

## **ВЕРБАЛЬНАЯ БЕГЛОСТЬ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ: СТРУКТУРНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ**

**М.В. Алфимова<sup>1</sup>, И.С. Лебедева<sup>1</sup>, А.Н. Томышев<sup>1</sup>, Т.А. Ахадов<sup>2</sup>,  
Н.А. Семенова<sup>2,3</sup>, А.Н. Помыткин<sup>1</sup>, В.Г. Каледа<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *ФГБНУ НЦПЗ, <sup>2</sup> Институт неотложной детской хирургии и травматологии  
Департамента здравоохранения г. Москвы,*  
<sup>3</sup> *Институт химической физики им. Н.Н.Семенова*

Вербальная беглость (ВБ) представляет собой способность быстро извлекать слова из ментального лексикона в соответствии с определенным правилом – принадлежностью к заданной семантической категории (семантическая, или категориальная, ВБ) или начинающихся на определенную букву (фонетическая ВБ). Оба вида ВБ являются многокомпонентными с точки зрения задействованных психических процессов. В первую очередь задачи на ВБ адресованы регуляторно-исполнительным функциям, связанным с лобной корой, поскольку генерация ряда слов требует создания стратегии их поиска в памяти, удержания инструкции, торможения повторений и неподходящих слов, а также переключения между субкатегориями. Кроме того, показатели ВБ отражают структуру и объем ментального лексикона, а также скорость обработки информации. Семантическая беглость в меньшей степени, чем фонетическая, связана с регуляторно-исполнительными процессами и в большей – с семантическими [1, 6, 19].

Нарушения ВБ являются одной из ключевых характеристик когнитивного дефицита при шизофрении. Они ярко выражены уже в момент манифестации психоза, и по ним в существенной степени можно судить об общем уровне когнитивного функционирования пациента [5, 19]. У больных шизофренией нарушены и регуляторная и семантическая составляющие ВБ [3, 20], при этом продуктивность семантической ВБ снижена значительно [19]. Более того, недавно проведенные масштабные исследования продрома шизофрении показали, что оценка семантической беглости является индикатором последующего развития заболевания у лиц из группы высокого клинического риска [9]. Ввиду этого представляет интерес изучение сопряжения нарушений ВБ со структурно-морфологическим субстратом, в первую очередь, серым веществом головного мозга на ранних этапах шизофрении, поскольку оно может

пролить свет на важнейшие патофизиологические процессы, лежащие в основе развития болезни. Наличие структурной патологии головного мозга как до манифестации психоза, так и на начальном этапе заболевания [11, 18] позволяет предположить существование подобных взаимосвязей. На основании данных функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [38] и изучения больных с локальными поражениями мозга [6] можно было бы ожидать корреляций ВБ, в первую очередь, со структурными особенностями левой префронтальной коры. Однако проведенные к настоящему времени работы не выявили подобных закономерностей у больных с первым эпизодом и в продроме заболевания. Корреляции ВБ с параметрами серого вещества были обнаружены в целом ряде областей височных, теменных, прецентральных и поясных отделов правого или левого полушарий [18, 21, 27]. Подобные результаты, возможно, отражают специфику организации церебральных процессов, обеспечивающих выполнение задачи на ВБ пациентами с недавним началом болезненного процесса, и требуют дальнейшего анализа.

Дополнительную информацию о том, какие патофизиологические процессы лежат в основе предиктивной способности семантической ВБ, может дать изучение ее взаимоотношений с функциональными показателями. На уровне нейрофизиологических маркеров когнитивной деятельности таким общепринятым индикатором является волна P300 слуховых связанных с событиями потенциалов [35]. Снижение амплитуды и увеличение латентности P300 неоднократно описаны при шизофрении [4, 29], в том числе у больных с первым эпизодом [32]. Кроме того, показано, что изменения P300 у лиц из группы высокого клинического риска шизофрении, так же, как и снижение семантической ВБ, могут служить индикатором последующей манифестации

психоза [35]. Однако вопрос о связях между ВБ и P300 в начале развития заболевания остается мало исследованным.

Перед настоящей работой были поставлены следующие **задачи**: 1) выявить связи между вербальной беглостью и особенностями серого вещества мозга у больных, находящихся на начальных этапах шизофрении, 2) оценить корреляции вербальной беглости с параметрами волны P300.

### Материал и методы

Исследование осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации). Исследование было одобрено Этическим комитетом НЦПЗ. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

### Объект исследования

В исследование включали больных, страдающих юношеской приступообразной шизофренией (код диагноза F20 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра), с длительностью болезненного процесса не более 5 лет, перенесших первый или повторный психотический приступ. Критериями исключения при отборе испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, возраст младше 16 и старше 28 лет, леворукость.

Больные находились на стационарном или амбулаторном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ и получали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Большинство больных (в т.ч. все, прошедшие МРТ) были обследованы на этапе становления ремиссии или в ремиссии. Психологическое, нейрофизиологическое и МРТ обследования каждого испытуемого проводили в один и тот же день или с интервалом в один день.

Выборка включала 30 больных мужчин (средний возраст  $22,8 \pm 3,3$  года) и 24 психически здоровых мужчины (контроль, средний возраст  $21,9 \pm 2,8$  года; межгрупповые различия по возрасту отсутствовали,  $t=1,06$ ,  $p=0,29$ ). Выраженность позитивных и негативных симптомов по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных составила 14,4 (6,0) и 17,9 (4,6) баллов соответственно; суммарная оценка по шкале PANSS – 66,6 (16,6) баллов. Из этой выборки у 14 больных (средний возраст  $22,4 \pm 3,3$  года) и 17 здоровых (средний возраст  $23,4 \pm 2,6$  года; межгрупповые различия по возрасту отсутствовали,  $t=0,91$ ,  $p=0,37$ ), помимо нейропсихологического и нейрофизиологического обследования, была проведена также структурная МРТ.

**Оценка вербальной беглости.** В выборке, прошедшей МРТ, испытуемым предлагали задачи на семантическую (категории «животные» и «мужские имена») и фонетическую (буквы к, п, р) вербальную беглость. На генерацию слов для каждой категории (буквы) давали 1 минуту. При подсчете результата исключали слова, названные повторно или не соответствующие инструкции. Из названий животных исключали, кроме того, субкатегории, как например слова «рыбы» или «птицы». Показателем ВБ служило суммарное количество верно названных слов обеих категорий (трех букв). Для исследования связи между семантической беглостью и компонентом P300 использовали количество слов, принадлежащих к категории животные.

**Магнитно-резонансная томография.** Подробно процедура обследования и анализа данных МРТ описана нами ранее [2]. Структурная МРТ была реализована на 3T PhillipsAchieva томографе (Голландия). Было проведено изотропное T1-взвешенное сканирование с покрытием всей головы. Использовалась последовательность турбо-полевого эхо: TR 8,2 мс, TE 3,7 мс, угол поворота 8 градусов (средний), поле обзора (FOV) 240 мм, размер вокселя  $0,83 \times 0,83 \times 1,0$  мм. T1 – взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины коры и ее объема.

**Регистрация связанных с событиями потенциалов** проводилась в стандартной слуховой парадигме oddball с вероятностью предъявления целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,2 и нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,8. Стимулы подавали бинаурально, с частотой раз в две секунды, в квазислучайном порядке. Общее число целевых стимулов составляло 30. Межстимульный интервал варьировал в диапазоне 20%. Испытуемые, с закрытыми глазами, должны были нажимать большим пальцем ведущей руки на кнопку в ответ на целевой стимул и игнорировать нецелевой. Перед каждым обследованием проводилась обучающая серия. Компонент P300 выделялся как наибольшая позитивная волна в интервале 280–450 мс. В данной работе анализировали величины амплитуд и латентных периодов волны P300 на целевой стимул в 12 отведениях (F7, F3, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, P3, PZ, P4).

**Статистический анализ** проводили с помощью программы Statistica 10.0 и статистического пакета, встроенного в FreeSurfer. Оценки вербальной беглости и параметры P300 были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для межгрупповых сравнений по оценкам ВБ использовали t-тест Стьюдента; в случае получения значимых различий ( $p < 0,05$  для

всех видов анализа) использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Корреляции между ВБ и анатомическими показателями анализировали отдельно в группах пациентов и здоровых испытуемых методом поверхностно-базированной морфометрии. Для этого рассчитывали общие линейные модели для каждой вершины коры (с использованием статистического пакета, встроенного в FreeSurfer). Корректировку на множественность сравнения осуществляли с помощью кластерной симуляции Монте-Карло с 10 000 перестановками. Кластерный уровень значимости (cluster-wise probability, CWP) устанавливали равным 0,05. Дополнительно, уровень значимости корректировали на количество анализируемых нейрокогнитивных параметров (семантическая и фонетическая ВБ) по методу Бонферрони.

Статистический анализ P300 проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (2 X 12 ANOVA) для повторных измерений. В качестве зависимых переменных в первую модель вводили показатели латентности в 12 отведениях, во вторую – показатели амплитуды. В обоих случаях межгрупповым фактором служил диагноз, внутригрупповым – отведение. Данные проверяли на сферичность и при необходимости проводили коррекцию уровня значимости с помощью поправки Гринхауза-Гайссера ( $p_{GG-corrected}$ ). Для post-hoc сравнений использовали тест Ньюмана-Кеулса.

Оценку связей между семантической ВБ и параметрами P300 осуществляли в два этапа. На первом вычисляли корреляции Пирсона между семантической ВБ и параметрами волны P300. Затем параметры P300, скоррелированные с ВБ на уровне  $p < 0,05$  без коррекции на множественность сравнений, вместе с

общей оценкой PANSS вводили в уравнение множественной линейной регрессии в качестве предикторов ВБ. Использовали обратный пошаговый регрессионный анализ.

## Результаты

Больные и здоровые имели сходные показатели фонетической беглости. По семантической беглости они несколько отставали от здоровых, но различия не достигали статистической значимости (табл. 1). В группе больных количество названных животных отрицательно коррелировало с общей выраженностью симптоматики и оценками позитивных и негативных симптомов (во всех случаях  $p < 0,01$ ).

У больных не выявлено корреляций между показателями семантической и фонетической ВБ и структурной МРТ. В контрольной группе фонетическая ВБ положительно коррелировала с толщиной серого вещества двух кластеров коры в левом полушарии и с объемом серого вещества трех кластеров коры в левом и правом полушариях (табл. 2).

Общий эффект диагноза на параметры волны P300 был значим и для латентности ( $F=7,30$ ,  $p=0,010$ , размер эффекта  $\eta^2=0,15$ ) и для амплитуды ( $F=5,93$ ,  $p=0,019$ ,  $\eta^2=0,12$ ). Унивариантный анализ показал увеличение у больных латентности волны, наиболее выраженное в центральных и теменно-височных регионах обоих полушарий, и снижение ее амплитуды, достигающее порога достоверности в правой гемисфере (табл. 3). Эффект отведения также был значим (для латентности,  $F=2,94$ ,  $p_{GG-corrected}=0,007$ ,  $\eta^2=0,06$ ; для амплитуды,  $F=38,38$ ,  $p_{GG-corrected}=0,000$ ,  $\eta^2=0,48$ ). И у больных, и у здоровых волна была наиболее выражена в отведении Pz. При этом эффект отведения на амплитуду оказался достоверным в

Таблица 1

**Средние значения (стандартные отклонения) показателей вербальной беглости в группах больных шизофренией и здоровых и результаты межгруппового сравнения**

| Проба                                          | Больные     | Здоровые   | Межгрупповые различия |
|------------------------------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Группы МРТ, семантическая ВБ                   | 35,1 (7,8)  | 39,2 (8,4) | $T=1,42$ ; $p=0,17$   |
| Группы МРТ, фонетическая ВБ                    | 42,0 (11,6) | 42,1 (7,2) | $T=0,02$ ; $p=0,99$   |
| Группы P300, семантическая беглость (животные) | 18,3 (5,7)  | 20,8 (5,8) | $T=1,56$ ; $p=0,12$   |

Таблица 2

**Кластеры корреляций между фонетической вербальной беглостью и показателями толщины и объема серого вещества коры в группе здоровых испытуемых**

| Показатель                    | Кластер № | Локализация по атласу R.S.Desikan и соавт. [13]                                                   | CWPa   |
|-------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Левое полушарие, толщина коры | 1         | Ростральная и каудальная часть средней лобной извилины, верхняя лобная извилина                   | 0.0001 |
|                               | 2         | Клин, шпорная борозда                                                                             | 0.0021 |
| Левое полушарие, объем коры   | 3         | Клин, шпорная борозда                                                                             | 0.0006 |
|                               | 4         | Прецентральная и постцентральная извилины                                                         | 0.0193 |
| Правое полушарие, объем коры  | 5         | Каудальная и ростральная часть средней лобной извилины, верхняя лобная и постцентральная извилины | 0.0112 |

Примечания: <sup>a</sup> – приведены значения CWP, полностью скорректированные на множественность сравнений.

**Средние значения (стандартные отклонения) латентности и амплитуды волны P300 в группах больных шизофренией и здоровых**

| Отведение | Латентность P300 |            | Амплитуда P300 |               |
|-----------|------------------|------------|----------------|---------------|
|           | Больные          | Здоровые   | Больные        | Здоровые      |
| F3        | 372 (32)         | 356 (30)   | 5,56 (3,50)    | 7,06 (3,31)   |
| F4        | 370 (32)         | 350 (28)*  | 5,54 (2,89)    | 7,88 (2,98)*  |
| F7        | 365 (38)         | 343 (35)   | 4,25 (2,36)    | 5,63 (3,11)   |
| F8        | 355 (34)         | 337 (29)   | 4,16 (1,75)    | 6,65 (3,19)** |
| C3        | 370 (34)         | 348 (37)*  | 7,06 (2,92)    | 8,12 (3,50)   |
| Cz        | 365 (34)         | 342 (31)*  | 7,83 (2,23)    | 9,42 (4,22)   |
| C4        | 364 (30)         | 340 (26)** | 7,07 (2,06)    | 9,30 (3,26)** |
| T3        | 370 (33)         | 347 (41)*  | 4,82 (1,99)    | 6,07 (2,37)   |
| T4        | 365 (35)         | 343 (33)*  | 2,00 (0,41)    | 2,72 (0,61)*  |
| P3        | 367 (31)         | 342 (34)*  | 7,51 (2,44)    | 8,88 (3,18)   |
| Pz        | 367 (32)         | 337 (24)*  | 8,30 (2,48)    | 10,56 (4,24)* |
| P4        | 364 (31)         | 339 (29)** | 7,50 (2,27)    | 10,17 (4,23)* |

Примечания: \* – достоверность различий между больными и здоровыми на уровне  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ . Поскольку в ANOVA были включены лица только с полными данными, численность группы больных в этом анализе составила 24 человека, здоровых – 20 человек.

обеих группах (больные,  $F=22,48$ ,  $p_{GG-corrected}=0,000$ ,  $\eta^2=0,49$ ; здоровые,  $F=17,30$ ,  $p_{GG-corrected}=0,000$ ,  $\eta^2=0,48$ ), а на латентность ни в одной из них. Согласно критерию Ньюмана-Кеулса, в группе больных отличия амплитуды P300 в Pz от амплитуды волны в других отведениях были значимыми в лобных и височных регионах ( $p < 0,001$ ), а в группе здоровых во всех, за исключением Cz ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ семантической беглости с параметрами P300 в группе контроля выявил ее пограничную положительную связь с амплитудой P300 в левом лобном отведении ( $r=0,44$ ,  $p=0,048$ ). У больных ВБ слабо отрицательно коррелировала с латентностью P300 в отведении F4 ( $r=-0,40$ ,  $p=0,033$ ) и положительно с амплитудой P300 в T3 ( $r=0,39$ ,  $p=0,031$ ), T4 ( $r=0,38$ ,  $p=0,049$ ) и P4 ( $r=0,37$ ,  $p=0,047$ ). Регрессионный анализ показал, что при учете выраженности симптоматики значимыми предикторами семантической вербальной беглости являются показатели латентности P300 в отведении F4 ( $\beta=-0,39$ ,  $t=3,09$ ,  $p=0,005$ ) и амплитуды в T4 ( $\beta=0,52$ ,  $t=4,04$ ,  $p=0,0006$ ).

### Обсуждение

Мы не выявили значимых отличий больных от здоровых ни по семантической, ни по фонетической вербальной беглости, что свидетельствует об относительной сохранности психической деятельности молодых пациентов на этапе ремиссии. Однако общий паттерн результатов, указывающий на некоторое снижение семантической беглости у больных, сходен с литературными данными [19].

У больных показатели вербальной беглости не коррелировали с объемом и толщиной коры, но были связаны с латентностью и амплитудой P300. У здоровых фонетическая беглость коррелировала с объемом и толщиной коры в передних регионах обоих полушарий (верхней и средней лобных, прецентральной извилинах, с распространением на область постцентральной извилины левого полу-

шария) и в каудальных левого (в области клина). Корреляции ВБ с P300 в этой группе были слабыми.

Качественный и количественный анализ обобщенных данных о больных с локальными поражениями мозга [6] и функциональной МРТ здоровых людей [38] указывает на важную роль в выполнении задач на фонетическую и семантическую вербальную беглость передних отделов мозга, с фокусом в нижней и средней лобных извилинах левого полушария. При этом обладая высокой чувствительностью к поражению лобных долей, задачи на беглость характеризуются низкой специфичностью, поскольку вовлекают активацию и других зон мозга, таких как височная кора, передняя поясная кора и предклинье, преимущественно в левом полушарии. Данные о связи между задачами на вербальную беглость и морфометрическими показателями, полученными с помощью структурной МРТ, пока малочисленны и менее однозначны. Так, мета-анализ корреляций ВБ с различными отделами префронтальной коры у здоровых показал близкий к нулевому размер эффекта [40]. В то же время результаты отдельных исследований лиц из общей популяции, как правило, указывают на связь между вербальной беглостью и параметрами серого вещества в области средней и нижней лобных извилин и в височных структурах, с некоторыми плохо воспроизводимыми различиями между коррелятами двух видов беглости [14, 17, 28, 33, 41]. При этом для фонетической беглости нередко выявляется дополнительная связь с верхне-лобными и парацентрными отделами, что объясняют большей нагрузкой фонетической задачи на структуры, имеющие отношение к артикуляции [17, 31, 41]. Полученные нами в группе здоровых данные перекликаются с этими результатами и подтверждают важную роль структурных особенностей префронтальной коры, «отвечающих» за когнитивный контроль, а также сенсорных и моторных областей левого полушария, связанных с артику-

ляцией, в фонетической беглости. Нами в группе здоровых выявлена также корреляция показателя фонетической беглости с вторичной зрительной корой (область клина в левом полушарии). Активацию области клина при выполнении задач на ВБ обычно объясняют тем, что на поздних стадиях генерации слов, когда продуктивность падает, люди могут использовать в качестве стратегии извлечения нужных лексических единиц зрительное воображение [16, 37]. Отметим, что ранее в этой же группе здоровых мужчин мы обнаружили аналогичную корреляцию объема области клина со временем называния цветов в тесте Струпа, то есть в отсутствие необходимости привлекать зрительное воображение [2]. В обоих случаях от структурных особенностей этой области коры зависело быстрое извлечение лексических единиц из памяти. Опосредуют ли эти связи разные для разных задач или один и тот же когнитивный процесс еще предстоит установить.

При изучении корреляций ВБ с показателями объема и толщины коры в когортах больных шизофренией большинство авторов, как и мы, не обнаружили значимых взаимосвязей как в группах с разной длительностью заболевания [7, 14, 21, 26, 39], так и у пациентов с первым эпизодом [21]. В одной из работ при изучении больных широкого возрастного диапазона найдены корреляции семантической беглости с объемом префронтальных отделов [8], а в другой [18] у больных с первым эпизодом – с толщиной коры в левой межтеменной борозде, а также правой фузиформной и прецентральной извилинах; причем толщина коры в прецентральной извилине коррелировала также с фонетической беглостью. Кроме того, D.Geisler и соавт. [15] показали, что структурные аномалии мозга в группе пациентов, характеризующихся преимущественно снижением ВБ, отличаются от таковых в группах с другими ведущими когнитивными нарушениями. Возможно, что отсутствие корреляций морфометрических и ВБ параметров при шизофрении связано с фактом вариабельности процессов патологического характера или/и стратегий компенсации нарушений. В группе молодых людей это, кроме того, может быть следствием неравномерности созревания релевантных зон коры, поскольку показано, что связи между толщиной коры и вербальной беглостью меняются от детского к взрослому возрасту [31]. Не исключено также, что показатели ВБ у больных отражают в существенной мере обратимое функциональное состояние корковых зон и в гораздо меньшей степени – их структурные аномалии. Отметим, что наши пациенты характеризовались снижением объема и толщины коры преимущественно в лобных и височных отделах правого полушария, тогда как в левом полушарии снижение объема отмечалось в медиальной лобной коре [2]. Таким образом, параметры серого вещества в таких ключевых для ВБ зонах как левая префронтальная и височная кора оставались у них сохраненными.

В согласии с данными мета-анализа аномалий P300 у больных с первым эпизодом [32] изученная нами группа пациентов характеризовалась снижением амплитуды и увеличением латентности P300. При этом значительное снижение амплитуды имело место в правом полушарии, хотя общие закономерности топографии P300 у больных сохранялись. Снижению семантической ВБ соответствовало уменьшение амплитуды P300 в отведении T4 и увеличение латентности в отведении F4. Кортикальными проекциями этих отведений являются средневисочная и среднелобная извилины правого полушария соответственно [23]. Подчеркнем, что хотя генераторы P300 широко распространены в мозге, исследования позволяют считать, что компонент P300 в теменных и височных отведениях отражает электрическую активность мозга в окружающей височно-теменной коре каждого полушария (в то время как фронтальный имеет собственный диполь) [25, 30]. Таким образом, выявленные нами корреляции указывают на связь нарушений семантической беглости пациентов с гипофункцией таких релевантных ВБ зон как лобные и височные отделы правого полушария.

