Яшкина И.В., Гофман А.Г. Купирование алкогольного абстинентного синдрома на современном этапе // Независимый психиатрический журнал. 2012. № 1. С. 13–16.
6. Крулов Л.С., Беленцова Т.М., Беленцова В.С., Горбачев И.В. Динамика уровня функционирования в процессе терапии тиапридом явлений психической спутанности при церебрально-органической патологии в позднем возрасте // Российский психиатрический журнал. 2014. № 3. С. 80–84.
7. Приказ Минздрава России от 21.07.2006 №569 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с термическими и химическими ожогами головы, шеи, туловища, плечевого пояса, верхней конечности, запястья и кисти, области тазобедренного сустава и нижней конечности, голеностопного сустава и стопы, термическими и химическими ожогами верхних дыхательных путей».
8. Пушков В.В., Кравченко И.В. Клиническая динамика и терапия болезни Туретта у детей // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2007. № 3. С. 17–18.
9. Сальмина-Хвостова О.И., Зяблицев Д.В. Тиаприд в лечении генерализованного тревожного расстройства, коморбидного с алкоголизмом // Российский психиатрический журнал. 2014. № 4. С. 53–57.
10. Allain H., Dautzenberg P.H., Maurer K., Schuck S., Bonhomme D., Gérard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment // Psychopharmacology (Berl). 2000. Vol. 148, N 4. P. 361–366.
11. Bachmann C.J., Roessner V., Glaeske G., Hoffmann F. Trends in psychopharmacologic treatment of tic disorders in children and adolescents in Germany // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2014. [Epub ahead of print].
12. Heun R., Rusler M., Allain H. Tiapride in gerontopsychiatry // Eur. Psychiatry. 2001. Vol. 16, Suppl. 1. P. 3s–4s.
13. Karia S., Shah N., De Sousa A., Sonavane S. Tiapride for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia // Indian J. Psychol. Med. 2013. Vol. 35, N 4. P. 397–399.
14. Koch H.J., Szecey A., Vogel M., Fischer-Barnicol D. Successful therapy of tardive dyskinesia in a 71-year-old woman with a combination of tetrabenazine, olanzapine and tiapride // Int. J. Clin. Pract. 2003. Vol. 57, N 2. P. 147–149.
15. Leucht S., Corves C., Arbter D. et al. Second-generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 31–41.
16. Leucht S., Komossa K. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 152–163.
17. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353, N 12. P. 1209–1223.
18. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data // CNS Drugs. 2004. Vol. 18, N 8. P. 485–504.
19. Müller-Vahl K.R. The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome // Nervenarzt. 2007. Vol. 78, N 3. P. 264, 266–268, 270–271.
20. Peters D.H., Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of the alcohol dependence syndrome // Drugs. 1994. Vol. 47, N 6. P. 1010–1032.
21. Robert P.H., Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride // Eur. Psychiatry. 2001. Vol. 16, Suppl. 1. P. 42s–47s.
22. Robertson M.M., Stern J.S. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2000. Vol. 9, Suppl. 1. P. 160–175.
23. Roessner V., Plessen K.J., Rothenberger A. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2011. Vol. 20, N 4. P. 173–196.
24. Scatton B., Cohen C., Perrault G., Oblin A., Claustre Y., Schoemaker H., Sanger D.J., Rouquier L., Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride // Eur. Psychiatry. 2001. Suppl. 1. P. 29s–34s.
25. Shaw G.K., Waller S., Majumdar S.K. et al. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics // Br. J. Psychiatry. 1994. Vol. 165, N 4. P. 515–523.
26. Soyka M., Morhart-Klute V., Horak M. A combination of carbamazepine / tiapride in outpatient alcohol detoxification. Results from an open clinical study // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2002. Vol. 252. P. 197–200.
27. Soyka M., Schmidt P., Franz M. et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride / carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2006. Vol. 256, N 7. P. 395–401.
28. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention past, present, and future // Schizophr. Res. 2010. Vol. 122. P. 1–23.

ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ТИАПРИДА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

А.Б. Шмуклер

В статье осуществлен селективный обзор публикаций, посвященных различным показаниям для применения тиаприда. Обсуждаются возможности его использования при шизофрении, психотических состояниях в пожилом возрасте, алкоголизме и наркоманиях (в частности,

при абстинентном синдроме), тиках, а также для купирования стойкого болевого синдрома.

Ключевые слова: тиаприд, нейролептик, психозы, алкоголизм, тики, болевой синдром.