Ранее сообщалось как об отсутствии у больных шизофренией корреляций между ВБ и P300 [22], так и о сопряженности между увеличением латентности P300 и снижением ВБ [34]. Связь между генерацией слов и латентностью P300 отмечена также у больных с локальными поражениями фронтальных отделов левого и правого полушарий [24] и у потребителей экстази [12], что, в совокупности с интерпретацией латентности P300 как индикатора скорости обработки стимула и ментальной скорости в целом [30], согласуется с представлениями о вкладе замедления психических процессов в снижение семантической беглости у больных шизофренией [36]. Что касается височных областей, важная роль в процессах извлечения слов из ментального лексикона, особенно при выполнении задач на семантическую беглость, отводится височным регионам левого полушария [17]. Однако у больных шизофренией с первым эпизодом во время генерации слов отмечено снижение латеральной асимметрии активации фронтальных и височных регионов, связанных с речью [10]. Подобное снижение латерализации речевых функций, возможно, лежит в основе выявленных нами связей между ВБ и амплитудой P300 в височных отделах правой гемисферы. На основании представлений о значении волны P300 в разных отведениях [25, 30] можно предположить, что корреляции семантической беглости с параметрами P300 в правом лобном регионе и с амплитудой в правом височном отражают вклад различных когнитивных процессов в снижение ВБ больных: первый связан с ориентировкой внимания и психической скоростью, а второй – с процессами, имеющими отношение к доступу к семантической памяти.

В целом, проведенное исследование показало, что на начальных этапах шизофрении в период становления ремиссии или в состоянии ремиссии имеется лишь незначительное снижение семантической вербальной беглости, которое не обнаруживает связей с объемом и толщиной коры мозга, однако,

ассоциировано с гипофункцией лобных и височных регионов правого полушария.

*Работа выполнена при поддержке грантом Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 15-06-05758а.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Алфимова М.В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 20–25.
- Алфимова М.В., Томышев А.С., Лебедева И.С., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ублинский М.В., Каледа В.Г. Управляющие функции, психическая скорость и толщина коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. 2016. Т. 66. № 4. (в печати).
- Дроздова К.А., Рупчев Г.Е., Семенова Н.Д. Нарушение вербальной беглости у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. № 4. С 9–19.
- Лебедева И.С. Нейрофизиологические маркеры нарушения когнитивных функций при шизофрении // Психиатрия. 2009. № 3. Т39. С. 48–57.
- Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 4. С. 19–23.
- Alvarez J.A., Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review // Neuropsychol. Review. 2006. Vol. 16. P. 17–42.
- Antonova E., Kumari V., Morris R., Halari R., Anilkumar A., Mehrotra R., Sharma T. The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 58. P. 457–467.
- Baaré W.F., Hulshoff Pol H.E., Hijman R., Mali W.P., Viergever M.A., Kahn R.S. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 45. P. 1597–1605.
- Becker H.E., Nieman D.H., Dingemans P.M., van de Fliet J.R., De Haan L., Linszen D.H. Verbal fluency as a possible predictor for psychosis // Eur. Psychiatry. 2010. Vol. 25. P. 105–110.
- Bleich-Cohen M., Hendler T., Kotler M., Strous R.D. Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: an fMRI index of functional asymmetry // Psychiatry Res. 2009. Vol.171. P. 82–93.
- Brent B.K., Thermenos H.W., Keshavan M.S., Seidman L.J. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early onset schizophrenia: a review of structural MRI findings // Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2013. Vol. 22. P. 689–714.
- De Sola S., Tarancón T., Peña-Casanova J., Espadaler J.M., Langohr K., Poudevida S., Farré M., Verdejo-García A., de la Torre R. Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study // Psychopharmacology. 2008. Vol. 200. P. 425–437.
- Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D., Buckner R.L., Dale A.M., Maguire R.P., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest // Neuroimage. 2006. Vol. 31. P. 968–980.
- Ehrlich S., Brauns S., Yendiki A., Ho B.C., Calhoun V., Schulz S.C., Gollub R.L., Sponheim S.R. Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls // Schizophr. Bull. 2012. Vol. 38. P. 1050–1062.
- Geisler D., Walton E., Naylor M., Roessner V., Lim K.O., Charles Schulz S., Gollub R.L., Calhoun V.D., Sponheim S.R., Ehrlich S. Brain structure and function correlates of cognitive subtypes in schizophrenia // Psychiatry Res. 2015. pii: S0925-4927(15)30060-3. doi:10.1016/j.psychres.2015.08.008
- Golestanirad L., Das S., Schweizer T.A., Graham S.J. A preliminary fMRI study of a novel self-paced written fluency task: observation of left-hemispheric activation, and increased frontal activation in late vs. early task phases // Front. Hum. Neurosci. 2015. Vol.9:113. doi: 10.3389/fnhum.2015.00113
- Grogan A., Green D.W., Ali N., Crinion J.T., Price C.J. Structural Correlates of Semantic and Phonemic Fluency Ability in First and Second Languages // Cerebral Cortex. 2009. Vol. 19. P. 2690–2698.
- Hatton S.N., Lagopoulos J., Hermens D.F., Scott E., Hickie I.B., Bennett M.R. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits // Int. J. Bipolar. Disord. 2013. Vol.1: 3. doi: 10.1186/2194-7511-1-3
- Henry J.D., Crawford J.R. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits // Cogn. Neuropsychiatry. 2005. Vol.10. P.1–33.
- Juhász B.J., Chambers D., Shesler L.W., Haber A., Kurtz M.M. Evaluating lexical characteristics of verbal fluency output in schizophrenia // Psychiatry Res. 2012. Vol. 200. P.177–183.
- Jung W.H., Jang J.H., Shin N.Y., Kim S.N., Choi C.H., An S.K., Kwon J.S. Regional brain atrophy and functional disconnection in Broca's area in individuals at ultra-high risk for psychosis and schizophrenia // PLoS One. 2012. Vol. 7: e51975. doi: 10.1371/journal.pone.0051975
- Kim M.S., Kang S.S., Youn T., Kang D.H., Kim J.J., Kwon J.S. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder // Psychiatry Res. 2003. Vol. 123. P. 109–123.
- Koessler L., Maillard L., Benhadid A., Vignal J.P., Felblinger J., Vespignani H., Braun M. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10–10 system // NeuroImage. 2009. Vol. 46. P. 64–72.
- Lai C.L., Lin R.T., Liou L.M., Yang Y.H., Liu C.K. The role of cognitive event-related potentials in executive dysfunction // Kaohsiung J. Med. Sci. 2013. Vol. 29. P. 680–686.
- Li Y., Hu Y., Liu T., Wu D. Dipole source analysis of auditory P300 response in depressive and anxiety disorders // Cogn. Neurodin. 2011. Vol. 5. P. 221–229.
- Liao J., Yan H., Liu Q., Yan J., Zhang L., Jiang S., Zhang X., Dong Z., Yang W., Cai L., Guo H., Wang Y., Li Z., Tian L., Zhang D., Wang F. Reduced paralimbic system gray matter volume in schizophrenia: Correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive function // J. Psychiatr. Res. 2015. Vol. 65. P. 80–86.
- Meijer J.H., Schmitz N., Nieman D.H., Becker H.E., van Amelsvoort T.A., Dingemans P.M., Linszen D.H., de Haan L. Semantic fluency deficits and reduced grey matter before transition to psychosis: a voxel wise correlational analysis // Psychiatry Res. 2011. Vol.194. P.1–6.
- Newman L.M., Trivedi M.A., Bendlin B.B., Ries M.L., Johnson S.C. The Relationship Between Gray Matter Morphometry and Neuropsychological Performance in a Large Sample of Cognitively Healthy Adults // Brain Imaging Behavior. 2007. Vol.1. P. 3–10.
- Onitsuka T., Oribe N., Nakamura I., Kanba S. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia // Psychiatry Clin. Neurosci. 2013. Vol. 67. P. 461–470.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118. P. 2128–2148.
- Porter J.N., Collins P.F., Muetzel R.L., Lim K.O., Luciana M. Associations between cortical thickness and verbal fluency in childhood, adolescence, and young adulthood // Neuroimage. 2011. Vol. 55. P. 1865–1877.
- Qiu Y.Q., Tang Y.X., Chan R.C., Sun X.Y., He J. P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: a meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9: e97794. doi: 10.1371/journal.pone.0097794
- Roehrich-Gascon D., Small S.L., Tremblay P. Structural correlates of spoken language abilities: A surface-based region-of interest morphometry study // Brain Lang. 2015. Vol. 149. P. 46–54.
- Souza V.B., Muir W.J., Walker M.T., Glabus M.F., Roxborough H.M., Sharp C.W., Dunan J.R., Blackwood D.H. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder // Biol. Psychiatry. 1995. Vol. 37. P. 300–310.
- Turetsky B.I., Dress E.M., Braff D.L., Calkins M.E., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Lazzaroni L.C., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Sprock J., Stone W.S., Sugar C.A., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Light G. The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in COGS-2 // Schizophr. Res. 2015. Vol.163. P. 53–62.
- Vinogradov S., Kirkland J., Poole J.H., Drexler M., Ober B.A., Shenaut G.K. Both processing speed and semantic memory organization predict verbal fluency in schizophrenia // Schizophr. Res. 2003. Vol. 59. P. 269–275.

37. Vitali P., Abutalebi J., Tettamanti M., Rowe J., Scifo P., Fazio F., Cappa S.F., Perani D. Generating animal and tool names: An fMRI study of effective connectivity // *Brain Lang.* 2005. Vol. 93. P. 32–45.
38. Wagner S., Sebastian A., Lieb K., Tüscher O., Tadić A. A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects // *BMC Neurosci.* 2014. Vol. 15:19. doi: 10.1186/1471-2202-15-19
39. Yeo R.A., Martinez D., Pommy J., Ehrlich S., Schulz S.C., Ho B.C., Bustillo J.R., Calhoun V.D. The impact of parent socio-economic status on executive functioning and cortical morphology in individuals with schizophrenia and healthy controls // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 1257–1265.
40. Yuan P., Raz N. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. Vol. 42. P. 180–192.
41. Zhang H., Sachdev P.S., Wen W., Kochan N.A., Crawford J.D., Brodaty H., Slavin M.J., Reppermund S., Kang K., Trollor J.N. Grey Matter Correlates of Three Language Tests in Non-demented Older Adults // *PLoS One.* 2013. Vol. 8: e80215. doi: 10.1371/journal.pone.0080215

## ВЕРБАЛЬНАЯ БЕГЛОСТЬ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ: СТРУКТУРНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

**М.В. Алфимова, И.С. Лебедева, А.Н. Томышев, Т.А. Ахадов,  
Н.А. Семенова, А.Н. Помыткин, В.Г. Калед**

Целью данной работы явилось изучение у мужчин, находящихся на ранних этапах развития шизофрении, корреляций вербальной беглости со структурными и функциональными характеристиками мозга: объемом и толщиной серого вещества и параметрами волны P300 слуховых связанных с событиями потенциалов. 30 больных и 24 здоровых молодых мужчины участвовали в нейропсихологическом и нейрофизиологическом обследовании; 14 пациентов и 17 здоровых из этой выборки прошли также обследование методом структурной магнитно-резонансной томографии. У больных выявлено незначи-

тельное снижение семантической вербальной беглости, которое не коррелировало с объемом и толщиной серого вещества, но было связано с увеличением латентности P300 в правом лобном отведении и снижением амплитуды в правом височном. Полученные результаты позволяют предположить, что на начальных этапах шизофрении снижение семантической вербальной беглости сопряжено с гиподисфункцией лобных и височных регионов правого полушария.

**Ключевые слова:** фонетическая беглость, семантическая беглость, шизофрения, P300, поверхностно-базированная морфометрия.

## VERBAL FLUENCY AT INITIAL STAGES OF SCHIZOPHRENIA: STRUCTURAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CORRELATIONS

**M.V. Alfimova, I.S. Lebedeva, A.N. Tomyshev, T.A. Akhadov, N.A. Semyonova, A.N. Pomytkin, V.G. Kaleda**

Goal: Exploring correlations between verbal fluency and structural and functional brain characteristics like grey matter volume and thickness and parameters of auditory P300 event-related potentials in male patients at initial stages of schizophrenia. Material and methods: 30 patients and 24 healthy controls underwent neuropsychological and neurophysiological investigation; 14 patients and 17 controls also had a structural MRI-investigation. The patients demonstrated slightly reduced semantic verbal fluency that showed

no correlation with grey matter volume and thickness but had an association with increased P300 latency in the right frontal site and lower amplitude in the right temporal one. The data obtained suggest an association between reduced semantic verbal fluency at initial stages of schizophrenia with decreased function of frontal and temporal areas of the right hemisphere.

**Key words:** phonetic fluency, semantic fluency, schizophrenia, P300, surface-based morphometry

---

**Алфимова Маргарита Валентиновна** – доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: m.alfimova@gmail.com

**Лебедева Ирина Сергеевна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: lebedeva-i@yandex.ru

**Томышев Александр Николаевич** – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: alexander.tomyshev@gmail.com

**Ахадов Толибджон Абдуллаевич** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: akhadov@mail.ru

**Семенова Наталия Александровна** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: nmr-semen@mail.ru

**Помыткин Артём Николаевич** – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ.

**Калед Василий Глебович** – заместитель директора по инновациям ФГБНУ; e-mail: kaleda-vg@ya.ru

## ПРОЛАКТИН КАК БИОМАРКЕР СОСТОЯНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

В последние годы биомаркеры становятся объектом все возрастающего внимания во всех медицинских специальностях, но именно в области психиатрии они могут занять особое место. Это связано с тем, что до настоящего времени, несмотря на десятилетия интенсивных исследований, биологические аспекты психических заболеваний, в частности шизофрении, остаются дискуссионными, неоднозначными и весьма актуальными в связи с отсутствием единых взглядов на этиопатогенетические проблемы и поиском путей оценки прогноза и эффективности терапии [6, 20, 32].

Вместе с тем, к настоящему времени установлено, что развитие клинко-психопатологической симптоматики (включающей позитивную и негативную), а также нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией связаны, в основном, с нарушениями функционирования дофаминергической и серотонинергической медиаторных систем [7, 12, 16]. Исходя из этого, применяемая антипсихотическая терапия направлена на восстановление баланса указанных систем. Также известно, что регуляция в эндокринной системе, а именно, регуляция секреции тропных гормонов, в частности, пролактина находится под моноаминергическим контролем [2, 4].

В этом контексте, повышенный интерес к пациентам с первым психотическим эпизодом (ППЭ) является оправданным по меньшей мере по двум причинам. С одной стороны, ППЭ является единственной «моделью», дающей возможность исследовать взаимодействие между состоянием эндокринной системы (гормональными параметрами), состоянием биохимических процессов и психическими расстройствами (шизофренией) [1, 3, 5, 23]. С другой стороны, исследование больных с ППЭ позволяет оценить влияние «первичной» инвазии антипсихотиков на состояние моноаминергических систем, которое не должно искажаться эффектом предшествующей терапии, множе-

ством обострений и хроническим течением заболевания.

Анализ публикаций по изучению особенностей секреции пролактина у больных с ППЭ (без терапии и в ее процессе) выявил наличие незначительного числа исследований этой проблемы. Так, до настоящего времени нет единого мнения и убедительных доказательств того, что исходные уровни пролактина аномальны как у пациентов с шизофренией, ранее не получавших психофармакотерапию, так и у больных с ППЭ. По данным J.Aston и соавт. [9], более чем у 20% больных с ППЭ, ранее не получавших ПФТ, выявляется наличие гиперпролактинемии. Напротив, в ряде работ [8, 22, 29, 32] показано, что уровни пролактина у обследованных пациентов находятся в нормативных пределах. Вместе с тем, уместно обратить внимание на широкий (различающийся на порядок) диапазон нормативных значений пролактина (женщины – 70–700 мМЕ/л, мужчины – 50–500 мМЕ/л). Таким образом, градация на «низкие» или «высокие» уровни пролактина в рамках референтных значений достаточно условна и, на наш взгляд, более продуктивным подходом к решению этого вопроса является поиск корреляционных взаимосвязей между уровнями пролактина и клиническими показателями. Примерами таких подходов являются попытки сопоставления уровней пролактина с подтипами шизофрении [31], поиска корреляций между уровнями пролактина и различными психопатологическими синдромами (например, наличием галлюцинаций), исходами шизофрении, повышенным риском последующих обострений у пациентов с шизофренией и др. [8, 22, 32]. Более согласованное мнение исследователей в отношении влияния антипсихотиков на уровень пролактина у больных с ППЭ, а именно, его повышение обнаружено в большинстве публикаций [1, 11, 17, 18, 25].

Мы предполагаем, что снижение секреции пролактина у больных с ППЭ обусловлено наличием дисба-

ланса между дофамином и серотонином в тубероинфундибулярной области ЦНС, а повышение секреции гормона в процессе терапии антипсихотиками свидетельствует о снижении активности дофаминергической нейротрансмиссии. Таким образом, пролактин может в определенной степени являться биомаркером состояния моноаминергических систем у больных с ППЭ.

**Цель исследования:** изучение особенностей секреции пролактина у больных с ППЭ в зависимости от тяжести психических расстройств, гендерного фактора и влияния антипсихотической терапии с позиций состояния нейромедиаторных систем.

### Материал и методы

В работе использованы материалы обследования 58 пациентов с первым психотическим эпизодом (29 муж. и 29 жен.) в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст –  $27,2 \pm 4,5$  лет), впервые обратившихся в отделения МНИИП – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России и ранее не получавших психофармакотерапию. У всех больных были диагностированы заболевания шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10 (F20.0; F20.3). Длительность заболевания в среднем равнялась 1,5 годам. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 18 до 55 лет; 2) первый психотический эпизод – баллы по шкале PANSS > 60; 3) верифицированный диагноз шизофрении в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10); 4) отсутствие органической патологии ЦНС; 5) отсутствие эндокринных, соматических и гинекологических заболеваний; 6) отсутствие беременности и лактации; 7) отсутствие предшествующей ПФТ; 8) информированное согласие пациента на участие в исследовании. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла  $16,3 \pm 3,5$  мг). Группа обследованных больных была разделена на две подгруппы в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики. 1 подгруппу (37 чел.: 19 муж. и 18 жен.) составили больные с выраженной психопатологической симптоматикой – более 80 баллов по шкале PANSS (в среднем –  $94,0 \pm 8,2$  балла). У 21 пациента: 10 мужчин и 11 женщин (2 подгруппа) имели место нерезко выраженные психопатологические нарушения – 68–79 баллов (в среднем –  $76,9 \pm 6,05$  балла). В качестве контрольной группы обследовано 34 психически и соматически здоровых испытуемых (14 жен. и 20 муж.), средний возраст составил  $26,8 \pm 4,5$  лет. Группы и подгруппы больных были сопоставимы по основным демографическим показателям.

Исследование уровней пролактина у пациентов проводилось динамически на определенных этапах терапевтического процесса: фон (1 этап) – до назначения ПФТ, 2 этап – 3–4 неделя терапии и 3 этап – 6–8 неделя терапии.

Сравнительный анализ средних значений уровня пролактина проводился как между группами больных (больные с ППЭ и контролем), так и внутри основной группы с учетом гендерного фактора и тяжести психического состояния.

В исследовании применялись: клинико-психопатологический, биохимический и статистический методы исследования.

Оценка психического состояния по валидизированной русскоязычной версии шкалы позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) проводилась при поступлении больных с целью определения тяжести психопатологических расстройств [3].

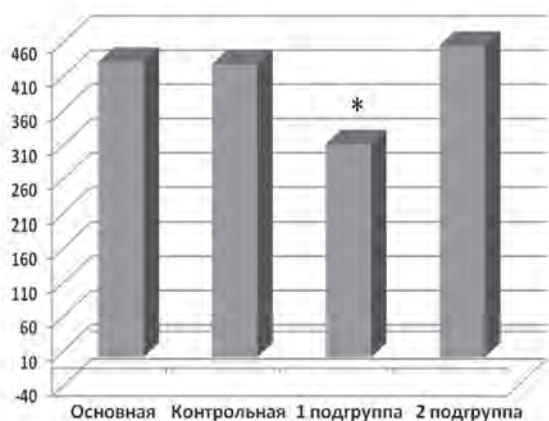
Определение содержания пролактина проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио» (нормативные значения пролактина: женщины – 70–700 мМЕ/л; мужчины – 50–500 мМЕ/л).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (M) и ошибки средней ( $\pm SE$ ). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

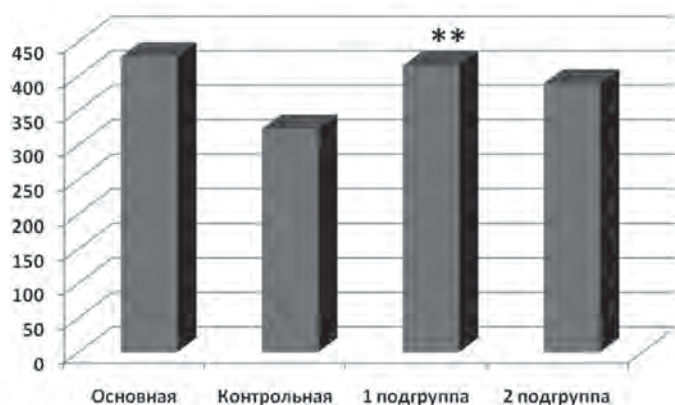
### Результаты и обсуждение

Основные результаты исследования уровней пролактина приведены на рис. 1–3.

Анализ уровней пролактина в сыворотке крови в целом по группам показал, что у женщин с ППЭ отмечалось незначительное превышение его содержания (в среднем на 18%) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,4$ ). В группе мужчин с ППЭ среднее значение показателя пролактина было значимо ( $p = 0,04$ ) выше (на 33%) по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Средний уровень пролактина у женщин был выше, чем у мужчин, однако различия не были статистически значимыми. Все показатели пролактина находились в нормативном диапазоне, что согласуется с данными [31]. Проведение сравнительного анализа средних показателей пролактина с учетом тяжести психических расстройств показало, что у больных женского пола с более выраженными психопатологическими проявлениями они были самыми низкими ( $371,2 \pm 12,1$  мМЕ/л) и значимо ( $p = 0,02$ ) отличались от пациентов с меньшими значениями по PANSS ( $516,7 \pm 15,8$  мМЕ/л). В



Женщины



Мужчины

Рис. 1. Средние показатели пролактина (мМЕ/л) у пациентов с ППЭ в зависимости от тяжести симптоматики в сравнении с контрольной группой

Примечания: \* –  $p=0,02$ ; \*\* –  $p>0,01$ .

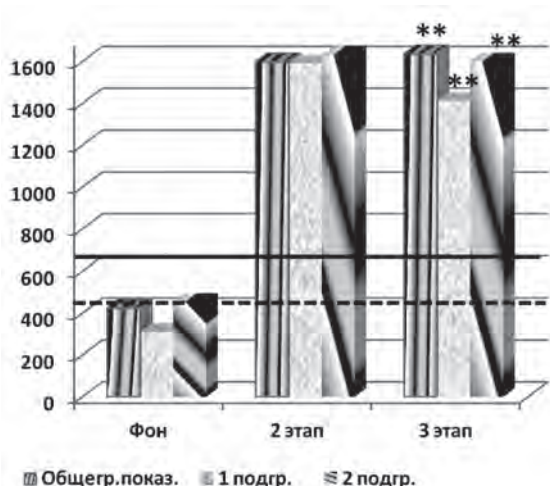


Рис. 2. Динамика средних показателей пролактина в процессе терапии оланзапином у женщин с ППЭ в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики (мМЕ/л)

Примечания:

\* –  $p>0,01$  – значение внутригрупповых сравнений между фоном и 2 этапом терапии (критерий Вилкоксона)

\*\* –  $p>0,01$  – значение внутригрупповых сравнений между фоном и 3 этапом терапии (критерий Вилкоксона)

— — — — — норма (700 мМЕ/л)

----- – контроль (427 мМЕ/л).

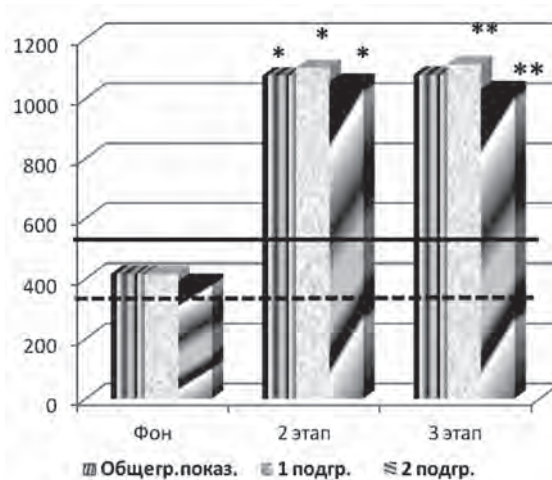


Рис. 3. Динамика средних показателей пролактина в процессе терапии оланзапином у мужчин с ППЭ в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики (мМЕ/л)

Примечания:

\* –  $p>0,01$  – значение внутригрупповых сравнений между фоном и 2 этапом терапии (критерий Вилкоксона)

\*\* –  $p>0,01$  – значение внутригрупповых сравнений между фоном и 3 этапом терапии (критерий Вилкоксона)

— — — — — норма

----- – контроль.

группе мужчин (рис. 1) в отличие от женщин средние значения уровня пролактина оказались самыми высокими в 1 подгруппе, однако достоверно отличались только от показателей контрольной группы ( $460,7 \pm 16,8$  мМЛ/л;  $322,5 \pm 9,8$  мМЛ/л;  $p=0,03$  соответственно).

Следует отметить, что в целом уровень гормона у исследованных пациентов и здоровых испытуемых находился в нормативных пределах. Исключение составили 1 женщина и 4 мужчин, у которых наблюдалось превышение верхних границ референтных значений.

Корреляционный анализ по Спирману продемонстрировал значимую отрицательную связь между

уровнем пролактина у женщин и у мужчин с ППЭ и клиническими показателями по PANSS ( $r=-0,8$  при  $p=0,02$  и  $r=-0,4$  при  $p<0,05$ , соответственно). Полученные данные позволяют предполагать, что усиление тяжести психического состояния сопровождается снижением показателей пролактина независимо от гендерного фактора.

В процессе терапии оланзапином отмечалось значимое ( $p<0,01$ ) повышение средних значений уровня пролактина к 3–4 неделе терапии у мужчин и женщин независимо от степени тяжести психопатологических проявлений до терапии (рис. 2, 3). Средние показатели гормона не претерпевали значительных

изменений к 6–8 неделе лечения и значимо ( $p < 0,01$ ) превышали нормативные показатели: (Ж: 2 эт. –  $1598,4 \pm 195,3$  мМЕ/л; 3 эт. –  $1636 \pm 102,4$  мМЕ/л; М: 2 эт. –  $1076,3 \pm 435,3$  мМЕ/л; 3 эт. –  $1079,1 \pm 430$  мМЕ/л).

Полученные данные позволили нам предпринять попытку анализа функционирования системы гипофиз-гипоталамус, то есть объяснения имеющегося гормонального дисбаланса, касающегося изменений секреции пролактина у больных с ППЭ с учетом состояния моноаминергических медиаторных систем.

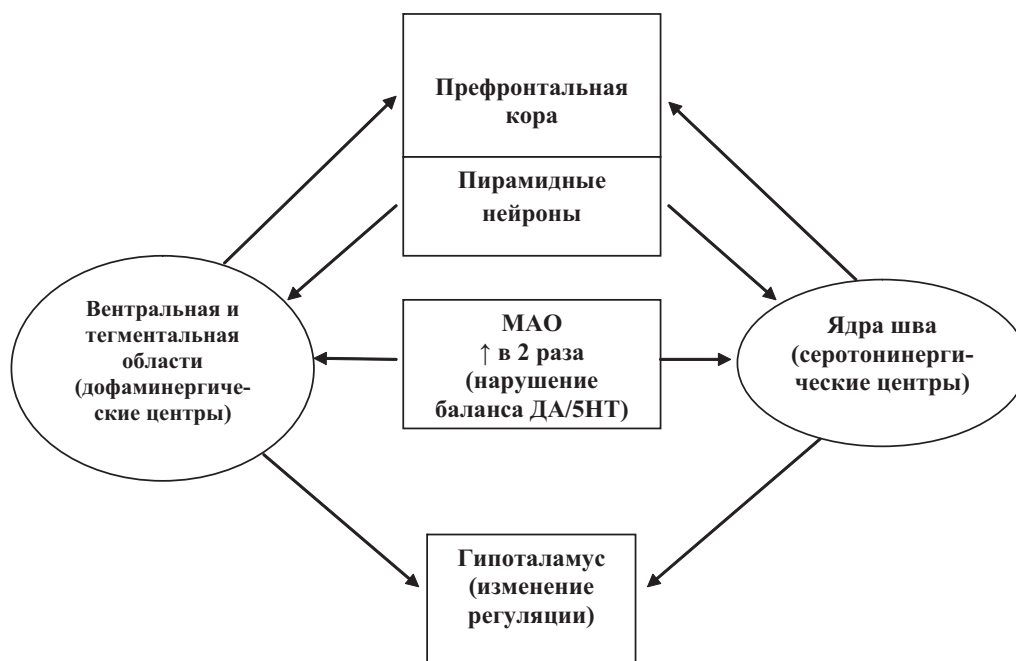
Современные данные нейровизуализационных, фармакологических, радиолигандных и биохимических исследований позволили сформулировать гипотезу о наличии гиперактивности дофаминергической нейротрансмиссии (несбалансированном усилении деятельности систем, связанных с  $D_2$ -рецепторами), а также дисбаланса между дофаминергической и серотонинергической системами у больных шизофренией [21, 23, 24, 26, 27]. В частности, эта гипотеза была подтверждена данными о значительном (почти двукратном) повышении активности тромбоцитарной МАО у больных с ППЭ, что как раз и свидетельствует о нарушении баланса дофамина и серотонина в ЦНС [5].

Схематично, эту гипотезу можно представить следующим образом (рис. 4).

Общеизвестно, что основные психопатологические проявления у больных шизофренией и, в частности, у больных с ППЭ связаны с нарушениями моноаминового баланса в префронтальной коре

головного мозга [14, 15]. Основные дофаминергические центры, находящиеся в вентральной и тегментальной областях и серотонинергические центры, находящиеся в ядрах шва состоят в реципрокных отношениях с префронтальной корой за счет аксональных связей пирамидных клеток последней [28]. С другой стороны – указанные моноаминовые центры связаны с гипоталамусом, который является центральным регуляторным звеном эндокринной системы организма [2, 4]. Как было указано выше, значительное повышение активности МАО приводит к нарушению баланса между дофамином и серотонином, что не может не отразиться на функционировании отделов гипоталамуса, ответственных за регуляцию эндокринной системы. Исходя из этой гипотезы, мы можем с достаточной долей вероятности объяснить полученные нами данные при исследовании уровней пролактина.

Схематично регуляцию секреции пролактина можно представить следующим образом (рис. 5). Секреция лактотрофов гипофиза, продуцирующих пролактин, находится под контролем определенного комплекса факторов. Так, основным гипоталамическим стимулятором секреции пролактина является тиролиберин. Кроме того, установлено, что основным ингибитором секреции пролактина является дофамин, в то время как серотонин, является одним из (но далеко не основным) стимуляторов секреции указанного гормона [2, 4]. На основании данных литературы по исследованию хронической шизофрении, в результате гиперактив-



Узбеков М.Г. (2008, 2009), Yoshimura R. (2003), Mateos J. (2006), Marcinko D. (2007)

Рис. 4. Схема нарушений моноаминовых взаимосвязей в ЦНС у больных шизофренией (ППЭ)

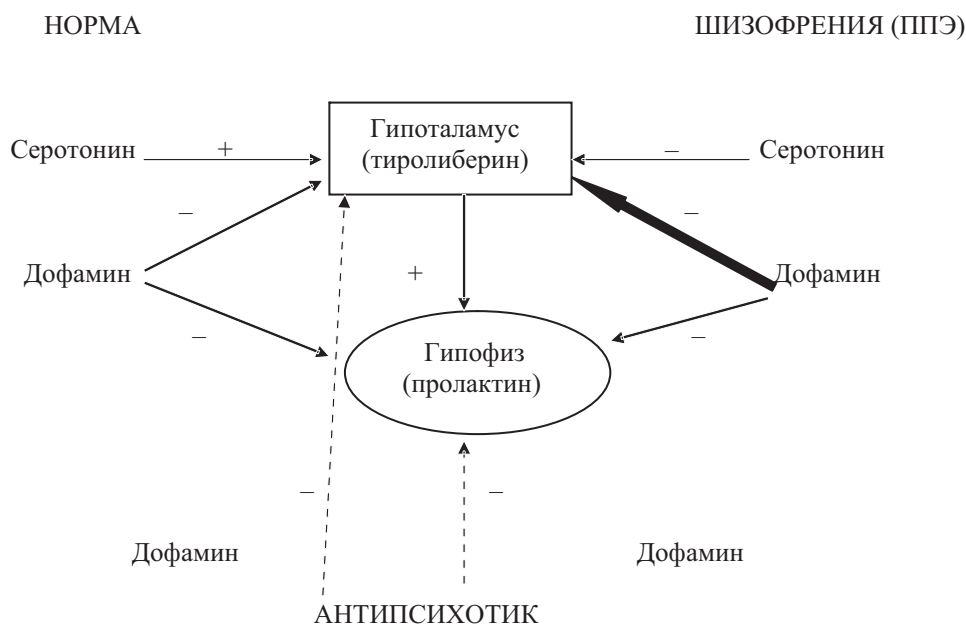


Рис. 5. Схема регуляции секреции пролактина в норме, у больных шизофренией (ППЭ), никогда не получавших терапию, и у больных с ППЭ в процессе антипсихотической терапии

ности дофаминовой и гипоактивности серотониновой систем происходит накопление избыточного количества дофамина в ЦНС [13, 19, 30]. Можно предположить, что эти процессы происходят и в гипоталамо- гипофизарной области, приводя к подавлению секреции пролактина (за счет снижения секреции тиролиберина и прямого подавления секреции пролактина лактотрофами гипофиза). Таким образом, полученные в нашем исследовании данные о наличии отрицательных корреляционных связей между уровнем пролактина и тяжестью заболевания подтверждают, что все те же процессы характерны и для больных с ППЭ и связаны с влиянием самого заболевания на развивающийся гормональный дисбаланс.

С другой стороны, повышение уровней пролактина у больных с ППЭ в процессе антипсихотической терапии могут свидетельствовать о нормализации или снижении активности дофаминовой системы в тубероинфундибулярной области.

Таким образом, эндокринологический подход к изучению патофизиологических механизмов ППЭ с позиций наличия моноаминергического дисбаланса показал перспективность исследования проблемы ППЭ в этом направлении. Кроме того, можно утверждать, что снижение уровня пролактина при усилении тяжести заболевания и повышение его уровня в процессе антипсихотической терапии является биологическим маркером, не противоречащим дофаминергической концепции патогенеза шизофрении.

*Исследование частично поддержано грантом МНТЦ (ISTC) 3156.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н., Матросова М.И. Секреция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. Т. 110, № 5. С. 17–22.
2. Лавин Л. Эндокринология. М., 1999. 1128 с.
3. Матросова М.И., Горобец Л.Н. Роль половых гормонов в патофизиологии первого эпизода шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, № 4. С. 31–33.
4. Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. – М.: Наука, 1999. – 299 с.
5. Узбеков М.Г., Миссионжик Э.Ю., Шмуклер А.Б. и соавт. Активность моноаминоксидазы и показатели эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2009. № 5. С. 48–52.
6. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26, № 1. С. 77–95.
7. Abi-Dargham A. Recent evidence for dopamine abnormalities in schizophrenia // Eur. Psychiatry. 2002. Vol. 17, Suppl. 4. P. 341–347.
8. Appelberg B., Katila H., Rimon R. Inverse correlation between hallucinations and serum prolactin in patients with non-affective psychoses // Schizophr. Res. 2000. Vol. 44. P. 183–186.
9. Aston J., Rechsteiner E. Bull N. et al. Hyperprolactinemia in early psychosis – non only due to antipsychotics // Progress Neuro-Psychopharm. & Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 14. P. 1342–1344.
10. Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S. Interactions between monoamines, glutamate and GABA in schizophrenia: new evidence // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001. Vol. 41. P. 237–260.
11. Clemens J.A., Smalsting E.B., Sawyer B.D. Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. // Psychopharmacologia. 1974. Vol. 40, N 2. P. 123–127.
12. Crow T.J. Two dimentions of pathology in schizophrenia: dopaminergic and non-dopaminergic // Psychopharmacol. Bull. 1982. Vol. 18. P. 22–29.
13. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G. et al. Dopamine in schizophrenia: a review and conceptualization // Am. J. Psychiatry. 1991. Vol. 148. P. 1474–1486.
14. Davidson L.L., Heinrichs R.W. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis // Psychiatry Res. 2003. Vol. 122. P. 69–87.
15. Finlay G.M. Mesoprefrontal dopamine neurons and schizophrenia: role of developmental abnormalities // Schizophr. Bull. 2001. Vol. 27. P. 431–442.

16. Grace A.A. Phasic vs tonic dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia // *Neurosci.* 1991. Vol. 4. P. 1–24.
17. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A. et al. Elevated prolactin levels in schizophrenic patients: mechanisms and related adverse effects // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. P. 53–67.
18. Hori H., Ueda N., Yoshimura R., Yamamoto H., Wani K., Etoh Y., Haraga K., Kitahara J., Nakamura J. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study // *World J. Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 10. P. 741–745.
19. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35, N 9. P. 549–562.
20. Huang J.T.-J., Lewke F.M., Oxley S. et al. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first – onset psychosis // *PLoS Medicine*. 2006. Vol. 3. P. 2145–2158.
21. Kaneda Y., Fugii A., Nagamone I. Platelet serotonin concentrations in medicated schizophrenic patients // *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2001. P. 983–992.
22. Kirpatrick B., Carpenter W.T., Maeda K. et al. Plasma prolactin as a predictor of relapse in drug-free schizophrenic outpatients // *Biol. Psychiatry*. – 1992. – 32. – P. 1049–1054.
23. Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of psychotic fire: new evidence from brain imaging studies // *J. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 13. P. 358–371.
24. Marchinko D., Pivac N., Martinac M. et al. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal patients with a first episode of psychosis // *Psychiat. Res.* 2007. Vol. 150. P. 105–108.
25. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2010. Vol. 25, N 4. P. 281–297.
26. Mateos J.J., Lomena F., Parellada E. et al. Striatal dopamine transporter density decrease in the first episode schizophrenic patients treated with risperidone // *Rev. Esp. Med.* 2006. Vol. 25. P. 159–165.
27. Ohrmann P., Siegmund A., Suslow T. et al. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first episode neuroleptic naïve and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study // *J. Psychiat. Res.* 2007. Vol. 41. P. 625–634.
28. Pycocock C.J., Kerwin R.W., Carter C.J. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats // *Nature*. 1980. Vol. 286. P. 74–76.
29. Rubin R.T., Prolactin and schizophrenia. In Meltzer H.Y. (Ed.), *Psychopharmacology: The third Generation of Progress*. NY.: Raven Press, 1987. P. 803–808.
30. Scatton B., Worms P., Lloyd K.G. et al. Cortical modulation of strial function // *Brain Res.* 1982. Vol. 232. P. 331–343.
31. Segal M., Avital. A., Rojas M. et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtype // *Psychiat. Res.* 2004. Vol. 127. P. 227–235.
32. Stobel G., Ben-Shachar D., Uzbekov M.G. 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. Warner M.D., Walker A.M., D'Souza D.C. et al. Lower prolactin bioactivity in unmedicated schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* 2001. Vol. 102. P. 249–254.

## ПРОЛАКТИН КАК БИОМАРКЕР СОСТОЯНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец

Оценивались уровни пролактина у 58 пациентов (29 мужчин и 29 женщин) средний возраст – 28,6±1,5 лет с первым психотическим эпизодом (ППЭ) в процессе терапии оланзапином. Контрольную группу психически и соматически здоровых составили 34 чел. (14 женщин и 20 мужчин), средний возраст – 34,6±6,8 лет. Оценка гормональных показателей проводилась динамически (фон, 3–4 нед. и 6–8 нед. терапии) в зависимости от гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики. Средние фоновые значения уровня пролактина у женщин с выраженной психопатологической симптоматикой были значимо ( $p=0,02$ ) ниже по сравнению с пациентками с меньшими значениями по PANSS. Была обнаружена значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между тяжестью психопатоло-

гической симптоматики у пациентов вне зависимости от гендерного фактора и уровнем пролактина в плазме крови у больных с ППЭ до назначения антипсихотической терапии ( $r=-0,8$  при  $p=0,02$  у женщин и  $r=-0,4$  при  $p<0,05$  у мужчин). В процессе терапии обнаружено значимое  $p<0,01$  повышение уровней пролактина у пациентов с ППЭ. На основании полученных данных была выдвинута и обоснована гипотеза о том, что уровень пролактина может являться биомаркером состояния дофаминергической нейротрансмиссии у больных с ППЭ.

**Ключевые слова:** биомаркеры, первый психотический эпизод (ППЭ), пролактин, моноаминергические системы, антипсихотическая терапия.

## PROLACTIN AS A DOPAMINERGIC SYSTEM MARKER IN PATIENTS WITH FIRST PSYCHOTIC EPISODE

L.N. Gorobets

The author reports about measuring the levels of prolactin in 58 patients with first psychotic episode (29 male and 29 female), average age 28,6±1,5 years, in the course of treatment with olanzapine. The control group consisted of 34 mentally and physically healthy persons (14 female and 20 male), average age 34,6±6,8. Hormonal levels were measured before treatment, in weeks 3–4 and 6–8, with regard for gender factor and severity of psychopathological symptoms. Average background level of prolactin in female patients with pronounced psychopathological symptoms appeared to be significantly lower ( $p=0,02$ ) than in patients with lower PANSS score. The author reports signifi-

cant negative correlation between the severity of psychopathological symptoms – irrespective of gender factor – and the levels of prolactin in patients with first psychotic episode before using the antipsychotic ( $r=-0,8$ ;  $p=0,02$  in female patients and  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$  in male patients). In the course of treatment, the prolactin levels in patients significantly increased ( $p<0,01$ ). The data obtained support the hypothesis that prolactin level could be a biomarker for the condition of dopaminergic neurotransmission in patients with first psychotic episode.

**Key words:** biomarkers, first psychotic episode, prolactin, monoaminergic systems, antipsychotic medication.

---

**Горобец Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела психиатрической эндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

# КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ОРГАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ ЛИЧНОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

М.В. Усюкина, А.В. Киренская, М.В. Лаврущик,  
В.В. Мямлин, С.В. Солнцева

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России*

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга со сложным этиопатогенезом и полиморфной клинической картиной. В связи с большой социальной значимостью и высокой распространенностью, эпилепсия на протяжении многих десятилетий является областью обширных клинических и функциональных междисциплинарных исследований [4].

По мнению многих авторов, наряду с классическими проявлениями в виде судорожных и различных бессудорожных форм, при эпилепсии возникают психопатологические расстройства, включающие интерпароксизмальные нарушения, в том числе и специфические изменения личности [2, 9, 19]. Некоторые исследователи отрицают наличие специфических изменений психики при данной патологии, выражая точку зрения о том, что они являются, по существу, органическими симптомами, к которым добавляются реактивные наложения [26]. М.Я.Киссин выделяет несколько вариантов изменений личности при эпилепсии с доминированием глиштроидности и эксплозивности [10]. М.В.Усюкина, Т.А.Шахбази подчеркивают, что изменения личности у больных эпилепсией проявляются двумя полюсами расстройств – эксплозивно-эпилептоидным с паранойяльными чертами и дефензивным с преимущественно глиштроидными и психастеническими проявлениями [14, 15]. Эпилепсия является одной из самых распространенных клинических моделей для изучения влияния структурно-функциональной организации головного мозга на психическую деятельность [7].

Методика Р300 включена в рекомендуемые методы обследования вызванных потенциалов (ВП) для клинического использования Международной и Американской ассоциациями клинических нейрофизиологов [5]. Волна Р300 отражает функцию центральных систем, связанных с «сознательным восприятием» [34]. Данный метод позволяет количественно оценить состояние когнитивных функций, связанных с опознанием, дифференци-

рованием и удержанием в памяти информации о значимых стимулах, а также с принятием решения [11, 34]. Следствием этих процессов является появление специфической позитивной волны с латентностью 300 мс. Среди основных характеристик Р300 выделяют две наиболее значимые: амплитуду и латентность. Амплитуда Р300 отражает количество нейрональных ресурсов, привлеченных к обработке стимула, а латентность рассматривается как показатель скорости классификации стимула [29].