REVIEW OF THE CURRENT USE OF TIAPRIDE

A.B. Shmukler

The paper presents a selective review of publications on various indications for the use of tiapride. The possibilities of its use in schizophrenia, psychosis in elderly patients, alcoholism and drug addiction (in particular, in

withdrawal syndrome), tics and persistent pain are discussed.

Key words: tiapride, neuroleptic, psychosis, alcoholism, tics, pain syndrome.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: ashmukler@yandex.ru

Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи

Индекс журнала 73358

Адрес редакции:

107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ МЗ РФ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»

Тел. 963-76-63

Журнал зарегистрирован в Государственном Комитете СССР по печати.
Свидетельство № 1582 от 25 февраля 1991 г.

Сдано в набор 27.01.2015. Подписано в печать 04.03.2015. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ 289 от 04.03.2015.

Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М»,
123056, Москва, пер. Красина, 15, стр. 1
Тел. (499) 254-22-81, E-mail: id@medpraktika.ru; <http://www.medpraktika.ru>

Отпечатано в типографии ЗАО «Новые печатные технологии»
Тел.: +7(495)223-92-00
info@web2book.ru, www.web2book.ru.

© «Социальная и клиническая психиатрия»

РОЛЬ ГАЛОПЕРИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С НЕСУИЦИДАЛЬНЫМ АУТОАГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ И ВЫЯВЛЕННЫМ СОСТОЯНИЕМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

И.В. Кравченко

*Межрайонное отделение восстановительного лечения
ГБУЗ поликлиника №38, Санкт-Петербурга*

Одной из актуальных проблем в психиатрии остается рост числа терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией как наиболее распространенной диагностической единицы. В настоящее время, по мнению ряда авторов, от 20% до 60% пациентов, страдающих шизофренией, сохраняют устойчивость к проводимой терапии [1, 2]. При этом накоплен большой исследовательский материал, касающийся факторов и условий, влияющих на формирование состояния резистентности у таких больных. В первую очередь к ним относятся: дебют в раннем возрасте, «стертое» начало, непрерывное течение, доминирование негативной симптоматики в структуре патологического процесса, блеклость аффективного компонента [3]. Особое место среди клинических предикторов терапевтической резистентности занимают психопатоподобные расстройства с аутоагрессивными тенденциями, традиционно рассматриваемые в рамках гебоидных состояний [4, 5]. Однако ни развитие психофармакологии классических нейролептиков, ни появление новых, атипичных нейролептических препаратов не решило в полной мере вопрос преодоления резистентности больных параноидной шизофренией [6–10]. Это предопределяет поиск новых схем использования медикаментозных лекарственных средств для решения данной проблемы.

Цель исследования: провести оценку эффективности галоперидола у больных параноидной шизофренией с несуйцидальным аутоагрессивным поведением (НААП), резистентным к лечению другими нейролептическими препаратами.

Материал и методы исследования

Было проведено открытое исследование 55 больных параноидной шизофренией с НААП, находившихся на принудительном стационарном психиатрическом лечении в Санкт-Петербургской психиатрической больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением. Средний возраст обследоуе-

мых составил $29,1 \pm 2,1$ года. Критериями включения в исследование служило: 1) реализация НААП больными параноидной шизофренией в момент нахождения на стационарном принудительном лечении; 2) установленные случаи резистентности к проводимой ранее терапии нейролептиками. Состояние резистентности определялось как отсутствие уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и/или иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя антипсихотиками различных химических классов (как минимум, один из антипсихотиков должен быть второй генерации) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении, как минимум, 6–8 недель каждым препаратом. Критериями невключения явились аутоагрессивные действия, произведенные в психотическом состоянии, а также аутоагрессивные действия в виде самоудушения как средства получения сексуального удовлетворения (асфиксифилия). Клинико-психопатологической характеристикой обследуемых служили следующие данные. Наследственность больных была психопатологически отягощена. Воспитание протекало в условиях гипоопеки. В структуре преморбиды доминировали эмоционально-неустойчивые и истероидные черты. Инициальный период процессуального заболевания приходился на возраст до 16 лет. Появлению психотической симптоматики предшествовало формирование гебоидного синдрома, включая нарастание негативизма и агрессии в отношении окружающих. Сами приступы чаще всего сопровождалась остро развивающимся синдромом Кандинского-Клерамбо, в структуре которого наблюдались отдельные психические автоматизмы, никогда не доходящие до тотального овладения. Медикаментозные ремиссии носили нестойкий характер. В межприступный период больных отличала склонность к психопатоподобным формам реагирования: высокий уровень подозрительности, враждебности, взрывчатость, повышенная эмоци-