Наиболее значимое влияние на параметры Р300 оказывают возраст, когнитивные способности, в частности развитие памяти, типология личности и уровень бодрствования [34]. Предполагается, что в генерации вызванных потенциалов принимает участие кора на границе височных и теменных областей и лобной доли головного мозга с вовлечением подкорковых структур, в частности таламуса [28].

Использование методики Р300 при эпилепсии выявило зависимость когнитивной дисфункции от выраженности эпилептической активности [5, 8]. Зарубежные авторы связывают изменение параметров Р300 при эпилепсии с локализацией очага, типами припадков, а также назначением противоэпилептических препаратов [42].

Нейропсихиатрический подход, подразумевающий интеграцию неврологических, нейрофизиологических, нейропсихологических и психопатологических методов, представляется наиболее перспективным в современной эпилептологии [7].

**Целью** настоящего исследования явилось выявление взаимосвязи между характеристиками вызванного потенциала Р300 и психопатологическими особенностями личности больных эпилепсией.

## Материалы и методы

Проведен анализ данных, полученных при исследовании 26 больных эпилепсией, в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст 32 года), проходивших

стационарную судебно-психиатрическую экспертизу в ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России и 19 психически здоровых добровольцев в указанном возрастном диапазоне. Основным критерием включения в исследование являлся верифицированный по данным обследования диагноз органического расстройства личности в связи с эпилепсией. Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

В большинстве случаев эпилепсия начиналась в детском и юношеском возрасте – до 20 лет (71% и 63% соответственно). Средняя длительность заболевания была от 6 до 20 лет (85% и 63% соответственно). Клиническая картина эпилептической болезни была представлена широким спектром пароксизмальных и непароксизмальных психических расстройств со значительной представленностью специфических личностных особенностей.

В результате проведенного исследования были сформированы две группы сопоставимых по возрасту больных эпилепсией: 1) эксплозивный тип (13 чел.), 2) дефензивный тип (13 чел.). Данное деление основывалось на представлении о наличии патиобиологически значимых различий этих личностных расстройств, образующих противоположные полюса, при общности эпилептических патогенетических механизмов в целом.

Термин «дефензивный» («защитный, пассивно-оборонительный») по своему содержанию противоположен термину «агрессивный». Клинической сутью дефензивности является борьба тягостного чувства неполноценности с ранимым самолюбием, выражающаяся и в нравственно-этических, и в ипохондрических переживаниях [4]. К эксплозивному типу были отнесены такие личностные особенности как эмоциональная напряженность, взрывчатость, брутальность, склонность к гневливо-злобным реакциям, жестокость, агрессивность. Дефензивный тип включал вязкость аффекта, медлительность, тяжеловесность, сензитивность, внушаемость, подчиняемость, педантизм.

Сравнение двух групп больных эпилепсией по клиническим (когнитивные, личностные расстройства) параметрам проводилось с целью выявления клинических особенностей и динамики заболевания, приводящих к нарушениям регуляции поведения. Анализ показал, что механизмы общественно опасных действий в обеих группах существенно различались.

Эмоциональная напряженность, застреванность на личностно-значимых отрицательных переживаниях, вспыльчивость, конфликтность, обидчивость, мстительность, злопамятность, выраженная эгоцентричность, излишняя прямолинейность в суждениях, обостренная нетерпимость к несправедливости, жестокость с недифференцированностью эмоциональной сферы не позволяли испытуемым *первой* группы различать оттенки и нюансы состо-

яния другого человека и зачастую всей ситуации в целом, что приводило к вспышкам ярости, агрессии, импульсивности поступков, которые были несоразмерны вызвавшему их поводу. Отмечалась непосредственная реакция на конфликтную ситуацию с взрывчатостью, брутальностью, агрессивными действиями. Реализация агрессивных действий происходила непосредственно вслед за оскорблением, обидой, неповиновением жертвы.

У больных второй группы противоправное поведение обычно реализовывалось в условиях конфликтной психогенно-травмирующей ситуации. У них отмечались недостаточная способность к самостоятельной регуляции поведения, целостного восприятия ситуации и анализа последствий, что было обусловлено и нарастанием когнитивных нарушений. Недостаточная пластичность психики больных и постепенное усвоение наиболее простых, однотипных элементарных форм реагирования вне зависимости от сложности и разнообразия тех или иных ситуаций, определяли преобладание негибких форм поведения. У данных больных чаще наблюдалась смещенная реакция на конфликт с аффективной вязкостью и накоплением отрицательных эмоций. У них наблюдалась тугоподвижность, ригидность мыслительных процессов, застойность аффективных переживаний, трудность непосредственного эмоционального отреагирования на ситуацию в сочетании с внушаемостью, подчиняемостью, мнительностью и тревожностью.

При проведении нейрофизиологического исследования лица находились в затемненном экранированном помещении, сидя в кресле в расслабленной позе с закрытыми глазами. Для звуковой стимуляции использовали стимулятор STIM2 (Compumedics Neuroscan, USA). Звуковые стимулы (интенсивность 75 дБ, длительность 50 мс) подавали через наушники бинаурально.

Регистрация слуховых ВП проводилась в стандартной парадигме oddball с вероятностью предъявления целевого стимула (тон, частота 2 000 Гц, интенсивность 75 дБ, длительность 50 мс) – 20% и нецелевого (тон, частота 1 000 Гц, интенсивность 60 дБ) – 80%. Общее число целевых стимулов составляло 45. Стимулы подавались с межстимульным интервалом от 1 800 до 2 200 мс.

Испытуемым давалась инструкция как можно быстрее нажимать указательным пальцем правой руки на клавишу компьютерной «мыши» в ответ на предъявление целевого стимула и пропускать нецелевые. Перед началом исследования проводилась тренировочная серия.

Все испытуемые, принявшие участие в исследовании, успешно справлялись с заданием. Ошибки (пропуски) регистрировались лишь в единичных случаях и исключались из анализа ВП.

ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе Neuroscan Synamps system (Compumedics USA) от

19 отведений, установленных по международной системе 10–20, с референтными электродами, расположенными на мочках ушей. Использовали фильтр низких частот – 40 Гц, высоких – 1 Гц, частота дискретизации сигнала составляла 250 Гц.

Вызванные потенциалы получали с помощью специализированного программного блока системы Scan 4,5. После выделения свободных от артефактов реализаций, проводили усреднение, триггером для которого служил момент включения целевого стимула. Запись сегментировалась на эпохи анализа в 1 000 мс (200 мс до целевого стимула и 800 мс после), которые перед усреднением подвергались низкочастотной фильтрации с частотой среза 8,5 Гц. Всего в усреднение включалось 30 реализаций.

Компонент Р300 определялся как максимальное позитивное отклонение в интервале от 250 до 400 мс после стимула. Анализировали пиковые латентности и амплитуды Р300 относительно базовой линии. В качестве базовой линии использовали среднее значение потенциалов в предстимульном интервале (200 мс). Пример вызванных потенциалов в исследуемых группах представлен на рис. 1.

Статистическому анализу подвергались показатели амплитуды и латентности потенциала Р300. Кроме того, вычислялись коэффициенты межполушарной асимметрии по амплитуде (лев.–прав./лев.+прав.) и по латентности (лев.–прав.) потенциала Р300 между симметричными отведениями. Анализ включал дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями по факторам Группа, Область и Полушарие и однофакторный анализ ANOVA с post-hoc LSD-тест.

Помимо регистрации ЭЭГ больным проводилось психометрическое тестирование, направленное на количественную оценку структуры агрессивных влечений и степени предрасположенности к различным формам агрессивного и аутоагрессивного поведения. С этой целью использовали компьютерную версию опросника Басса-Дарки, включающего 8 основных шкал: 1) готовность к физической агрессии (ФА); 2) готовность к косвенной агрессии (КА); 3) раздражительность (Р), которая в отличие от ФА и КА, отражающих проактивную агрессивность, связана с реактивной агрессивностью; 4) негативизм (Н), как рациональную форму реактивной агрессивности в диапазоне от пассивного сопротивления до активной борьбы; 5) обиду (О); 6) подозрительность (П), являющуюся, наряду с О предпосылкой для мотивационной агрессии; 7) готовность к вербальной агрессии (ВА), которая примыкает к ФА и КА; 8) чувство вины (ЧВ) – склонность к аутоагрессии, препятствующую проявлению внешней агрессии. Достоверность различия средних значений оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Анализ выполнен с помощью программ SPSS 13.00 и STATISTICA 7.

## Результаты исследования

Анализ полученных данных выявил существенные отличия от нормы у больных эпилепсией, как по амплитуде, так и по латентности потенциала Р300.

Наиболее существенно от группы здоровых испытуемых отличалась группа больных с эксплозивными чертами, у которых наблюдалось существенное снижение амплитуды и увеличение латентности компонента Р300 (рис. 1).

Качественный анализ данных также показал, что в группе эксплозивных больных заметно чаще встречались лица с грубыми нарушениями Р300 (7 чел./53,8%), чем в группе дефензивных больных (4 чел./30,8%).

Кроме того, нарушения Р300 характеризовались определенной топографической специфичностью. В связи с этим, был проведен качественный анализ обнаруженных изменений отдельно для групп с преобладанием эксплозивных и дефензивных личностных черт.

Как видно из табл. 1, в группе эксплозивных больных эпилепсией чаще встречались более

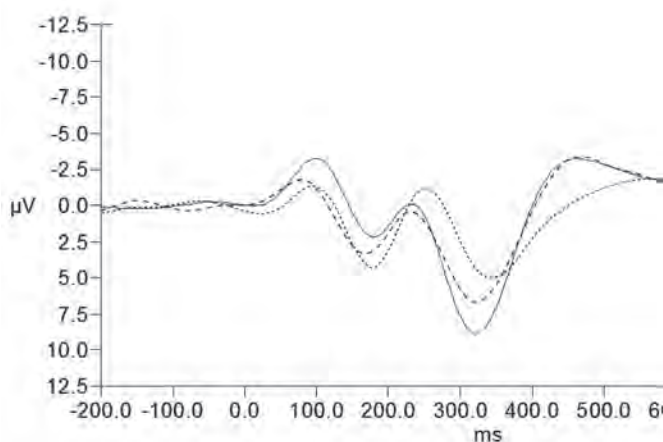


Рис. 1. Вызванные потенциалы в ответ на целевой стимул в группах нормы, эксплозивных и дефензивных больных в отведении Pz

Примечания: по оси абсцисс – время, мс; 0 – момент предъявления целевого стимула; по оси ординат – амплитуда,  $\mu\text{В}$ .

Таблица 1

### Локализация нарушений показателей вызванного потенциала Р300 (снижение амплитуды, увеличение латентности) в двух группах подэкспертных сравнению с нормой

| Локализация и выраженность изменений | Группы                 |                       |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                      | Эксплозивные (13 чел.) | Дефензивные (13 чел.) |
| Правое полушарие                     | 8 чел. (61,5%)         | 5 чел. (38,5%)        |
| Левое полушарие                      | 1 чел. (7,7%)          | 4 чел. (30,8%)        |
| Билатерально                         | 4 чел. (30,8%)         | 4 чел. (30,8%)        |
| Височная область                     | 10 чел. (77%)          | 7 чел. (53,8%)        |
| Другие области                       | 3 чел. (23%)           | 6 чел. (46,2%)        |

значительные нарушения P300 в правом полушарии (8 чел./61,5%) и только у одного человека (7,7%) – в левом. В группе дефензивных больных встречаемость право- и левополушарных нарушений была близкой.

В обеих группах более чем у половины больных зона максимальных нарушений показателей P300 включала височные области, в группе взрывных больных чаще, чем в группе дефензивных (10 чел./77% и 7 чел./53,8% соответственно).

Количественный анализ амплитуды P300 показал, что в обеих группах больных амплитуда была достоверно снижена относительно группы нормы при статистической значимости различий ( $p < 0,05$ ) в лобно-центрально-теменной области (Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4) и в средне-височной области (T3, T4) (рис. 2А). Несмотря на то, что средние значения амплитуды P300 были ниже в группе взрывных больных в большинстве отведений, различия между группами больных получены только для правого височного отведения (T4) на уровне тенденции ( $p = 0,063$ ).

Анализ показателя латентности P300 обнаружил ее существенное увеличение в группе взрывных больных по сравнению с нормой, тогда как в группе дефензивных больных значения латентности были близки к нормативным (рис. 2Б). Соответственно, при сравнении группы взрывных больных с нормой достоверное увеличение латентности ( $p < 0,05$ ) обнаружено практически во всех отведениях, кроме височных отведений левого полушария (F7, T3) (рис. 2Б). При сравнении двух групп больных латентность была существенно выше ( $p < 0,05$ ) в группе взрывных больных в лобных отведениях (Fz, F3, F4) и в правом височном отведении (T4).

Рассматривая показатели межполушарной асимметрии, следует отметить, что межгрупповые различия, как по амплитуде, так и по латентности P300 полу-

чены, главным образом, при сравнении взрывных больных с группой нормы.

Абсолютные значения коэффициентов асимметрии (КА) по амплитуде в группе взрывных больных были больше и во всех случаях имели положительный знак, что обусловлено более высокими значениями амплитуды P300 в левом полушарии. Значимые отличия от нормы получены для КА между лобно-височными отведениями F7/F8, значения которых составили  $0,065 \pm 0,062$  и  $0,341 \pm 0,193$  в группах нормы и взрывных больных соответственно ( $p < 0,05$ ).

Оценка КА по показателю латентности P300 показала, что для группы нормы были характерны положительные значения коэффициентов, обусловленные несколько более длительной латентностью P300 в отведениях левого полушария, а для группы взрывных больных эпилепсией – отрицательные значения, соответствующие увеличенной латентности в правом полушарии. Достоверные отличия от нормы получены для КА между височными отведениями T3/T4, при значениях КА в группе нормы  $+7,24 \pm 2,46$  и в группе больных  $-10,77 \pm 6,64$  ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, анализ показателей межполушарной асимметрии, свидетельствует о межполушарном дисбалансе у больных с взрывными чертами, обусловленном дисфункцией правого полушария, при наибольшей выраженности в височных отделах.

При анализе структуры агрессивных форм поведения, выполненного с помощью теста Басса-Дарки (табл. 2) значения всех шкал были наиболее высокими в группе взрывных больных. Статистически значимые различия при сравнении взрывных и дефензивных больных эпилепсией получены по шкалам физической ( $p < 0,05$ ) и вербальной агрессии ( $p < 0,01$ ), а также по общему индексу агрессивности ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). При сравнении с группой нормы

Таблица 2

Средние значения шкал теста Басса-Дарки

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

Примечания: Э – взрывные больные, Д – дефензивные больные.

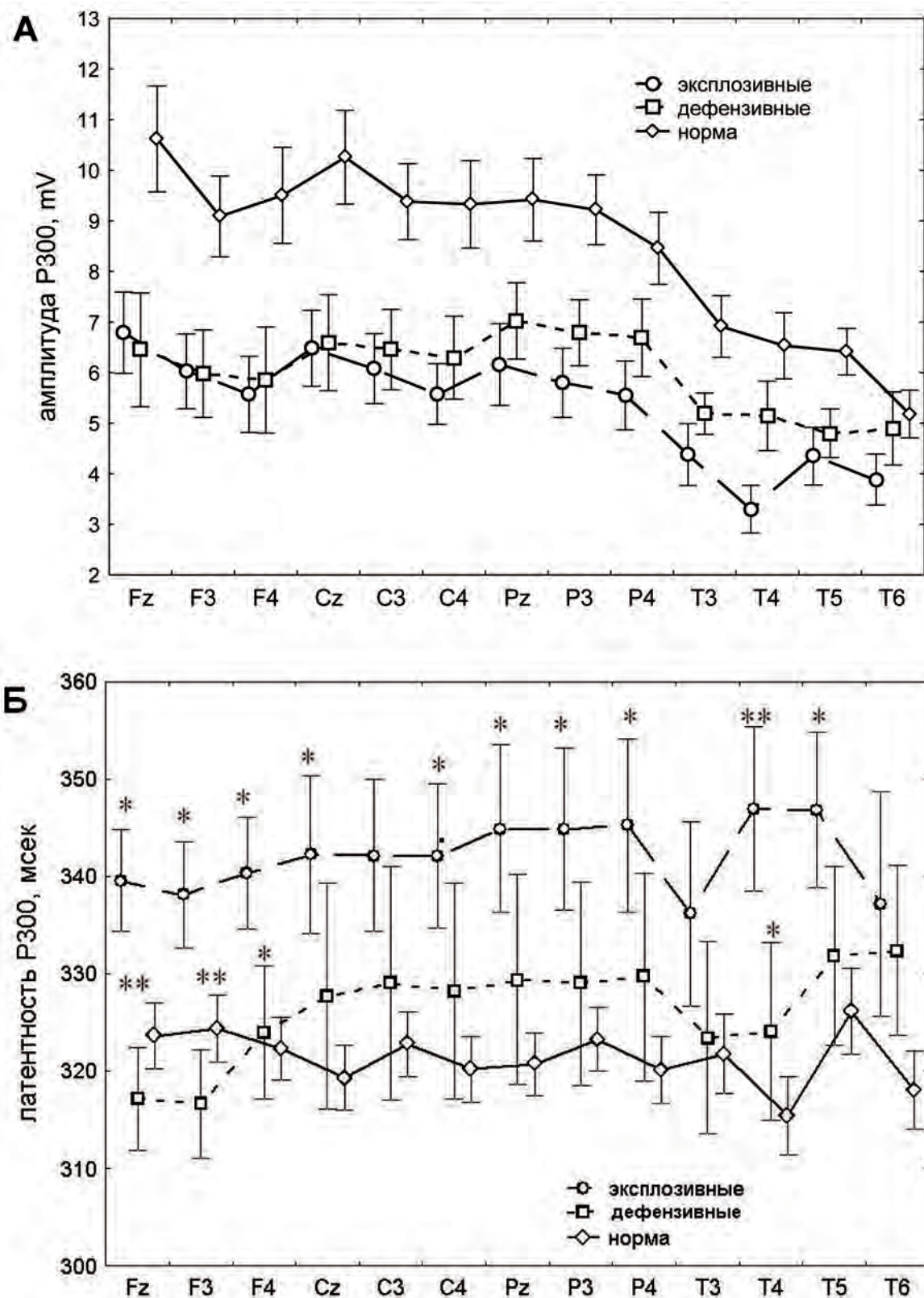


Рис. 2. Показатели амплитуды (А) и латентности (Б) P300 в исследуемых группах

у эксплозивных больных также была существенно выше шкала подозрительности ( $p < 0,05$ ). У дефензивных больных шкалы теста зачастую были ниже, чем в группе нормы, при достоверных различиях по шкале косвенной агрессии ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Особый интерес представляют результаты корреляционного анализа характеристик потенциала P300 (амплитуды и латентности) со шкалами Басса-Дарки. В группе эксплозивных больных обнаружено 65 статистически значимых корреляций ( $p < 0,05$ ), при

этом подавляющее большинство (93%) их относилось к показателю латентности P300. В группе дефензивных больных обнаружено лишь 4 значимые корреляции.

Значительное количество корреляций между психометрическими шкалами агрессивности и нейрофизиологическими показателями, очевидно, свидетельствует о нейробиологической обусловленности патохарактерологических особенностей взрывных больных.

### Обсуждение и выводы

Проведенное исследование обнаружило отчетливые изменения показателей P300 у больных эпилепсией. Наиболее выраженные отклонения от нормы наблюдались у лиц с взрывными личностными чертами. Для этой группы больных были характерны значительное снижение амплитуды и увеличение латентности P300, а также нарушения межполушарного баланса по показателям межполушарной асимметрии. При преобладании дефензивных особенностей личности отмечено значимое снижение амплитуды P300 по сравнению с группой нормы, однако, в отличие от больных первой группы, не наблюдалось увеличения латентности P300.

Сравнение выделенных (взрывных и дефензивных) групп больных по показателю амплитуды P300 выявило достоверно более низкие значения в группе взрывных больных только в правом височном отведении, а по показателю латентности – также в правом височном отведении и в лобных отведениях (Fz, F3, F4), локализация которых соотносится с префронтальной корой.

Совокупность полученных данных свидетельствует о более значительных нарушениях височных отделов правого полушария и префронтальной коры у больных эпилепсией с взрывными личностными чертами.

В настоящее время P300 используется как инструмент для выявления степени выраженности когнитивных нарушений различного генеза. Снижение амплитуды P300 связывают с нарушениями процессов синхронизации активности нейронных популяций при выполнении когнитивных задач, тогда как удлинение латентности – с увеличением скорости протекания центральных процессов. По данным литературы увеличение латентности P300 соотносится с большей выраженностью когнитивных расстройств и структурных нарушений коры и белого вещества мозга [12, 31, 37, 38]. При этом в исследованиях Н. Tashibana и соавт. [37, 38] было показано, что удлинение латентного периода P300 не отмечалось у пациентов с начальными проявлениями когнитивных нарушений.

Таким образом, выявленные у больных эпилепсией нарушения характеристик P300 можно рассматривать как проявление мозговой дисфункции, по-видимому, более значительной у взрывных больных по

сравнению с дефензивными. Частая встречаемость нарушений P300 в височных областях, очевидно, отражает вовлечение лимбических структур мозга (гиппокамп, миндалина) в патологический процесс, свойственный больным не только височной эпилепсией, но и другими формами заболевания [30].

O.Devinsky, D.Bear [22] отмечают значение повреждения височных долей мозга и придают особое значение лимбическим областям для проявления агрессии в межприступный период у больных височной эпилепсией, которые, по мнению авторов, несут ответственность за нарушения глубоких эмоций, входящих наряду с возрастающей агрессивностью в структуру интериктального поведенческого синдрома. Результаты нейрофизиологических исследований агрессивного поведения с применением методов ЭЭГ, ПЭТ и МРТ также свидетельствуют о поражении височных отделов мозга у лиц, совершивших гомициды [24]. Кроме того, данные зарубежных исследователей показывают, что при поражении структур височной доли отмечается увеличение латентности волн P300 в отличие от идиопатической генерализованной эпилепсии [20, 21, 27, 32, 36, 39], и это согласуется с существенным увеличением латентности P300, обнаруженным нами в группе взрывных больных.