ональная возбудимость с агрессивными тенденциями, гиперсексуальность со стремлением вступать в гомосексуальные связи. Демонстративность проявлений и завышенная самооценка создавали фон для протестных переживаний, формирующих «планируемый» вариант НААП. В этом случае протестные реакции отличались выраженной ситуационной направленностью: на отказ в смене терапии, перевод в другое отделение, лишение запрещенных режимными требованиями предметов и т.д. Аутоагрессивные действия характеризовались тщательным планированием и склонностью к их повторному осуществлению, несмотря на активную медикаментозную терапию. Критического осмысления своего поведения в этом случае не происходило. После купирования наиболее острых психопатологических переживаний, следующих за реализацией аутоагрессивных действий, и исчезновения угрозы жизни и здоровью, исследуемых переводили на пероральный прием следующих нейролептиков: хлопромазин (аминазин), перициазин (неулептил) и кветиапин (оригинальный препарат – сероквель, генерические формы – кетилепт, кветиакс). Средняя суточная доза хлорпромазина составила $560 \pm 6,2$ мг/сут, перициазина – $40,6 \pm 2,2$ мг/сут, кветиапина – $585,5 \pm 5,3$ мг/сут. Перевод на монотерапию галоперидолом производился одномоментно с отменой предыдущей терапии. Средняя суточная доза галоперидола – $24,5 \pm 3,2$ мг/сут. Оценку психического состояния пациента проводили в течение месяца наблюдения на 7, 14 и 28 день исследования путем клинической оценки. Для объективизации полученных данных использовалась психометрическая шкала BPRS. Критерием значимого терапевтического ответа (преодоления резистентности) считалось снижение рейтинга баллов по шкале BPRS более чем на 20%. Такие обследуемые составили группу респондеров (Р). Пациенты, снижение рейтинга баллов которых по шкале BPRS составило менее чем 20%, были отнесены к группе нонреспондеров (НР). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica.

Результаты исследования

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения галоперидола в рамках терапии НААП у резистентных больных параноидной шизофренией. На момент завершения исследования снижение рейтинга у больных по шкале BPRS составило 26%. В группе Р положительный эффект отмечался у 38 больных. У таких больных снижение рейтинга по шкале BPRS составило 37,8%. В группе НР, число которых составило 12 больных, общее снижение рейтинга по шкале BPRS составило лишь 5,6% (рис. 1).

Из них у 9 больных сохранялся устойчивый психопатоподобный рисунок поведения с повторными аутоагрессивными действиями. Еще у трех больных

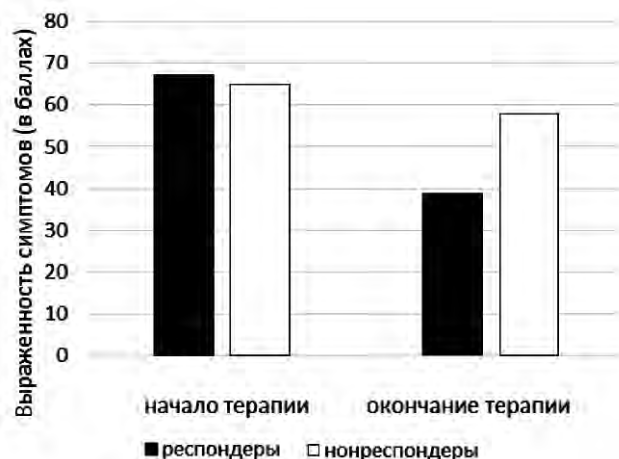


Рис. 1. Сравнительная эффективность терапии по шкале BPRS

наблюдалась экзacerbация параноидной симптоматики. Стоит заметить, что галоперидол оказывал влияние как на позитивную, так и на негативную симптоматику. Среди респондеров на момент окончания исследования снижение позитивных баллов по шкале BPRS составило 54%, снижение негативных баллов – 26% соответственно. Первыми клиническими признаками, получившими обратное развитие в течение первой недели наблюдения, были колебания аффективного фона. Причем, в группе Р этот эффект был статистически более выражен, по сравнению с группой НР (63,1% и 25,0%, при $p \leq 0,01$). К концу второй недели уменьшались проявления открыто демонстрируемой агрессии в адрес окружающих, импульсивности, игнорирование режимных требований – у 56,4% больных группы Р и 21,3% группы НР соответственно. При этом, на момент завершения исследования практически не наблюдалось статистически значимых различий в уменьшении склонности к гомосексуальным контактам и формировании критики к своему поведению – 11,7% и 9,8% соответственно. Подобные результаты тесно коррелировали с данными о редукции ведущих психопатологических симптомов по шкале BPRS (рис. 2 и 3).