Исследования, проведенные ранее, показали, что максимальное снижение амплитуды P300 у больных эпилепсией, как правило, регистрируется на стороне, ипсилатеральной эпилептическому фокусу [16]. Исходя из этого, закономерным также представляется правополушарный акцент нарушений P300 у лиц с взрывными чертами. Ряд авторов подчеркивают, что изменения психики при эпилепсии обусловлены локализацией патологического очага: при левостороннем поражении головного мозга преобладают психастеноподобные и ипохондрические проявления, а при правостороннем – эмоциональная лабильность с импульсивностью [1].

Полученные в работе данные свидетельствуют также о более значительной дисфункции лобных долей мозга у данных больных.

Данные литературы указывают на тесную связь между лобной дисфункцией и агрессивным поведением [19]. Дисфункция лобной коры ассоциируется с нарушениями контроля поведения и неспособностью затормозить вспышки агрессии. Результаты неврологических исследований лиц, совершивших гомициды, обнаружили у большинства из них признаки лобной дисфункции [18]. По сведениям Y.Yang, A.Raine, антисоциальное и агрессивное поведение связано со структурными и функциональными нарушениями в префронтальной коре [41]. ПЭТ-исследование выявило снижение метаболизма в префронтальной коре у психических больных, совершивших гомициды, по сравнению с контрольной группой больных при выполнении теста, требующего активации лобной коры [35].

А.М. Pizzi и соавт. [33] сравнивая личностные профили пациентов с лобной и височной эпилепсией, выявили преобладание эмоциональной лабильности, трудностей взаимоотношений (мания, тревога, анти-социальность, подверженность стрессу) и признаков лобной дисфункции у больных с фронтальной эпилепсией.

Результаты проведенного исследования также согласуются с исследованиями характеристик P300 в связи с предрасположенностью к агрессивному поведению. Нарушения процессов обработки информации, обусловленные нейрокогнитивными изменениями, рассматривают как один из важных факторов в формировании агрессивного поведения. Было показано, что импульсивная агрессия соотносится со снижением амплитуды P300 [17, 40]. Исследования

P300 при выполнении парадигмы oddball у лиц с агрессивной и неагрессивной формами антисоциального поведения также показали значительные нарушения характеристик P300 у агрессивных лиц, и их сохранность – у неагрессивных.

Значительное количество значимых корреляций между шкалами Басса-Дарки и характеристиками потенциала P300, обнаруженное в группе эксплозивных больных, очевидно, свидетельствует о важной роли нейробиологических факторов в формировании агрессивности как черты личности у эксплозивных больных эпилепсией.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности комплексного психолого-психиатрического и нейрофизиологического обследования больных эпилепсией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988. 268 с.
2. Болдырев А.И. Психические изменения в развернутой стадии эпилепсии. // Российский психиатрический журнал. 2001. № 1. С. 10–13.
3. Бурно М. Е. Клиническая психотерапия. Изд. 2-е, доп. и перераб. М.: Академический Проект; Деловая книга, 2006. 90 с.
4. Гехт А.Б. Эпидемиология и течение эпилепсии. Эпилептология в медицине XXI века / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: Светлица, 2009. С. 45–50.
5. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс, 2003. С. 65–78.
6. Земляная А.А., Калинин В.В., Ковязина М.С., Крылов О.Е. Психические расстройства и сенсомоторная асимметрия головного мозга у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 3, Вып. 2. С. 75–81.
7. Калинин В.В. Изменения личности и мнестико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. № 2. С. 64–72.
8. Калининченко В. Д., Черенкова Л. В. Опыт исследования когнитивного потенциала P-300 в детской эпилептологии // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 5. С. 15–16.
9. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1990. 336 с.
10. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. С. 118–157.
11. Коберская Н.Н. Когнитивный потенциал P300 // Неврологический журнал. 2003. № 6. С. 34–42.
12. Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Ревенок Е.В., Полянский В.Б., Калашникова Л.А. Роль вызванных потенциалов в оценке сенсорных, гомеостатических и когнитивных функций мозга человека в норме и при сосудистой деменции коркового и подкоркового типа // Журн. высшей нервной деятельности. 1998. Т. 48, № 4, С. 707–718.
13. Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Калашникова Л.А. Различия P300, нейropsychологического профиля и когнитивных нарушений при деменции коркового и подкоркового типов // Физиология человека. 2001. № 3. С. 42–53.
14. Усюкина М.В., Шахбази Т.А. Непароксизмальные психические расстройства вследствие эпилепсии // Российский психиатрический журнал. 2012. № 1. С. 46–51.
15. Усюкина М.В., Шахбази Т.А. О соотношении позитивных и негативных расстройств при эпилепсии // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 1. С. 22–25.
16. Abubakr A., Wambacq I. The localizing value of auditory event-related potentials (P300) in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy // Epilepsy Behav. 2003. Vol. 4. P. 692–701.
17. Bernat E.M., Hall J.R., Steffen B.V., Patrick C.J. Violent offending predicts P300 amplitude // Int. J. Psychophysiol. 2007. Vol. 66, N 2. P. 16.
18. Blake P.Y., Pincus J.H., Buckner C. Neurologic abnormalities in murderers // Neurology. 1995. Vol. 45, N 9. P. 48–49.
19. Brower M.C., B.H. Price. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behavior: a critical review. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2001, v. 71, p.720–726.
20. Celebisoy N., Kisabay A., Gökçay F., Gökçay A. Evaluating cognitive functions with visual and auditory number assays and P300 in children with epilepsy // Brain Dev. 2005. Vol. 27, N 4. P. 25.
21. Chen R.C., Tsai S.Y., Chang Y.C., Liou H.H. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy // J. Clin. Neurosci. 2001. Vol. 8, N 5. P. 44–46.
22. Devinsky O., Bear D. Varieties of aggressive behavior in temporal lobe epilepsy // Am. J. Psychiatry. 1984. P.141
23. Devinsky O., Ritaccio A. Personality disorders in epilepsy // Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment / A. Ettinger, A. Kanner (Eds.). Philadelphia, 2001. P. 147–161.
24. Gatzke-Kopp L.M., Raine A., Buchsbaum M., LaCasse L. Temporal Lobe Deficits in Murderers: EEG Findings Undetected by PET // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2001. Vol. 13, N 4. P. 486–491.
25. Goyer P.F., Andreason P.J., Semple W.E., Clayton A.H., King A.C., Compton-Toth B.A., Schulz S.C., Cohen R.M. Positron-emission tomography and personality disorders // Neuropsychopharmacology. 1994. Vol. 10, N 1. P. 21.
26. Hunger J. Psychopathological studies on the so-called epileptic personality change // Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1983. Vol. 51, N 10. P. 32–41.
27. Konishi T., Naganuma Y., Hongou K., Murakami M., Yamatani M., Yagi S. Changes in EEG foci with age in childhood partial epilepsies // J. Clin. Electroencephalogr. 1994. Vol. 25, N 3. P. 104.
28. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man // Electroencephalography Clin. Neurophysiol. 1991. Vol. 78, N 1. P. 40.
29. Kutas M. Electrical and magnetic readings of mental functions // Cognitive Neuroscience. Psychology Press, 1997. P. 35.
30. McLean P.D. The triune brain in evolution: Role in paleo-cerebral functions. N.Y.: Raven Press, 1990.
31. Morales-Rodriguez M., Fernandez-Lastra A., Penzol-Diaz J. Neuropsychological study and use of P300 evoked potentials for investigation in the diagnosis and follow-up of patients with Alzheimer's disease // Rev. Neurol. 2001. Vol. 32, N 6. P. 525–528.
32. Naganuma Y., Konishi T., Hongou K., Okada T., Tohyama J., Uchiyama M. Event-related potentials (P300) and EEG activity in childhood partial epilepsy // Brain Dev. 1997. Vol. 19, N 2. P. 17–21.
33. Pizzi A.M., Chapin J.S., Tesar G.E., Busch R.M. Comparison of personality traits in patients with frontal and temporal lobe epilepsies // Epilepsy Behav. 2009. Vol. 15, N 2. P. 225–229.
34. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118. P. 2128–2148.
35. Raine A., Buchsbaum M., La Casse L. Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography // Biol. Psychiatry. 1997. Vol. 15, N 6. P. 495–508.
36. Soysal A., Atakli D., Atay T., Altıntaş H., Baybas S., Arpacı B. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients // Seizure. 1999. Vol. 8, N 2. P. 107–110.
37. Tashibana H., Kawabata K., Takeda M. et al. Multimodal evoked potentials in Binswanger's and Alzheimer disease // Int. J. Neurosci. 1993. Vol. 69, N 1–4. P. 197–206.
38. Tashibana H., Toda K., Sugita M. Event-related potentials in patients with multiple lacunar infarcts // Gerontology. 1992. Vol. 38, N 6. P. 322–329.

39. Triantafyllou N.I., Anthracopoulos M., Zalonis I., Vrettou H., Mantouvalos V., Malliara S., Papageorgiou C. Cognition in homozygous beta-thalassemia disease: a multichannel auditory event-related potential (P300) study // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1992. Vol. 32, N 10–11. P. 53.
40. Venables N.C., Patrick C.J., Hall J.R., Bernat E.M. Clarifying relations between dispositional aggression and brain potential response: overlapping and distinct contributions of impulsivity and stress reactivity // *Biol. Psychol.* 2011. Vol. 86, N 3. P. 27.
41. Yang Y., Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 30. N 2. P. 26–28.
42. Yoshimi Kaga, Hideaki Kanemura, Sayaka Ishii/ Event-Related Potentials for Cognitive Assessment of Patients with Epilepsy // *Pediatrics Therapeutics.* 2013. Vol. 3. P. 47–48.

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ОРГАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ ЛИЧНОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

**М.В. Усюкина, А.В. Киренская, М.В. Лаврущик, В.В. Мямлин, С.В. Солнцева**

В статье представлена клиничко-психопатологическая характеристика изменений личности у больных эпилепсией. Описываются различные патохарактерологические особенности с преобладанием эксплозивного и дефензивного вариантов изменений личности. Рассматривается взаимосвязь между характеристиками вызванного потен-

циала P300 и психопатологическими особенностями личности больных эпилепсией. Показана структура и степень предрасположенности к различным формам агрессивного поведения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, расстройство личности, вызванные потенциалы, ЭЭГ.

## CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF AGGRESSIVE BEHAVIOR IN PERSONS WITH ORGANIC PERSONALITY DISORDER OF EPILEPTIC NATURE

**M.V. Usyukina, A.V. Kirenskaya, M.V. Lavrouschik, V.V. Myamlin, S.V. Solntseva**

The article presents a clinical-psychopathological picture of personality alterations in epileptic patients. The authors describe a number of pathocharacterologic features with prevalent explosive and defensive variants of personality alterations. The authors explore the relationship

between P300 evoked potentials parameters and psychopathological personality characteristics in epileptics and show the structure and degree of predisposition to various aggressive behaviours.

**Key words:** epilepsy, personality disorder, evoked potentials. EEG

---

**Усюкина Марина Валерьевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: marina\_gnc@mail.ru

**Киренская Анна Валерьевна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: neuro11@yandex.ru

**Лаврущик Марина Вячеславовна** – младший научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: lmv16534@gmail.com

**Мямлин Вадим Викторович** – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vad.myamlin@yandex.ru

**Солнцева Светлана Вячеславовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: sols3@yandex.ru

## **КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ АФФЕКТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ**

**И.Л. Степанов, О.В. Моисейчева**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

В настоящее время проблема взаимовлияния и взаимодействия депрессивных и соматических расстройств сохраняет свою актуальность [1, 5, 8]. Многие пациенты с сочетанными психическими и соматическими расстройствами никогда не обращаются за помощью в учреждения психиатрической сети [6, 12] и данные о взаимосвязях психических нарушений и соматической патологии практически отсутствуют в доступной литературе. По имеющимся данным различных эпидемиологических исследований, наличие депрессии у больных, обращающихся к врачам общей практики, среди взрослого населения варьирует от 5 до 60% в зависимости от методов оценки [10, 15, 16].

Актуальность проблемы сочетания депрессий и соматических заболеваний связана не только с большой распространенностью аффективных расстройств, но и с их негативным взаимовлиянием. Наличие у больного депрессией соматического заболевания в анамнезе является неблагоприятным фактором, не только усложняющим диагностику и лечение данной категории пациентов, но и негативно влияющим на течение и прогноз как психического, так и соматического заболевания [20]. Депрессия ухудшает течение соматических заболеваний, усиливая клинические проявления болезни, замедляя выздоровление, ухудшает комплаенс в отношении терапии, снижает качество жизни и социальную адаптацию [4, 7, 18, 21].

Все большее распространение получает тот факт, что бремя симптомов соматической болезни, дистресс, обусловленный хроническими соматическими заболеваниями, усугубляют течение аффективных расстройств, способствует более ранней и повышенной смертности. В крупномасштабном исследовании на материале первичной помощи выявлено, что хронические органические заболевания и ослабленное соматическое здоровье являются

прогнозирующими признаками для возникновения новых депрессивных эпизодов в течение года [17].

Высокая распространенность депрессий, выявляемая в современных исследованиях, в сопряженности с соматической патологией, с типологическим разнообразием в зависимости от отягощенности соматическими заболеваниями, определяет необходимость проведения дальнейших более глубоких исследований, с разработкой новых методологических подходов [9, 11, 13, 19, 22].

**Цель** исследования – клинико-психопатологическая оценка значения типа депрессивного аффекта у больных с фазнопротекающими депрессивными состояниями и сопутствующей отягощенностью соматическими заболеваниями вне обострения.

### **Материалы и методы**

В исследование было включено 100 больных депрессией в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (F31 – 22 чел., F32 – 17, F33 – 61) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 42,2 года), из них женщин – 78, мужчин – 22. Основным критерием включения являлось фазное течение депрессивного расстройства (наличие спонтанных эндогенных депрессивных эпизодов), а также различная степень отягощенности соматической сферы заболеваниями разных органов и систем, но на момент обследования вне обострения соматической болезни. Фиксировались диагностированные хронические соматические заболевания как отдельное нозологическое заболевание, так и в рамках систем органов: системы кровообращения, пищеварительной, дыхательной, мочеполовой, опорно-двигательной, эндокринной системы, болезней органов зрения и слуха, в соответствии с основными разделами МКБ-10. На основании данных анамнеза, собранных со слов больных и их родственников, из амбулаторных карт и выписок истории болезни, набраны материалы

об имеющихся у обследуемых пациентов хронических соматических заболеваниях, а также за период 1,5 года до настоящего обследования сведения об обострениях соматических болезней и обращениях по их поводу в медицинские учреждения. Основными методами исследования были клиничко-психопатологический, клиничко-анамнестический, статистический. Депрессивное состояние оценивали по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-21). Стандартизация клиничко-психопатологического исследования проводилась в форме структурированного интервью на основании специально разработанной карты в группе исследования депрессий отдела расстройств аффективного спектра (текущее название – отдел клиничко-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра) Московского НИИ психиатрии. Карта частично модифицирована для целей настоящего исследования, с ранжированием выраженности психопатологических симптомов от 0 (отсутствие симптома) до 3 баллов (максимальная выраженность).

Ряд исследователей считает необходимым дифференцировать депрессивные состояния по типу ведущего (доминирующего) аффекта на тревожный, тоскливый и апатический [2, 3]. Данный вариант разделения выборки при анализе полученных данных использован в настоящем исследовании.

На начальном этапе проводился анализ соотношения ведущего аффекта с клиническими и психопатологическими симптомами в конкретных группах, что позволило определить ассоциированность ведущего аффекта с синдромально родственными симптомами и верифицировать его диагностическую надежность в этих группах и исследуемой выборке.

На следующем этапе анализа рассматривались две группы пациентов из данной выборки по принципу обращаемость-необращаемость к врачам-соматологам по поводу обострения соматического заболевания за период полтора года до настоящего обследования. Исследовалась связь тревоги, тоски, апатии с клиничко-психопатологическими симптомами; кроме того, оценивались межгрупповые различия по данным симптомам.

Статистический анализ проводили с помощью программы Статистика 6,0. Определяли средние значения исследованных показателей с вычислением доверительных границ вероятности изучаемых признаков и связей между ними, использовали непараметрические методы сравнения независимых групп: тест Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена.

## Результаты

Клиническая картина обследованных больных характеризовалась большим разнообразием проявлений, однако специальное внимание обращалось на собственно аффективные симптомы, в частности сниженное настроение, подавленность с тягостными

ощущениями за грудиной, внутреннее волнение, беспокойство, напряжение, сопровождающиеся физиологическими проявлениями тревоги (сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сердцебиение, головные боли, одышка, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение), уменьшение или отсутствие чувства удовольствия от ранее приятного, сниженная самооценка, снижение желаний и побуждений к деятельности. Также в значительной степени выраженности проявлялись следующие симптомы: слабость, вялость, ощущение разбитости, чувство утраты энергии, тяжесть в теле, физическая истощаемость, нарушения сна в форме ранних пробуждений и трудностей при засыпании, психическая истощаемость, чрезмерная озабоченность здоровьем, эмоциональная лабильность.

Пациенты всей выборки, в соответствии с преобладанием в клинической картине определенного ведущего аффекта, были поделены на три группы: группа с ведущим тоскливым аффективным компонентом (ТОС) – 27 человек, группа с ведущим тревожным аффективным компонентом (ТР) – 55 человек, группа с ведущим апатическим компонентом (АП) – 18 человек. Как показано, наиболее часто в выборке ведущим определялся тревожный аффект, в меньшей степени тоскливый и реже всех – апатический компонент депрессии (табл. 1).

У пациентов с преобладанием в клинической картине тоски достоверные корреляции выраженности аффекта наблюдались с общей тяжестью депрессии, в частности с суммарным показателем шкалы Гамильтона, также со снижением активности и работоспособности, утратой интереса к деятельности и уменьшением реального времени проявления активности, моторной заторможенностью, суицидальными намерениями, физической истощаемостью, чувством вины, снижением самооценки, витализацией аффекта, безрадостностью, снижением удовольствия от прежде приятных занятий, идеаторной заторможенностью и чувством упадка сил и энергии с тяжестью в теле. Отмечались положительные корреляции с продолжительностью депрессивного эпизода, количеством соматических заболеваний и систем органов, отягощенных соматической патологией, количеством депрессивных эпизодов, длительностью психического заболевания.

При анализе корреляционных связей тревоги и психопатологических проявлений депрессии в группе ТР следует обратить внимание на связь со страхом, идеаторно-моторной расторможенностью, показателем шкалы Гамильтона (HDRS-21), чрезмерной озабоченностью здоровьем, соматической тревогой (физиологическими проявлениями тревоги), снижением аппетита с чувством тяжести в животе.

Апатия обнаруживала положительные корреляции с идеаторной заторможенностью, снижением желаний и побуждений к деятельности, двигательной

**Корреляционный анализ психопатологических симптомов и признаков в группах с ведущим аффективным компонентом у пациентов всей выборки (n=100)**

| Психопатологические симптомы и характеристики              | Тоска<br>n=27    | Апатия<br>n=18      | Тревога<br>n=55    |
|------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| Сум HDRS-21                                                | p<0,001 rs=0,387 | –                   | p<0,01 rs=0,495    |
| Моторная заторможенность                                   | p<0,001 rs=0,375 | p<0,01 rs=0,263     | –                  |
| Моторная расторможенность                                  | –                | –                   | p<0,001 rs=0,512   |
| Витализация аффекта                                        | p<0,01 rs=0,273  | –                   | –                  |
| Чувство вины                                               | p<0,001 rs=0,365 | –                   | –                  |
| Суицидальные намерения                                     | p<0,001 rs=0,349 | –                   | –                  |
| Страх                                                      | –                | p<0,001 rs= - 0,387 | p<0,001 rs=0,617   |
| Ангедония                                                  | p<0,01 rs=0,273  | –                   | –                  |
| Идеаторная заторможенность                                 | p<0,01 rs=0,268  | p<0,01 rs=0,680     | p<0,05 rs= - 0,224 |
| Идеаторная расторможенность                                | –                | p<0,01 rs= - 0,289  | p<0,001 rs=0,538   |
| Абулия                                                     | p<0,05 rs=0,254  | p<0,01 rs=0,277     | –                  |
| Слабость, вялость                                          | p<0,05 rs=0,221  | –                   | –                  |
| Снижение самооценки                                        | p<0,01 rs=0,286  | –                   | –                  |
| Физическая истощаемость                                    | p<0,001 rs=0,350 | –                   | –                  |
| Снижение активности                                        | p<0,05 rs=0,483  | –                   | –                  |
| Упадок сил, тяжесть в теле                                 | p<0,05 rs=0,254  | –                   | –                  |
| Снижение аппетита, тяжесть в животе                        | –                | –                   | p<0,05 rs=0,220    |
| Утрата либидо, менструальные нарушения                     | –                | –                   | p<0,05 rs=0,208    |
| Соматическая тревога (физиологические проявления тревоги)  | –                | –                   | p<0,05 rs=0,223    |
| Трудности при засыпании                                    | –                | –                   | p<0,05 rs=0,226    |
| Чрезмерная озабоченность здоровьем                         | –                | p<0,05 rs= - 0,253  | p<0,001 rs=0,353   |
| Продолжительность депрессивного эпизода                    | p<0,05 rs=0,483  | –                   | –                  |
| Количество соматических заболеваний                        | p<0,01 rs=0,317  | –                   | –                  |
| Количество систем, отягощенных соматическими заболеваниями | p<0,01 rs=0,256  | –                   | –                  |
| Длительность психического заболевания                      | p<0,01 rs=0,263  | –                   | –                  |
| Количество депрессивных эпизодов                           | p<0,01 rs=0,276  | –                   | –                  |

Примечания: rs – коэффициент корреляции Спирмена.

заторможенностью и отрицательные – со страхом и чрезмерной озабоченностью здоровьем.

На основании опроса пациентов и их родственников, данных медицинских карт были собраны сведения не только об обострениях соматических хронических заболеваниях, но и обращениях по этому поводу в медицинские учреждения за период 1,5 года до настоящего обследования. Группа с обращениями составила 71 человек. Группа без обращений (29 чел.) в основном включала пациентов, у которых соматическая патология не имела актуальности, хронические заболевания протекали за исследуемый период без эпизодов обострения, а также несколько человек, которые самостоятельно справлялись с заболеванием за короткое время.