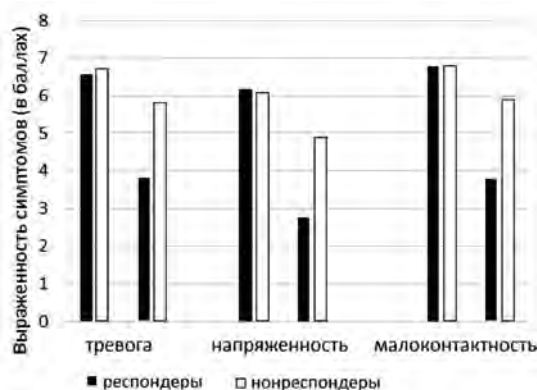


Рис. 2. Динамика наиболее значимых общих психопатологических симптомов по шкале BPRS (7 и 28 дни исследования)

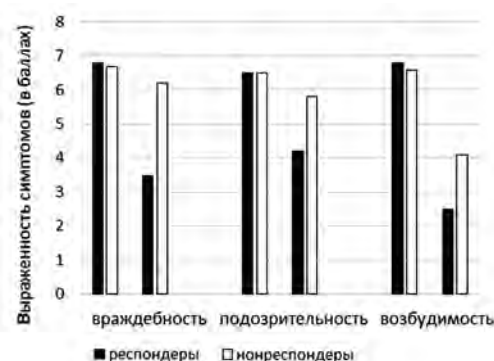


Рис. 3. Динамика наиболее значимых продуктивных симптомов по шкале BPRS (7 и 28 дни исследования)

Выводы

Таким образом, галоперидол является эффективным препаратом в терапии резистентных состояний у больных параноидной шизофренией с несуицидальным аутоагрессивным поведением. Оказывая действие как на продуктивную, так и на негативную симптоматику, препарат наиболее активен в отношении аффективного и поведенческого компонентов психопатоподобного поведения. Низкая эффективность в отношении преодоления анозогнозии предложенной медикаментозной схемы указывает на необходимость интегрированного подхода к решению данной проблемы за счет расширения применения психотерапевтических методик у данной группы лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Бовин Р.Я., Личко А.Е., Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний // Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина, 1975.
2. Барштейн Е.И., Ерышев О.Ф. Об особенностях клиники и течения циркулярной шизофрении и влиянии на нее активной терапии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1966. Т. 75, Вып. 2. С. 256–259.
3. Бовин Р.Я. Некоторые клинические характеристики терапевтической резистентности при шизофрении // 6 Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. М., 1975. Т. 3. С. 165–168.
4. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. СПб.: Изд-во института им. В.М.Бехтерева, 2010.
5. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996.
6. Снежневский А.В. О психофармакологии и психиатрии // Вестник АМН СССР. 1961. Т. 10. С. 82–87.
7. Conley R. et al. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study // J. Clin. Psychopharmacol. 2003. Vol. 23. P. 668–671.
8. Davis J. et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch. Gen Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 553–564.
9. Lewis S.W., Barnes T., Davies L. et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia // Schizophr. Bull. 2006. Vol. 32. P. 715–723.
10. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 152–163.
11. Rathod S., Kingdon D., Weiden P. et al. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant schizophrenia: a review // J. Psychiatr. Pract. 2008. Vol. 14. P. 22–33.

РОЛЬ ГАЛОПЕРИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С НЕСУИЦИДАЛЬНЫМ АУТОАГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ И ВЫЯВЛЕННЫМ СОСТОЯНИЕМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

И.В.Кравченко

В статье приведены результаты исследования эффективности влияния галоперидола на состояние терапевтической резистентности у больных параноидной шизофренией с несуицидальным аутоагрессивным поведением. Всего было обследовано открытым методом 55 больных параноидной шизофренией. Установлена высокая эффективность

галоперидола в отношении аффективного и поведенческого компонентов психопатоподобного поведения у данной группы лиц.

Ключевые слова: галоперидол, терапевтическая резистентность, лечение, несуицидальное аутоагрессивное поведение, параноидная шизофрения.