Для статистической обработки применялся непараметрический метод сравнения для независимых групп (сравнение групп между собой) – непараметрический тест Манн-Уитни. В группе без обращений отмечено более выраженное чувство вины, снижение самооценки, обсессивно-компульсивные симптомы (при значениях от p<0,001 до p<0,05), тенденция к понижению давлению (p<0,062). В группе пациентов, прибег-

нувших к врачебной помощи за указанный период по поводу обострения соматического заболевания (71 чел.), достоверно более выражены (при значениях от p<0,0001 до p<0,05) физическая истощаемость, чрезмерная озабоченность здоровьем, соматическая тревога (сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сердцебиения, головные боли, гипервентиляция, одышка, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение), моторная заторможенность, слабость, вялость, повышенное артериальное давление, задержка стула, выраженные телесные сенсации. Пациенты были более старшего возраста, с большим количеством соматических заболеваний в анамнезе, более поздним началом аффективного расстройства. Собственно аффективный (тоска, тревога, апатия, дисфория), волевой компоненты и некоторые другие симптомы депрессивного синдрома по своей выраженности у данных групп не различались.

При оценке корреляционных связей клинико-психопатологических признаков (метод Спирмена) с конкретным аффектом в группах пациентов всей выборке, обращавшихся за медицинской помощью в связи с обострением соматического заболевания

(71 чел.) и не обращавшихся к врачам-соматологам (29 чел.) за период 1,5 года, отмечен ряд различий.

При оценке достоверно значимых корреляций (при значениях от  $p < 0,001$  до  $p < 0,05$ ) тоскливого аффекта и признаков депрессии в исследуемых группах у пациентов с обращениями выявлены корреляции с основными проявлениями депрессивного симптомокомплекса, в частности идеаторной ( $r_s = 0,370$ ) и моторной заторможенностью ( $r_s = 0,548$ ), абулией ( $r_s = 0,415$ ), витализацией аффекта ( $r_s = 0,487$ ), чувством вины ( $r_s = 0,471$ ), суицидальными намерениями ( $r_s = 0,379$ ), утомляемостью ( $r_s = 0,335$ ), слабостью ( $r_s = 0,261$ ), ангедонией ( $r_s = 0,251$ ), а у пациентов без обращений с менее типичными проявлениями – психической тревогой (напряжением, беспокойством) ( $r_s = 0,409$ ), деперсонализацией и дереализацией ( $r_s = 0,428$ ) на фоне большого количества депрессивных эпизодов в анамнезе ( $r_s = 0,385$ ) и более продолжительного аффективного заболевания ( $r_s = 0,399$ ). Следует отметить в группе без обращений отрицательные корреляционные связи тоскливого аффекта и соматовегетативных проявлений, в частности продолжительности и выраженности телесных сенсаций ( $r_s = -0,539$ ,  $r_s = -0,477$ ), и замедление пульса ( $r_s = -0,406$ ). В обеих группах наблюдаются положительные корреляции со снижением самооценки и суммарный показатель HDRS-21.

Достоверно значимые корреляции тревоги (при значениях от  $p < 0,0001$  до  $p < 0,05$ ) в обеих группах отмечены с характерным данному аффективному компоненту спектром симптомов, в частности с напряжением ( $r_s = 0,547$  – с обращениями,  $r_s = 0,791$  – без обращений), страхом (соответственно  $r_s = 0,401$ ,  $r_s = 0,659$ ), моторной расторможенностью (соответственно  $r_s = 0,502$ ,  $r_s = 0,628$ ), идеаторной расторможенностью (соответственно  $r_s = 0,401$ ,  $r_s = 0,842$ ). Группу с обращениями за период 1,5 года отличало наличие корреляций тревоги с фобическими нарушениями, страхом ( $r_s = 0,638$ ), повышенной озабоченностью здоровьем ( $r_s = 0,389$ ), а группу пациентов без обращений – корреляции с идеями самообвинения ( $r_s = 0,458$ ), мыслями «что так жить не стоит» ( $r_s = 0,537$ ) и сомато-физиологическими нарушениями (потеря в весе ( $r_s = 0,581$ ), снижение аппетита ( $r_s = 0,513$ ), утрата либидо ( $r_s = 0,433$ ), трудности при засыпании ( $r_s = 0,401$ )).

С апатическим компонентом в обеих группах отмечена положительная связь (при значениях от  $p < 0,001$  до  $p < 0,05$ ) с идеаторной заторможенностью ( $r_s = 0,325$  – с обращениями,  $r_s = 0,301$  – без обращений), отрицательная – с тревогой ( $r_s = -0,489$  – с обращениями,  $r_s = -0,451$  – без обращений), страхом ( $r_s = -0,337$  – с обращениями,  $r_s = -0,511$  – без обращений) и чрезмерной озабоченностью здоровьем ( $r_s = -0,357$  – с обращениями), также достоверно значимые корреляции наблюдались в группе с обращениями – с ангедонией ( $r_s = 0,299$ ), а в группе без обращений – со снижением двигательной активности ( $r_s = 0,519$ ).

## Заключение

Разделение всей выборки на группы с различным ведущим аффектом позволяет провести более дифференцированный психопатологический и статистический анализ. Определенному типу ведущего аффекта соответствовал характерный профиль связанных с ним симптомов, что подтверждает его диагностическую надежность в данном исследовании.

У пациентов в группе с доминированием тоскливого аффекта выявлен наиболее широкий спектр ассоциированности ведущего аффекта с другими психопатологическими симптомами депрессивного синдрома. Также у них отмечаются как более длительный текущий депрессивный эпизод, так и в целом продолжительность аффективного заболевания. Важно отметить наибольшую отягощенность соматическими заболеваниями пациентов с ведущим тоскливым аффективным компонентом. Полученные результаты позволяют предположить, что существует связь между наличием ведущего тоскливого аффекта в структуре циркулярных депрессий и степенью отягощенности больных соматической патологией.

Для больных с преобладанием тревоги характерны склонность к ажитации, соматизации и повышенной озабоченности состоянием здоровья.

Пациенты с доминированием апатии склонны к идеомоторной заторможенности (преимущественно в идеаторной сфере), абулии и для них характерно отсутствие основных тревожных симптомов, включая повышенную озабоченность состоянием здоровья.

При учете обращаемости к соматологам исследуемых больных по поводу обострения соматического заболевания за период 1,5 года до текущего обследования психиатром получены следующие результаты.

Пациенты с преобладанием в клинической картине на момент обследования депрессивных симптомов, отражающих нарушения преимущественно психической сферы, не были склонны к использованию медицинской помощи у врачей-соматологов. Напротив, сочетание в структуре депрессии симптомов соматического, астенического и адинамического характера на момент обследования (также вне обострения соматического заболевания) отмечено у больных, прежде обращавшихся за период 1,5 года по поводу обострения соматического заболевания по сравнению с не обращавшимися. При этом выраженность собственно аффективных и волевых компонентов депрессивного синдрома у группы, обращавшихся за помощью к врачам-соматологам, не отличалась от больных без аналогичного обращения за исследуемый период. Подобное различие в клинической картине может объясняться патопластическим влиянием перенесенных соматических заболеваний, проявляющееся усложнением психопатологической структуры за счет привнесения астенического компонента.

Наибольшие отличия в группах обращавшихся – не обращавшихся отмечены при тоскливом аффекте. Чаще обращались к врачам-соматологам больные с

депрессивной симптоматикой, включающей астенический компонент и менее выраженным тревожным радикалом, на фоне менее длительного течения аффективного расстройства с меньшим количеством эпизодов обострения депрессии. У не обращающихся за помощью к соматологам тоскливый аффект отрицательно коррелировал с выраженностью и продолжительностью телесных ощущений.

При тревожном аффекте клиническую картину обращающихся за медицинской помощью по поводу обострений соматической патологии отличали ипохондрические и фобические проявления, с менее значимыми снижением самооценки, суицидальными тенденциями и сомато-физиологическими нарушениями. При наличии апатического компо-

нента синдрома для обеих групп (обращавшихся и не обращающихся) не характерны тревожно-фобические симптомы. У обращающихся – отсутствие ипохондрии и большая связь апатии с ангедонией, а в группе без обращений – связь апатии с пониженной двигательной активностью.

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи доминирующего депрессивного аффекта с клинико-психопатологическими особенностями депрессивных состояний, способствуют направленному поиску и дальнейшей терапевтической коррекции симптомов, определяющих клиническую картину, а также о возможности прогнозирования обращаемости больных к специалистам психиатрического или соматического профиля.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрылова М.Ф. Психосоматические расстройства сердечно - сосудистой системы (клинические, социально-психологические и реабилитационные подходы): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2000. 42с.
2. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий // Депрессия (психопатология, патогенез). М., 1980. С. 9–16.
3. Волошин В.М. Различные типы депрессивной триады и их диагностическое значение // Депрессия (психопатология, патогенез). М., 1980. С. 40–46.
4. Казаковцев Б.А. Развитие служб психического здоровья. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 672 с.
5. Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Клиническая эффективность проводимых в территориальной поликлинике реабилитационных программ для больных с психическими расстройствами, коморбидными с соматической патологией // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 1. С. 19–22.
6. Незнанов Н.Г., Кочорова Л.В., Вишняков Н.И., Борцов А.В. Организационная эволюция системы психиатрической помощи. СПб., 2006. 472 с.
7. Палеев Н.Р., Краснов В.Н. Взаимосвязь психосоматики и соматопсихиатрии в современной медицине // Клиническая медицина. 2009. № 12. С. 4–7.
8. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 434 с.
9. Смулевич А.Б., Козырев В.Н., Сыркин А.Л. Депрессии у соматических больных. М, 1997. 108 с.
10. Степанов И.Л. Диагностика и лечение депрессий в общесоматической (поликлинической) практике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1991. 21 с.
11. Степанов И.Л., Моисейчева О.В. Психопатологические и динамические особенности фазнопротекающих депрессий и их связь с соматическими заболеваниями в анамнезе // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 3. С. 48–55.
12. Чуркин А.А., Творогова Н.А. Распространенность психических заболеваний в Российской Федерации в 2008 // Российский психиатрический журнал. 2009. № 4. С. 35–41.
13. Шафигуллин М.Р. Нозогенные реакции у больных злокачественными новообразованиями желудка (клиника, психосоматические соотношения, терапия): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. 157 с.
14. Compton M.T., Nemeroff C.B., Harris R.W. The Evaluation and Treatment of Depression in Primary Care // Clin. Cornerstone. 2001. Vol. 3, N 3. P. 10–22.
15. Crum R.M., Cooper-Patrick L., Ford D.E. Depressive symptoms among general medical patients: prevalence and one-year outcome // Psychosom. Med. 1994. Vol. 56. P. 109–117.
16. Krishnan K.R., Delong M., Kraemer H. et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly // Biol. Psychiatry. 2002. Vol. 52. P. 559–588.
17. Paykel E.S., Brugha T., Fryers T. Масштабы и бремя депрессивных расстройств в Европе (расширенный реферат обзора) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, N 3. С. 40–43.
18. Perimutter J.B., Frishman W.H., Feinstein R.E. Major depression as risk factor for cardiovascular disease: therapeutic implications // Heart Dis. 2000. Vol. 2. P. 75–82.
19. Picardi A., Abeni D., Melchi C. et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized // Br. J. Dermatol. 2000. Vol. 143. P. 983–991.
20. Tylee A., Gastpar M., Lepine J.P. et al. DEPRES II (Depression research in European society II): a patient survey of symptoms, disability, and current management of depression in community. DEPS Steering Committee // Int. Clin. Psychopharmacol. 1999. Vol. 14. P. 139–151.
21. Whooley M.A., Simon G.E. Managing depression in medical outpatients // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 42–50.
22. Wittchen H.-U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies // Eur. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 15, N 4. P. 357–376.

## КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ АФФЕКТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ

И.Л. Степанов, О.В. Моисейчева

Объект исследования – больные депрессией, чье состояние соответствовало диагностическим критериям аффективного расстройства МКБ-10 (F3). Обследовано 100 больных (78 жен. и 22 муж.). Основным критерием включения являлось наличие в анамнезе отягощенности соматической сферы заболеваниями разных органов и систем вне обострения соматической болезни на момент обследования психиатром.

Показаны специфичность взаимосвязи доминирующего депрессивного аффекта (тревоги, тоски, апатии) с клинико-психопатологическими характеристиками депрессивных состояний и возможность методологически более точно оценивать прогностическое значение структурных особенностей депрессии у пациентов с отягощенностью соматическими заболеваниями вне обострения.

Исследование показало, что наибольшее количество соматических заболеваний в анамнезе при циркулярном течении депрессии наблю-

далось у пациентов с преобладанием тоскливого аффекта и наиболее отчетливыми корреляционными связями с симптомами, которые по своему профилю соответствуют типичному депрессивному синдрому с высоким удельным весом астено-вегетативных симптомов.

У больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу обострения соматического заболевания в период 1,5 года до обследования психиатром по сравнению с не обращававшимися, в структуре депрессии преобладали симптомы соматического, астенического и адинамического характера. Подобное различие в клинической картине может объясняться патопластическим влиянием перенесенных соматических заболеваний, проявляющееся усложнением психопатологической структуры за счет привнесения астенического компонента.

**Ключевые слова:** депрессия, тип депрессивного аффекта, соматическая отягощенность.

## CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DEPRESSION WITH DIFFERENT TYPES OF AFFECT IN PATIENTS WITH CHRONIC SOMATIC DISORDERS IN QUIET PHASE

I.L. Stepanov, O.V. Moiseycheva

Material: 100 depressive patients (78 female and 22 male) that meet the ICD-10 diagnostic criteria for affective disorder (F3). The key inclusion criterion was presence in history somatic disorders of different organs and systems and quiet phase of somatic condition at the time of psychiatric examination.

The authors show specific relationship between the prevalent depressive affect (anxiety, sadness, apathy) and clinical and psychopathological characteristics of depressive conditions and the possibility of a more precise evaluation of predictive value of depression structure in patients with history of somatic disorders.

The highest prevalence of physical disorders is found in patients

with recurrent depression and sad affect: they showed most prominent correlations with symptoms that represent typical depressive syndrome with high prevalence of asthenic and vegetative symptoms.

Somatic, asthenic and adynamic symptoms were common in the structure of depression of patients that sought medical care because of exacerbation of a physical disease in recent 1,5 years, as compared to those who did not. This difference could be explained by pathoplastic influence of former somatic disorders that had complicated the psychopathological structure by adding an asthenic component.

**Key words:** depression, type of depressive affect, somatic disorder

---

**Степанов Игорь Львович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинко-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: stig12006@rambler.ru

**Моисейчева Ольга Викторовна** – младший научный сотрудник отдела клинко-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: moisej-olga@yandex.ru

## **ПОВТОРНЫЕ УБИЙСТВА, СОВЕРШЕННЫЕ БОЛЬНЫМИ ШИЗОФРЕНИЕЙ: К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**А.С. Бобков, В.А. Солдаткин**

*Ростовский государственный медицинский университет*

Профилактика повторных общественно опасных деяний (ООД) у психически больных была, есть и будет оставаться сложным процессом имплементации представлений о механизмах формирования деликвентного поведения у душевнобольных; этот процесс непременно должен учитывать сложное взаимодействие всех факторов, предрасполагающих к формированию такого поведения [5, 6].

Медикаментозная терапия составляет одну из наиболее значимых частей профилактики рецидива особо опасного поведения больных шизофренией. На основании выставленного диагноза разрабатывается план терапевтических мероприятий, а в случае с больными, совершившими убийство – план лечебно-профилактических мероприятий. Этот план должен строиться на основе следующих принципов [7, 8]: клинической обоснованности, динамичности и интенсивности терапии, комплексности, минимальной достаточности.

При этом необходимо учитывать, что все психотропные препараты являются «мишень-ориентированными», поэтому для правильного подбора лекарственных средств следует учитывать их терапевтический профиль в соответствии с имеющимся синдромологическим состоянием больного [10].

Большое значение в профилактической работе имеет эффективность реализации потенциала амбулаторного звена психиатрической помощи, которое в качестве инструментов профилактики повторных ООД имеет и принудительное лечение, и активное диспансерное наблюдение, что позволяет проводить интенсивную первичную и вторичную профилактику [2].

Проблема эффективной профилактики повторных убийств, совершенных больными шизофренией, во всем мире остается далекой от разрешения [1, 12]. Выделяют несколько причин [4], по которым на сегодняшний день эту проблему не удастся разрешить: различные подходы к пониманию механизмов развития агрессивного поведения, оценке значимости предикторов, определению рисков, отсут-

ствие единого мнения в том, каков по длительности должен быть прогноз (краткосрочный или долгосрочный), и в отношении какого деяния он должен строиться. Насущная необходимость совершенствования мер превенции делает актуальным выполнение новых исследований, посвященных проблеме.

Цель настоящего исследования – выявление факторов недостаточной эффективности превенции повторных убийств, совершенных больными шизофренией.

### **Материал и методы**

На основе анализа медицинской документации и клинического обследования 153 больных параноидной шизофренией, находившихся на лечении в Новочеркасском филиале ГБУ РО «ПНД», Ставропольской краевой психиатрической больницы №1, Волгоградской психиатрической больницы специализированного типа с интенсивным наблюдением, были выделены три группы сравнения:

ОГ, основная группа – больные шизофренией, совершившие повторные убийства (n=51),

К1 – первая контрольная группа – больные шизофренией, совершившие одно убийство (n=51),

К2 – вторая контрольная группа – больные шизофренией, не совершавшие убийства (n=51).

Необходимый размер выборки достаточный и рассчитывался, исходя из «пилотного» исследования, которое показало необходимость  $n > 47$  в каждой группе. Для расчета размера выборки использовалась формула [3]:

$$n = [A + B]2 * [(p1 * (1 - p1) + (p2 * (1 - p2))) / [p1 - p2]^2],$$

где n – размер выборки для каждой группы; p1 – первая частота (в данном случае 0,50); p2 – вторая частота (в данном случае 0,20; верхний и нижний предел частот определены на основе пилотного исследования, как наиболее вероятные); p1–p2 – клинически значимые различия (в данном случае

0,30; по результатам пилотного исследования выбрана примерная разница по частотам между группами, имеющая клиническое значение); А – зависит от уровня значимости (в данном случае 1,96; при уровне значимости 0,05); В – зависит от мощности (в данном случае 1,28; при мощности исследования 90%).

Средний возраст пациентов основной группы на момент включения в исследование составил 48,9 лет. Распределение по возрастным группам имело следующий вид: от 21 до 30 лет – 2 (3,9%), от 31 до 40 лет – 8 (15,7%), от 41 до 50 лет – 13 (25,5%), от 51 до 60 лет – 26 (51,0%), выше 60 лет – 2 (3,9%).

По уровню образования пациенты группы ОГ стратифицировались следующим образом: 4 (7,8%) человека имели среднее неоконченное образование, окончили общеобразовательную школу – 14 (27,5%), получали образование по коррекционной программе – 4 (7,8%), с профессиональным образованием – 25 (49,0%), высшее неоконченное и высшее оконченное образование – по 2 (3,9%).

Состоял в браке на момент осмотра один пациент (2,0%). При этом у семерых (13,7%) были дети в браке и вне брака.

Трудовую устроенность и доход от трудовой деятельности непосредственно перед убийством имели 2 (3,9%) пациента, остальные 49 (96,1%) больных имели инвалидность и получали социальное пособие. Большинство пациентов (37 чел., 72,5%), имели трудовой стаж, из них двое были заняты умственным трудом, остальные занимались преимущественно физическим трудом. Средний стаж работы составил 3,4 года. Частая смена мест работы наблюдалась у 19 (51,4% от работавших) больных.

На основании анализа медицинской документации, клинического интервьюирования 28 (54,9%) больных группы ОГ был выставлен диагноз по МКБ-10: «Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения», остальным – «Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения». Другие виды шизофрении в нашем исследовании не встречались.

В первую контрольную группу (n=51) вошли больные параноидной шизофренией (по МКБ-10), совершившие одно убийство.

На момент осмотра средний возраст пациентов оказался равным 44,7 лет, при медианном значении – 44 года. По возрастным категориям больные расположились следующим образом: от 21 до 30 лет – 4 (7,8%), от 31 до 40 лет – 17 (33,3%), от 41 до 50 лет – 14 (27,5%), от 51 до 60 лет – 11 (21,6%), более 60 лет – 5 (9,8%).

В первой контрольной группе имели неоконченное среднее образование 15 человек (29,4%), среднее – 11 (21,6%), профессиональным образованием овладели 23 (45,1%) пациента, получили неоконченное высшее образование 2 (3,9%) больных.

В браке непосредственно перед совершением убийства состояло 6 (11,8%) человек, дети есть у 20 (39,2%) пациентов.

Непосредственно перед деликтом 1 (1,9%) пациент средства для проживания добывал попрошайничеством, на иждивении у других лиц находились 3 (5,9%), работали – 11 (21,6%), получали пособие по инвалидности – 36 (70,6%). Имели опыт трудовой деятельности 36 (70,6%) больных, из них 3 (5,9%) занимались умственным трудом. Средний трудовой стаж у работавших больных первой контрольной группы составил 3,9 лет. Непродолжительное время на одном месте работали 20 (39,2%) пациентов.

«Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения» по МКБ-10 была диагностирована у 22 (43,1%) больных первой контрольной группы, у остальных на основании имевшейся медицинской документации и клинического обследования выставлен диагноз «параноидной шизофрении, непрерывный тип течения».

Средний возраст, в котором больные шизофренией совершили убийство, в группе ОГ (речь идет о первом убийстве) составил 29,18 лет, в группе К1 – 34,86 лет. По данному критерию за счет большой дисперсии группы между собой не различаются. При этом продолжительность болезни в основной группе составила к моменту убийства 10,74 лет, а в контрольной группе – 13,36 лет. В группе ОГ у 14 человек (27,45%) заболевание манифестировало менее года до убийства, а в группе К1 – у 4 человек (7,8%). Данный критерий нельзя назвать характерным для основной группы, однако все же обращает на себя внимание короткий промежуток времени от начала заболевания до совершения убийства в группе ОГ, по сравнению с первой контрольной группой. После совершения первого убийства больные группы ОГ судом признавались невменяемыми и направлялись на принудительное лечение в стационаре, лишь за редким исключением (3 чел.) на период следствия больные оставались под подпиской о невыезде и совершали повторное убийство. Средняя продолжительность принудительного лечения составила для группы ОГ 4,7 лет, для группы К1 – 4,9. Для группы ОГ средний возраст совершения второго убийства составил 36,27 лет, а продолжительность болезни к моменту второго убийства – 18,18 лет, в подавляющем большинстве случаев оно происходило в течение года после окончания принудительного лечения в стационаре (n=41, 84%).