THE ROLE OF HALOPERIDOL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH NON-SUICIDAL AUTOAGGRESSIVE BEHAVIOURS AND THERAPEUTIC RESISTANCE

I.V. Kravchenko

The author reports the results of investigation on effects of haloperidol in pharmacologically resistant patients with paranoid schizophrenia and non-suicidal autoaggression. Material and method: 55 patients with paranoid schizophrenia investigated by means of an open conversation. The research

shows high efficacy of haloperidol in terms of affective and behavioural components of psychopathic-like behaviours in this patient group.

Key words: haloperidol, therapeutic resistance, treatment, non-suicidal autoaggressive behaviour, paranoid schizophrenia.

Кравченко Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, врач, клинический фармаколог, психиатр-психотерапевт межрайонного отделения восстановительного лечения ГБУЗ поликлиника №38, Санкт-Петербург; e-mail: www.igorkravchenko@mail.ru

ВАЛЕРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА ГУРЬЕВА (1929–2015)



На 86 году жизни, после продолжительной болезни скончалась доктор медицинских наук, профессор В.А.Гурьева – известный ученый, внесшая неоценимый вклад в развитие психиатрии, в том числе подростковой психиатрии и судебно-психиатрической экспертизы несовершеннолетних. 50 лет своей активной творческой деятельности врача-практика, эксперта, научного работника Валерия Александровна посвятила НИИ им. В.П.Сербского. В 1971 году, после защиты докторской диссертации «Психопатии в подростковом и юношеском возрасте (клинико-катамнестическое исследование, судебно-психиатрический аспект)», Валерия Александровна ставит перед руководством Института вопрос о восстановлении научного отделения, профилем которого станет научное исследование несовершеннолетних правонарушителей и производство судебно-психиатрических экспертиз по уголовным делам. Такое отделение существовало и было утрачено в связи с эвакуацией учреждения в годы Великой Отечественной войны. В 60–70-е годы доцент, а в последующем профессор В.А.Гурьева в составе комплексных бригад научных сотрудников неоднократно лично выезжала в детские колонии, специальные школы и детские комнаты милиции для проведения масштабных эпидемиологических научных исследований «трудновоспитуемых», в том числе оказывая на местах консультативную и практическую врачебную помощь. В 1981 году было организовано экс-

пертное отделение для проведения особо сложных случаев экспертизы несовершеннолетних во главе с доктором мед. наук В.А.Гурьевой. Такое отделение было единственным в стране, лишь в последующем было преобразовано в отдел социальных и судебно-психиатрических проблем несовершеннолетних.

Веру Александровну называли классиком российской школы подростковых психиатров, судебных экспертов. Не случаен интерес к ее трудам зарубежных исследователей, монография «Пубертатный криз» была переведена на французский язык и вышла в парижском издательстве. Работы В.А.Гурьевой по психиатрии переходного возраста были и остаются основополагающими.

Трудно переоценить вклад Валерии Александровны в развитие судебно-психиатрической экспертизы несовершеннолетних. Так, например, еще до законодательного применения и регулирования комплексных экспертиз, В.А.Гурьева настаивает на исследовании подростков правонарушителей «комплексно» с участием психолога, а нередко и сексолога.

В.А. Гурьева является автором более ста научных работ по подростковой и юношеской тематике, автором монографий, глав учебников и руководств по судебной психиатрии, методических рекомендаций посвященных клинике, специфике диагностики, организации, законодательству, судебно-психиатрической практике. Уже навсегда в историю отечественной психиатрии вошли монографии В.А.Гурьевой с коллегами: «Юношеские психопатии и алкоголизм» (совместно с В.Я.Гиндикиным), «Личностная патология» (совместно с В.Я.Гиндикиным), «Психопатология подросткового возраста» (В.Я.Семке, В.Я.Гиндикин), «Психология и психопатология аффективных расстройств». «Клиническая и судебная подростковая психиатрия» под редакцией профессора В.А.Гурьевой выдержала несколько переизданий и до сих пор остается настольной книгой специалистов.

Валерия Александровна была замечательным, многосторонне одаренным человеком. Это она организовала в Институте художественную самодеятельность. Валерии Александровне удавалось привлечь к участию в концертах профессоров и даже членов их семей, если они были хорошими исполнителями.

И еще, что ее отличало, это порядочность во всем, порядочность в жизни, во всех поступках.

Светлый образ Валерии Александровны Гурьевой навсегда останется в наших сердцах.