Во вторую контрольную группу вошли больные параноидной шизофренией (n=51), не совершавшие убийств, и не имевшие в анамнезе указания на агрессивное поведение, связанное с физическим насилием.

Средний возраст больных группы К2 составил 42,1 лет. По возрастным группам больные разде-

лились следующим образом: в интервал от 21 до 30 лет вошли 11 (21,6%) человек, от 31 до 40 лет – 15 (29,4%), от 41 до 50 лет – 7 (13,7%), от 51 до 60 лет – 14 (27,5%), более 60 лет – 4 (7,8%).

Нигде не обучались двое (3,9%), получили образование в спецшколе – 1 (1,9%), в общеобразовательной школе – 18 (35,3%), в профессиональном училище – 18 (35,3%), овладели высшим неоконченным – 4 (7,8%), высшим – 8 (15,7%).

В браке на момент осмотра состояло 7 (13,7%). Дети имелись у 18 (35,3%) больных.

По критерию источника получения средств к существованию больные группы К2 разделились следующим образом: на иждивении находились 8 (15,7%) человек, получали социальное пособие по инвалидности – 33 (64,7%), имели постоянное место работы – 10 (19,6%). Хотя бы раз в жизни занимались трудовой деятельностью не менее месяца – 30 (58,8%), из них 9 (17,6%) были заняты умственным трудом. Средний трудовой стаж в группе К2 составил 5,1 лет. Непостоянная трудовая деятельность с частой сменой рабочего места наблюдалась у 10 (19,6%).

На основании медицинской документации и клинического интервью, диагноз «параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения» был установлен у 26 (51,0%) больных. У остальных выявлена параноидная шизофрения с непрерывным типом течения.

Представленные эпидемиологические показатели обеих контрольных групп сопоставимы с аналогичными показателями основной группы.

Данные клинического интервью и медицинской документации анализировались с использованием клинко-статистического метода, с учетом того, что биологические системы имеют непараметрическое распределение: критерий  $\chi^2$ , тест Манна-Уитни, клинически достоверными признавались значения  $p < 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

В группе ОГ у 18 человек (35,3%) впервые выставленный диагноз не соответствовал даже диагнозу шизофрении, то есть на этапе выявления больного тактика его лечения строилась без учета эндогенного происхождения заболевания, в группе К1 таких больных оказалась в два раза меньше – 7 человек (13,7%), в группе К2 – 5 человек (9,8%). Отличие группы ОГ от контрольных групп достоверно ( $p = 0,01$ ). Можно доказательно утверждать, что, воздействуя на начальных этапах развития шизофрении, как того требует диагностическая единица, у трети больных можно было бы снизить риск совершения убийства, за счет снижения риска обострения болезни.

Анализ психического состояния больных группы ОГ в момент совершения первого убийства показал, что ведущим синдромом в большинстве случаев

был параноидный (23 чел., 45,1%). Преобладали такие симптомы как слуховые псевдогаллюцинации комментирующего и императивного характера, острый персекуторный бред, у 7 человек (13,7%) он сопровождался религиозными и мистическими переживаниями о борьбе добра со злом, причем все больные сообщали, что они «волей-неволей находились на темной стороне». У 14 человек (27,5%) наблюдался депрессивно-параноидный синдром с идеями уничтожения и бессмысленности жизни. Еще у 5 человек (9,8%) были выявлены тревожно-депрессивные и депрессивные синдромы без выраженных параноидных включений, а также суицидальные попытки до совершения убийства (3 чел., 5,9%). Аффективно-бредовые состояния встречались в 5,9% случаев (3 чел.).

Надо отметить, что 22 человека (43,1%) имели в структуре синдрома аффективные включения. При этом нормотимики получали всего 3,9% пациентов группы ОГ, что ничтожно мало по сравнению с количеством больных с эпизодическим типом течения шизофрении в группе ОГ (54,9%). Такая особенность терапии пациентов группы ОГ должна оцениваться, как не отвечающая основным принципам медикаментозной терапии больных шизофренией. В данном случае нарушается принцип клинической обоснованности, медикаментозную терапию нельзя считать полной, не решается задача полного устранения психопатологической симптоматики, «недолеченным» остается аффективная составляющая психоза.

В группе К1 нормотимики также использовались крайне редко – 2 случая (3,9%). При том, что в момент совершения убийства 18 человек (35,3%) находились в психопатологических состояниях с аффективными включениями. Аффективная патология превалировала перед госпитализацией у 17 человек (33,3%) группы К2, а нормотимики получали 10 человек (19,6%).

В группе К2 в 9 раз чаще (27,5%) применялись методы общебиологической терапии (электросудорожная терапия и инсулинокоматозная терапия) по сравнению с группой ОГ (2 чел., 3,9%). В группе К1 данные методы вообще не применялись. С одной стороны, этот факт может быть обусловлен особенностями типа течения шизофрении у больных в группе К2, с другой стороны, возможно, именно применение общебиологических методов в преодолении резистентных форм шизофрении помогло вовремя оборвать психотическое состояние, сформировать достаточный уровень критики к болезни, создать предпосылки для стойкой ремиссии, тем самым предупреждая социально опасное поведение у больных шизофрений из группы К2. Применение общебиологических методов имеет свои ограничения, врачи не всегда имеют достаточный опыт использования таких методов, в связи с отсутствием достаточных

регламентирующих документов, рекомендаций по использованию данной терапии, что снижает частоту применения их в повседневной практике. Редкое применение методов общебиологической терапии, в сочетании с применением более мягких в фармакологическом профиле препаратов, нарушает принцип интенсивности терапии, не решается задача быстрее и полного купирования острой психопродукции.

Три фармакологических препарата составили основу лечения в обеих группах (ОГ и К1) при исполнении принудительного лечения: зуклопентиксола пролонгированная форма, клозапин, левомепромазин. Ни одному больному в условиях принудительного лечения не проводилась общебиологическая терапия. Последнее можно объяснить достаточно просто – обычно стационары специализированного типа находятся в определенной удаленности от оживленных городских массивов и магистралей, что затрудняет транспортировку больных в случае возникновения осложнений общебиологической терапии, а сами больные могут использовать возникшее либо симулированное осложнение в целях побега. Но это никак не объясняет низкую частоту: в ОГ – 5 случаев (9,8%), в К1 – 2 случая (3,9%), – использования нормотимиков и антидепрессантов в лечении шизофрении. Такую психофармакотерапию нельзя назвать комплексной и динамичной. Цель принудительного лечения заключается в излечении больного либо достижении такого состояния, при котором он не способен причинить иной существенный вред себе и окружающим, при этом лечащим врачам необходимо руководствоваться основными принципами терапии эндогенных расстройств, от реализации которых будет зависеть результат принудительного лечения.

В пользу того, что медикаментозная терапия в группе ОГ проводилась недостаточно эффективно, указывает низкий процент (15,6%) ремиссии и послаблений после стационарного лечения в группе ОГ по сравнению с группой К2 (45,1%). Разница между группами достоверна,  $\chi^2=11,65$ , при  $p=0,0006$ . Если состояние ремиссии не достигается, то и не решается задача по восстановлению прежнего уровня социального, психологического функционирования, сохраняются предпосылки для повторных правонарушений.

Статистически различия между группами по длительности пребывания в стационаре и по количеству госпитализаций в год выявлено не было. Средняя продолжительность пребывания составила в группе ОГ 22,9 дней, в группе К1 – 42,2, в группе К2 – 57,7. Отсутствие статистической разницы между группами обусловлено большой дисперсией значений. Средняя частота госпитализаций за год составила в группе ОГ 0,49 раз, в группе К1 – 0,53, в группе К2 – 1,34, и также

наблюдалась достаточно сильная дисперсия, не позволявшая выявить значимые различия. Таким образом, средние значения не дают реального представления о характере стационарной психиатрической помощи таким больным, так как 28 пациентов (54,9%) из группы ОГ до совершения первого убийства вообще ни разу не получали стационарного лечения, и диагноз им был установлен после совершения деликта. В группе К1 таких больных оказалось в два раза меньше – 15 человек (29,4%).  $\chi^2=7,6$  при  $p=0,006$ , что указывает на недостаточную обеспеченность потенциально опасных больных психиатрической помощью. Это связано с рядом причин: сами больные могли уклоняться и скрываться от своих родственников, родственники пациентов могли недооценивать опасность состояния, имела место отдаленность первичного звена психиатрической помощи от получателя (некоторые населенные пункты проживания больных располагались за несколько десятков километров от врача-психиатра).

Сами пациенты из групп ОГ и К1 не были мотивированы на лечение, что отражалось в их комплаенсе к проводимой терапии. Пациенты условно были нами разделены на три группы по уровню комплаенса:

0 – группа (низкий уровень) – пациент не посещает врача-психиатра, не принимает рекомендованное лечение, либо самостоятельно его прекращает;

1 – группа (средний уровень) – пациент нерегулярно посещает врача-психиатра, самостоятельно меняет схему приема лекарственных препаратов;

2 – группа (высокий уровень) – пациент регулярно посещает врача-психиатра, консультируется по поводу доз и групп препаратов, необходимых для лечения.

Такое разделение обеспечило простоту катamnестического анализа данных и удобство в оценке данного параметра.

Хотя статистически значимых различий между группами обнаружено не было – больные всех групп характеризовались низким комплаенсом – медианное значение для групп ОГ и К1 составило низкий уровень комплаенса, а для группы К2 – средний уровень, что позволяет судить о более низком комплаенсе больных, совершивших убийства.

После совершения убийства больным проводилась судебно-психиатрическая экспертиза. Комиссией экспертов выносилось решение о наличии признаков невменяемости пациента, рекомендовалась принудительная мера медицинского характера.

Далеко не всегда постановление суда о применении мер принудительного характера совпадало с рекомендацией о типе принудительного лечения комиссии экспертов. Таких случаев в группе ОГ оказалось 14 (27,5%), а в группе К1 – 2 (3,9%). В последнем случае речь шла об утяжелении типа принудительного лечения (применение принудительного лечения в медицинской организации,

оказывающей психиатрическую помощь в стационарных условиях специализированного типа с интенсивным наблюдением). В группе ОГ в 5 случаях суд назначал принудительное лечение в медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в стационарных условиях общего типа, в остальных случаях утяжелял тип лечения до максимального. Стоит также отметить, что трое больных (5,9%) из группы ОГ на период следствия находились под подпиской о невыезде, и за период следствия совершали повторные убийства.

По параметру несовпадения рекомендаций СПЭ и постановления суда было обнаружено значимое статистическое различие,  $\chi^2=11,97$  при  $p=0,0005$ , что указывает на высокую вероятность того, что этот параметр не случайный и может иметь значение в прогнозе дальнейшей социальной опасности больных.

В группах ОГ и К1 суд назначал принудительное лечение в медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в стационарных условиях специализированного типа, чаще, чем любые другие виды принудительного лечения. В группе ОГ такой тип лечения был назначен при первом убийстве 28 больным (54,9%), в группе К1 – 45 (88,2%), разница между группами достоверна  $p=0,005$ ,  $\chi^2=7,1$ . В 5 случаях (9,8%) в группе ОГ был назначен общий тип, во всех остальных случаях назначался специализированный тип с интенсивным наблюдением. При повторном же убийстве во всех случаях назначался специализированный тип с интенсивным наблюдением.

Выявленное расхождение в процентном соотношении типов принудительного лечения может показаться странным лишь на первый взгляд. Ступенчатость принудительного лечения подразумевает, что больной после завершения лечения в медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в стационарных условиях специализированного типа или специализированного типа с интенсивным наблюдением, не выписывается сразу под амбулаторное наблюдение, а продолжает лечение в стационаре, но уже другого типа, где смягчается режим наблюдения за больным (п. 32 Приложения №18 к действующему Приказу Минздрава СССР № 225 от 21.03.88). Таким образом, хотя сроки принудительного лечения не определены законодательно, больные, попадая в стационар с максимально усиленным наблюдением, как правило, проходят все типы стационарного принудительного лечения, прежде чем выпишутся домой. Это увеличивает продолжительность их стационарного лечения. В группе ОГ средняя продолжительность стационарного лечения после первого убийства составила 5,3 года, а в группе К1 – 3,8 года. За счет довольно сильной дисперсии (тем более, что несколько

больных проходили лечение только в стационаре общего типа) разница между группами не является статистически достоверной, при этом не сложно заметить, что все же в группе ОГ определенная часть больных получала принудительное лечение в стационарных условиях гораздо дольше, чем остальные больные.

Влияние продолжительности лечения на вероятность повторного убийства статистически не доказано ( $\chi^2=2,1$ ;  $p>0,05$ ), тем более что, возможно, не сама продолжительность имеет значение, а тип принудительного лечения. Стационары специализированного типа с интенсивным наблюдением имеют отличающийся от других стационаров источник финансирования, они располагают другим штатным расписанием, что идет им на пользу и увеличивает возможности в проведении психокоррекционных и реабилитационных мероприятий. При этом стационары специализированного типа зачастую не имеют ни средств, ни достаточного количества помещений и инвентаря для проведения коррекционных и реабилитационных мероприятий на том уровне, на котором проводились такие мероприятия в стационаре специализированного типа с интенсивным наблюдением. Диссонанс между разными уровнями принудительного лечения имеет значение в формировании дальнейшего поведения больных, это хорошо видно по динамике занятости пациента после проведенного в стационаре лечения. После принудительного лечения в стационарных условиях в группе ОГ 41 пациент (80,4%) не изменил свой привычный уклад жизни (не устраивались на работу, не меняли микросоциальное окружение, не занимались работой в быту и т.д.), а в группе К1 – 44 (86,3%). Вне зависимости от типа лечения, назначенного судом, больные помещались в стационар специализированного типа и общего типа, что, судя по цифрам, нивелировало усилия по коррекционной работе, проводимой в стационарах специализированного типа с интенсивным наблюдением. Это явление можно объяснить отсутствием развитой системы занятости больных (после ликвидации трудовых мастерских в большинстве психиатрических больниц), оно по своей сути схоже с «пенитенциарным аутизмом», характерным для осужденных [9].

Однако, и усилия амбулаторной психиатрической службы были невразумительными: 12 больных группы ОГ (23,5%) на этапе принудительного амбулаторного наблюдения и лечения не наблюдались участковым врачом-психиатром, не получали надлежащее медикаментозное сопровождение. Исходя из логики законодателя, таким больным следовало бы изменить тип принудительного лечения, что не было сделано ни в одном случае. Нам представляется возможным полагать, что четверть больных, совершивших повторные убийства, могла их не совершить

**Недостатки лечебно-профилактических мероприятий,  
оказывающие влияние на повторное совершение убийства больным шизофренией**

| Фактор                                                                                            | Возможное влияние                                                                                        | Ошибка в тактике                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ошибка в постановке первоначального диагноза (18 пациентов, 35,3%)                                | Формирование хронического течения заболевания, недостаточный контроль над симптомами                     | Нарушение принципа клинической обоснованности                                                              |
| Низкая частота ремиссий и послаблений (8 пациентов, 15,6%)                                        | Формирование вторично резистентного течения                                                              | Нарушение принципа интенсивности лечения<br>(либо обусловлено изначально резистентными формами шизофрении) |
| Первое обращение к психиатру только после совершения убийства (28 пациентов, 54,9%)               | Формирование бредовой фабулы (при продуктивном механизме), углубление дефекта (при негативно-личностном) | Нарушение принципа интенсивности (наиболее раннего начала лечения)                                         |
| Несовпадение мнения суда и СПЭ о необходимом типе принудительного лечения (14 пациентов, 27,5%)   | Недостаточный объем помощи при проведении принудительного лечения                                        | Нарушение принципа комплексности                                                                           |
| Отсутствие изменения образа жизни после принудительного стационарного лечения (41 пациент, 80,4%) | Сохранение провоцирующих микросоциальных факторов                                                        | Нарушение принципа комплексности                                                                           |
| Высокая частота «шаблонной» терапии (18 пациентов, 35,3%)                                         | Неполное купирование психопатологической симптоматики                                                    | Нарушение принципа клинической обоснованности                                                              |
| Недостаточный объем психиатрической помощи в амбулаторном звене (12 пациентов, 23,5%)             | Отсутствие контроля за обострениями                                                                      | Нарушение принципа динамичности                                                                            |

при своевременной активности амбулаторной службы.

Как видно из таблицы, выявлены нарушения многих принципов успешного лечения пациента. Зачастую это связано с организационными аспектами. Конечно, необходимо учитывать, что лечебный процесс подразумевает и участие самого больного, который чаще всего проявляет нонкомплаенс, и заинтересованность родственников, что обнаруживается далеко не всегда. Цели принудительного лечения могут быть достигнуты только тогда, когда будут достигнуты цели лечения вообще, необходимо соблюдать принципы лечения тяжелого хронического расстройства вне зависимости от того, принудительно терапия проводится или нет, только в этом случае можно добиться положительных результатов.

### Заключение

В результате исследования выявлен ряд недостатков профилактических мер по снижению потенциальной опасности больных шизофренией:

- неточности в постановке диагноза;
- нерациональное использование методов фармакотерапии и биологических методов лечения;
- недостаточный уровень обеспеченности больных амбулаторной психиатрической помощью;
- несовпадение типа принудительного лечения, рекомендованного комиссией экспертов, с решением суда;
- «перекося» в социально-реабилитационных мероприятиях: высокий уровень обеспеченности ими в стационарах специализированного типа с интенсивным наблюдением и низкий в других стационарах.

Эти недостатки имеют под собой разные причины, но результатом их становится недостаточная эффективность проводимого принудительного лечения, а значит, они требуют своего решения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Т.Б., Шостакович Б.В. Агрессия и психическое здоровье / под ред. Т.Б. Дмитриевой и Б.В. Шостаковича. СПб., 2002. 349 с.
2. Кирилова А.В., Костюк Г.П., Нохуров Б.А. К вопросу о клинико-социальных критериях прекращения активного диспансерного наблюдения // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 3. С. 43–47.
3. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 4. С. 71–74.
4. Кулинчик Н.И., Нестер Л.Н., Савченков В.Н., Чегерова Т.И., Балашов А.Д. К вопросу об опасности лиц, страдающих шизофренией // Российский психиатрический журнал. 2008. № 5. С. 22–27.
5. Кушнир А.Н. Факторы риска и антириска повторной реализации общественно опасных действий больными шизофренией // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2015. №3. С. 27–37.
6. Макушкина О.А. Система профилактики опасных действий психически больных в Российской Федерации: мониторинг показателей и оценка эффективности // Российский психиатрический журнал. 2015. № 5. С. 29–37.
7. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.
8. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). М.: Социально-политическая мысль, 2012. 1080 с.
9. Узлов Н.Д. Приговоренные к жизни: самооценка агрессивности и чувства вины осужденными к пожизненным срокам лишения свободы // Суицидология. 2015. Т. 6, №1. С. 42–53.

10. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Психиатрия. Руководство для врачей. М.: Гэотар-медиа, 2011. 492 с.
11. Soyka M., Morhart-Klute V., Schoech H. Delinquency and criminal offences in former schizophrenic inpatients 7-12 years following discharge // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neuroscine. 2004. Vol. 254. P. 289–294.
12. Wallace C., Mullen P.E., Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25 year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. P.716–727

## ПОВТОРНЫЕ УБИЙСТВА, СОВЕШЕННЫЕ БОЛЬНЫМИ ШИЗОФРЕНИЕЙ: К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

**А.С. Бобков, В.А. Солдаткин**

Статья посвящено анализу причин совершения больными шизофренией повторных особо тяжких деяний – убийств. Тема эта многогранна и объемна; настоящее сообщение посвящено влиянию недостатков системы принудительного лечения. В результате исследования, в которое были включены 51 больной шизофренией, совершивший повторные убийства, 51 больной шизофренией, совершивший одно убийство, и 51 больной шизофренией, не нарушавший закон, выявлен ряд недостатков профилактических мер по снижению потенциальной опасности больных шизофренией: неточности в постановке диагноза; нерациональное использование

методов фармакотерапии и биологических методов лечения; недостаточный уровень обеспеченности больных амбулаторной психиатрической помощью; несовпадение типа принудительного лечения, рекомендованного комиссией экспертов, с решением суда; «перекося» в социально-реабилитационных мероприятиях: высокий уровень обеспеченности ими в стационарах специализированного типа с интенсивным наблюдением и низкий в других стационарах. Указанные факторы имеют значение в совершении повторных тяжких деликтов, что подтверждается методами доказательной медицины.

**Ключевые слова:** шизофрения, убийство, превенция.

## REPEATED MURDERS COMMITTED BY SCHIZOPHRENIC PATIENTS: EXPLORING CAUSES OF INEFFECTIVE FORENSIC COMPULSORY TREATMENT

**A.S. Bobkov, V.A. Soldatkin**

The authors analyze the causes of repeated severe offences (murders) committed by schizophrenic patients. The subject is complex and multifaceted and this paper deals with faults of the forensic compulsory treatment system. Material: 51 schizophrenic patients that committed repeated murders; 51 schizophrenic patients that committed single murders and 51 schizophrenic patients that did not violate law. Investigation reveals a number of inadequate preventive measures that should originally be aimed at reduction of potential dangerousness of schizophrenic patients including

faulty diagnosis, inadequate use of medication and biological treatments, insufficient access to outpatient psychiatric care, difference between the type of compulsory treatment recommended by forensic psychiatric experts and the one ordered by the court, unequal availability of social-rehabilitation programs: well developed in high-security special hospitals and insufficient in other hospitals. The mentioned factors play an important role in repeated offences and their significance is confirmed by evidence-based medicine.

**Key words:** schizophrenia, murder, prevention

---

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

**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

УДК 614(571)

## **ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Л.В. Шукиль, А.И. Чеперин, А.Д. Шеллер, Т.Ф. Волчкова**

*БУЗ Омской области*

*«Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодников»*

Последние годы в нашей стране происходит активное преобразование психиатрических служб со смещением акцента на внебольничные звенья и внедрением современных форм психосоциального лечения и реабилитации [6–14, 48, 49].

Внедрение новых организационных форм психиатрической помощи позволило определить положительные тенденции в отношении частоты и длительности госпитализаций больных, уменьшения развития госпитализма, улучшения ряда социальных показателей (трудовое, семейное функционирование, навыки социального взаимодействия) [23, 40–42].

В основе ведения психически больных наиболее оптимальным и эффективным считается биопсихосоциальный подход с постановкой функционального диагноза на основе полипрофессионального бригадного ведения пациентов, проведением адекватных мероприятий психофармакотерапии и психосоциальной реабилитации [17, 37, 48, 49].

Многие авторы подчеркивают, что психосоциальные мероприятия более эффективны в случаях адресованности к личности больного, создания активной терапевтической среды, работы с ближайшим окружением, учета местных особенностей организации психиатрической помощи и служб социальной защиты [1–5, 18, 20–22, 24, 26–30, 32–39].

Высокая актуальность проблем организации внебольничной помощи лицам с психическими расстройствами способствовала выходу Приказа Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 N 566н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.07.2012 N 24895).

Согласно этому приказу, выделяются спектр структурных подразделений, оказывающих медико-реабилитационную помощь при психических расстройствах и расстройствах поведения на всех этапах ее оказания (амбулаторном, в условиях дневного стационара и психиатрической больницы), виды медико-социальных функций, осуществляемых в рамках бригадного ведения пациентов, а также штатное расписание всех подразделений, в струк-

туре которых, кроме специалистов медицинских специальностей, предусмотрено увеличенное по сравнению со стандартными подразделениями количество клинических психологов и специалистов по социальной работе, что создает дополнительные возможности для осуществления данной работы в психиатрических учреждениях.

Разнообразие и эффективность лечебно-реабилитационных воздействий во многом зависят не только от использования клинически обоснованных и эффективных медицинских технологий, но и от уровня организации психиатрической службы, наличия необходимых структурных подразделений, их взаимодействия, наличия подготовленных кадров и др., а также постоянного контроля результатов деятельности.

Выполнение основной цели оказания психиатрической помощи больным различными формами шизофрении – восстановление психического, психологического, семейного и социального статуса пациента, позволяющего реинтегрироваться в общество с учетом клинических предпосылок, осуществляется на основе комплексного биопсихосоциального подхода в процессе выполнения широкого комплекса реабилитационных мероприятий. Основные задачи специализированной психиатрической помощи и реабилитации больных шизофренией решаются в условиях диспансера (диспансерного отделения), дневного стационара (ДС), стационара на дому (СНД), лечебно-производственных (трудовых) мастерских (ЛПМ) и больничных отделений.

Исследования показали, что полустационары способствуют большей адаптации больных с психическими расстройствами в обществе в связи с отсутствием депривации, угрозы госпитализма, дают возможность создания оптимальных условий для реинтегративной терапии [44–48, 50–53].

### **Структура психиатрической помощи в Омской области**

В Омской области последние 12 лет активно развиваются все основные виды стационарной и внебольничной психиатрической помощи на основе

бригадного полипрофессионального ведения пациентов с применением современных методов психосоциального лечения и реабилитации. Многие из них доказали свою эффективность и получили научное обоснование [5, 38, 40].

Исследования Н.Д.Букреевой и соавт. [2] показали, что использование системного подхода к организации психиатрической помощи, ориентированного на преимущественное оказание психиатрической помощи во внебольничных условиях, развитие внебольничных форм помощи, выделение целевых групп пациентов, страдающих шизофренией и перераспределение имеющихся психиатрических ресурсов с целью максимального удовлетворения потребностей больных шизофренией в лечебно-реабилитационных программах и лекарственном обеспечении, включающем современные антипсихотики и антидепрессанты, а также препараты пролонгированного действия, позволили сократить расходы бюджетов всех уровней на 32%.

В Омской области система оказания специализированной помощи лицам, страдающими 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.Солодникова» (БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодникова»).

Психиатрическая служба Омской области в настоящее время сформирована как завершённый лечебно-

реабилитационный комплекс согласно положениям Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России от 17 мая 2012 года № 566н.

С целью стратегического развития психиатрической службы и обеспечения доступности психиатрической помощи в Омской области осуществляются:

- маршрутизация потоков пациентов для оказания специализированной помощи в оптимальном объеме;
- соблюдение преемственности при оказании медицинской помощи в структурных подразделениях учреждения с применением современных технологий и методов лечения и реабилитации;
- оценка эффективности оказания помощи с контролем качества на всех этапах.

Одним из ведущих факторов, повышающим эффективность и качество медицинской помощи лицам с психическими расстройствами, является преемственность между структурными подразделениями службы, что в Омской области удается успешно реализовывать (рис. 1–5). Активно используется разделение потоков амбулаторных пациентов, позволяющее оказывать адекватную медицинскую и психосоциальную помощь разным категориям пациентов, в том числе особое внимание уделяется разработке и внедрению оптимальных программ помощи:

- кризисным пациентам;
- лицам с первым психотическим эпизодом;
- пациентам с частыми и длительными госпитализациями;
- больным, утратившим социальные связи и жилье;
- пациентам, склонным к совершению общественно опасных действий;
- пациентам детского и пожилого возраста.



Рис. 1. Реализация преемственности при оказании психиатрической помощи для лиц с первым психотическим эпизодом

Рис. 2. Реализация преемственности при оказании психиатрической помощи для лиц с длительными частыми госпитализациями



Рис. 3. Реализация преемственности при оказании психиатрической помощи пациентам с хроническими психическими расстройствами



Рис. 4. Реализация преемственности при оказании психиатрической помощи кризисным пациентам

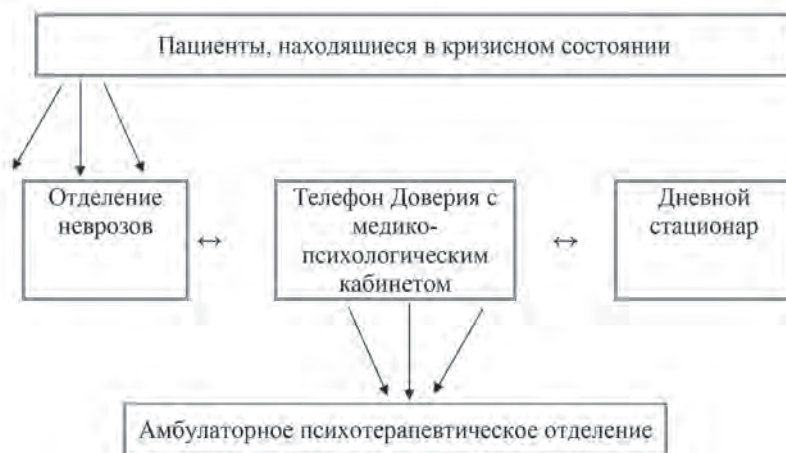


Рис. 5. Реализация преемственности при оказании психиатрической помощи лицам пожилого возраста



Медико-социальная реабилитация в БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» обеспечивается:

- последовательными и согласованными действиями специалистов на этапах оказания психиатрической помощи;

- широким внедрением полустационарных форм оказания помощи – дневных стационаров, дополняющих традиционные стационарные и амбулаторные.

Реабилитационные мероприятия выполняются бригадой специалистов, в состав которой входят: врач-психиатр, врач-психотерапевт, медицинский психолог, специалист по социальной работе и медицинская сестра. Бригадный подход к ведению пациентов был выбран в связи с тем, что при его использовании каждый участник терапевтической команды должен воспринимать всю полноту информации о пациенте и окружающей его действительности в аспекте своей профессии, дополняя усилия других. При этом совместно принимается оптимальное решение, в результате обеспечивается воздействие на все уровни поражения – биологический, личностный и социальный.

Целесообразно остановиться на наиболее значимых звеньях каждой из схем движения пациентов, представленных выше. Так, *лица с первым психотическим эпизодом* составляют особую группу наблюдения (рис. 1). В структуре БУЗ ОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» с 2003 года внедрены новые подходы к оказанию комплексной помощи данному контингенту больных и их родственникам. Было создано отделение первого психотического эпизода на 50 коек с дневным стационаром на 20 мест, а на амбулаторном этапе наблюдения – ассертивная бригада на 15 мест для интенсивного лечения пациентов на дому и 5 психиатрических участков для амбулаторного наблюдения пациентов (по количеству административных округов г.Омска). Считаем целесообразным выделить для данной категории больных специального амбулаторного этапа, где более качественно будет оказана помощь.

Пациенты курируются двумя полипрофессиональными бригадами – стационарной и амбулаторной с использованием всех основных методов и технологий работы с больными «первого эпизода».

Лечение больных по программе первого психотического эпизода основывается на комплексном подходе, подразумевающим единство психофармакотерапии и различных методов психосоциального лечения и психосоциальной реабилитации. До 90% пациентов обеспечивается современными психофармакологическими средствами за счет Постановления Правительства Омской области от 30 сентября 2009 г. N 175-п «Об утверждении долгосрочной целевой программы Омской области «Развитие системы здравоохранения Омской области» на 2010–2015 годы» (далее РЦП), где выделены две категории пациентов, в том числе – пациенты, перенесшие первый психотический эпизод, молодого трудоспособного возраста

с высоким реабилитационным потенциалом. Психосоциальная реабилитация и когнитивная психотерапия являются неотъемлемой частью лечения как на госпитальном этапе, так и на этапе постгоспитальной курации. Усвоение членами семьи и самим пациентом сведений о последствиях болезни и необходимости ее лечения способствует снижению частоты дальнейших рецидивов и улучшению терапевтических отношений между пациентами, специалистами и лицами, осуществляющими уход за больными. Это имеет существенное значение для стабилизации и дезактуализации позитивной и негативной симптоматики, а также для раннего распознавания и лечения начинающихся рецидивов.

*Пациенты с частыми и длительными госпитализациями* требуют повышенного внимания, прежде всего, на амбулаторном этапе наблюдения (рис. 2), так как нередко причиной повторных обострений служит отсутствие приверженности к терапии, плохая переносимость лечения, в том числе – в связи с наличием сопутствующей патологии.

В условиях амбулаторного звена психиатрической службы функционирует *отделение интенсивного лечения в сообществе (ОИЛС)*, основанное в 2005 году и предназначенное для оказания помощи психически больным, состояние которых требует усиления или интенсивного проведения терапии, а также психосоциальной реабилитации при отсутствии показаний к обязательной госпитализации (лица, госпитализируемые более двух раз в год и с длительностью стационарного лечения более 6 мес.). Таким образом, оно представляет собой альтернативу стационарной психиатрической помощи, осуществляя свою деятельность во внебольничных условиях, в том числе по месту жительства пациентов.

В процессе терапии проводится переход от курации на дому (на начальных этапах) к активному посещению пациентом отделения; выбирается оптимальная антипсихотическая терапия преимущественно с использованием современных психофармакологических средств. Проводится раннее присоединение психосоциальных вмешательств, а пациент активно включается в поэтапный процесс своего социального восстановления. Последующее лечение больных осуществляется на созданном при отделении участке, ориентированном на оказание помощи только пациентам ОИЛС.

100 койко-мест условно распределены следующим образом:

- 70 койко-мест для больных с неблагоприятным течением заболевания, то есть имеющих 2 и более госпитализаций в год и/или 1 госпитализацию в 6 и более месяцев;

- 30 койко-мест для пациентов первого психотического эпизода.

Отделение обслуживает все психиатрические участки города (района обслуживания нашей

больницы) и работает ежедневно, за исключением выходных и праздничных дней. В другое время и ночью при возникновении непредвиденных ситуаций пациенты отделения могут обратиться в Скорую психиатрическую помощь. Отделение обеспечивается автотранспортом лечебного учреждения в 2 смены для посещения пациентов на дому, что позволяет собрать полный анамнез социального состояния пациента при поступлении, когда на дом выезжают все члены полипрофессиональной бригады.

Разработан стандартизированный этапный план ведения пациентов в отделении. Курация пациентов подразумевает раннее присоединение к психофармакотерапии методов психосоциального воздействия, работу с ближайшим окружением пациентов, а именно оказание эмоциональной поддержки и проведение психосоциальных тренингов, последующее ведение пациентов с целью повышения уровня их социального функционирования, формирование у пациентов ответственности за свое здоровье, отношение к лечению и приемлемое поведение в социуме.

Интенсивная работа с пациентами на базе данного отделения показала его эффективность. Деятельность полипрофессиональной бригады существенно снижает количество госпитализаций у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и позволяет разрешить целый комплекс клинических и психосоциальных проблем. Во многом этому способствует бригадный метод работы специалистов на основе принципа партнерства с пациентом путем поэтапного проведения комплексного лечения с возможностью его оказания в любое время суток.

*Пациенты с хроническими психическими расстройствами* представляют собой основной контингент любой психиатрической клиники. Однако каждый из них заслуживает внимания, с учетом индивидуальных особенностей и жизненной ситуации в целом. Рассмотреть каждый случай индивидуально позволяет развитая система внебольничной помощи, куда пациент попадает по окончании госпитального наблюдения (рис. 3).

Одним из звеньев в структуре внестационарных отделений является ОИЛС, о котором было рассказано выше. Альтернативой ему является медико-реабилитационное отделение, созданное в 2003 году. Первоначально данное подразделение было рассчитано на 50 мест дневного пребывания пациентов с хроническим течением психических заболеваний. С января 2014 года отделение расширено до 65 койко-мест.

Отделение принимает пациентов, имеющих психическое расстройство, направляемых участковыми психиатрами в случаях: а) обострений психического расстройства у пациентов, не требующих обязательной госпитализации в психиатрическое отделение, имеющих положительную установку на лечение и упорядоченное поведение; б) неблагопри-

ятного течения психического расстройства у пациентов, сохраняющих относительно упорядоченное поведение, нуждающиеся в проведении психосоциальной реабилитации с целью восстановления психических функций, навыков, знаний, форм поведения, социальной адаптации; в) необходимости налаживания социальных контактов, решения вопросов занятости одиноких или не имеющих достаточной социальной поддержки пациентов с хроническими психическими расстройствами вне обострения; г) необходимости продолжения лечения и проведения мероприятий психосоциальной реабилитации пациентам, перенесшим первый психотический эпизод.

Противопоказано поступление пациентов: а) представляющих непосредственную опасность для себя и окружающих; б) имеющих в анамнезе суицидальные попытки; в) страдающих тяжелой сопутствующей соматической патологией и инфекционными заболеваниями (в период обострения); г) с отказом от лечения и наблюдения, не способных выполнять режим отделения, отрицательно влияющих на других пациентов; д) страдающих алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями; е) в возрасте старше 65 лет.

Созданная в условиях медико-реабилитационного отделения активная терапевтическая среда является дополнительной формой психокоррекционного воздействия и позволяет в наиболее благоприятных условиях осуществлять весь комплекс психосоциальных вмешательств. Организация терапевтической среды реализуется через следующие базовые компоненты:

- бригадный способ ведения пациентов с ведущей ролью врача-психиатра;
- индивидуальное ведение пациентов (программа «case management»);
- структурирование режимов лечения, психосоциальной реабилитации, трудовой занятости и досуга;
- режим «открытых дверей»;
- внешний вид сотрудников и оформление основных помещений;
- программа «сопровождение после выписки»;
- поощрение самостоятельности и инициативы больных.

Работа специалистов отделения организована по принципу «Ведение индивидуального случая» («case management») и подразумевает: 1) получение одним из участников полипрофессиональной бригады (менеджером) максимума информации о социальном функционировании пациента, качестве его жизни (в т.ч. путем посещения на дому); 2) участие менеджера совместно с другими членами бригады в формулировке функционального диагноза, составлении реабилитационного маршрута и последующего мониторинга за посещением отделения, регулярностью приема препаратов, своевременностью оказания необходимой помощи, выполнением намеченного плана реабилитации.

Охват пациентов помощью специалистов полипрофессиональной бригады в данном подразделении достигает 100%.

В медико-реабилитационном отделении организовано два «Клуба пациентов», где используются разнообразные досуговые, реабилитационные, познавательные программы, создающие развивающую среду для пациентов с предоставлением возможности для полезной творческой занятости. Работают театр, поэтическая студия, кружки, швейный класс на 25 посадочных мест.

Данное отделение, кроме прочего, является методическим центром по психосоциальной реабилитации, активно сотрудничает с родственниками пациентов, общественными, бюджетными, коммерческими организациями города в целях расширения возможностей по организации досуговой и трудовой занятости пациентов.

Одним из результатов этой работы является трудоустройство больных на открытое производство (около 30 чел. ежегодно), а всего за год успешно проходят реабилитационные программы более 300 пациентов.

В Омской области уделяется большое внимание *лицам с психическими расстройствами, утратившим социальные связи и жилье*. На базе загородного отделения БУЗ ОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» внедрена программа «Жилье с поддержкой». Основными критериями отбора для включения в программу являлись: желание клиента участвовать в программе, отсутствие тяжелой соматической патологии, наличие ремиссии, в том числе медикаментозной, отсутствие противопоказаний (суицидальная опасность, общественно опасные действия, зависимости, психопатизация), наличие реальных реабилитационных перспектив, отсутствие выраженных негативных расстройств. Анкетирование установило основные проблемы социального плана, препятствующие самостоятельному проживанию в сообществе: «госпитализм», дефицит социально-бытовых навыков, утрата социальных связей с родственниками, отсутствие жилья, неполный комплект документов.

Учитывая разнородность пациентов по полу, возрасту, нозологии, уровню выраженности психических расстройств, с различной профессиональной подготовкой было разработано 3 варианта психосоциальной реабилитационной программы:

- 1) отделение – общежитие – выписка – самостоятельное проживание в сообществе,
- 2) отделение – общежитие – квартиры с поддержкой – трудоустройство,
- 3) отделение – квартиры с поддержкой – трудоустройство.

В ходе реализации программы были намечены индивидуальные реабилитационные подходы, которые в результате деятельности специалистов ассертивных бригад привели к положительной дина-

мике психического состояния пациентов и значительно улучшили их социальное функционирование и качество жизни.

В настоящее время в данной программе участвуют 47 пациентов, проживающих в 25 квартирах. В помещениях выполнен косметический ремонт. С помощью администрации отделения, родных и спонсорской помощи они укомплектованы необходимой мебелью, мягким инвентарем, кухонной посудой. Клиенты зарегистрированы в данных квартирах через администрации сельских советов.

Практически все пациенты удержались в программе, некоторые, восстановив связи с родственниками, переехали к ним. Большинство пациентов трудоустроены в подсобное хозяйство Загородного отделения и фермерские хозяйства. В общей сложности трудоустроено 69,2% пациентов. Кроме того, имеются случаи самостоятельного съема жилья и проживания в социальном жилье. Все пациенты продолжают посещать мероприятия, которые организуются в Загородном отделении, они активно участвуют в клубной работе.

Реализация данной программы показала, что психосоциальные лечебно-реабилитационные мероприятия, выполняемые ассертивной бригадой по программе «Жилье с поддержкой» повышают степень адаптированности длительно болеющих больных шизофренией, способствуют формированию навыков автономного проживания и трудовой реадaptации. В данной ассертивной бригаде основная роль принадлежит специалистам по социальной работе и психологам, которые прикладывают максимум усилий для возвращения в социум пациентов, утративших социальные связи.

Оказанием лечебно-реабилитационной помощи лицам, попавшим в сложную жизненную ситуацию, повлекшую за собой нарушения физического и психического здоровья, а также социального благополучия (кризисные пациенты) (рис. 4), занимаются антикризисные службы Омской области, включающие следующие структуры: 1) бюджетные учреждения здравоохранения непсихотического профиля, имеющие антикризисную направленность; 2) лечебно-профилактические учреждения г.Омска психотического и непсихотического профиля; 3) муниципальные учреждения сельских районов (Центральные районные больницы), кабинеты сельских психиатров и психиатрическое отделение в Центральной районной больнице г.Тары Омской области.

С 2009 года распоряжением Правительства Омской области была создана и активно работает межведомственная комиссия, в состав которой входят представители разных Министерств, так как медицинская составляющая всех девиантных расстройств минимальна.

Одной из задач антикризисной службы является сбор и обработка статистической информации о

суицидальных попытках и завершённых суицидах. Долгое время информация была неполной – сведения поступали только со станции скорой помощи, токсикологического отделения Больницы скорой медицинской помощи, детской областной больницы, Бюро судебно-медицинской экспертизы и из некоторых лечебно-профилактических учреждений города. В 2009 году, благодаря слаженной работе межведомственной комиссии, была организована работа «защищенного» рабочего места VIPNet, куда ежемесячно стекается вся информация по суицидам из лечебно-профилактических учреждений города и районов области (токсикологический центр Больницы скорой медицинской помощи №1, бюро судебно-медицинской экспертизы, городская станция скорой медицинской помощи, Центральные районные больницы Омской области, отделение здорового образа жизни и медицинской информации, учебные учреждения г.Омска и Омской области, центры социальной защиты Омской области, общественные организации, государственные центры занятости, служба спасения ГУ МЧС России по Омской области, подразделения УВД Омской области). За последний год поступление сведений из 32 районов области происходит регулярно и своевременно.

Антикризисная служба БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» работает на основе принципов доступности, безотлагательности, анонимности и преемственности и включает в себя:

- круглосуточный бесплатный анонимный телефон экстренной медико-психологической помощи «Телефон доверия». На телефоне (в том числе бесплатные номера всех мобильных операторов региона) работает полипрофессиональная бригада, состоящая из врача-психиатра или врача-нарколога и психолога.

- Дневной психологический «Телефон доверия», где проводят психологические консультации по телефону психологи.

- Кабинет амбулаторной психотерапевтической (кризисной) помощи, где врачи и психологи осуществляют прием кризисных пациентов и суицидентов.

- Кабинет медико-психологического консультирования, где проводятся индивидуальные и групповые психотерапевтические занятия врачами-психиатрами, врачами-психотерапевтами, психологами.

Стационарная помощь оказывается на базе двух отделений невротозов с койками круглосуточного и дневного пребывания БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников». Амбулаторное ведение пациентов осуществляется врачами-психотерапевтами амбулаторного психотерапевтического отделения. Промежуточным этапом нередко выступает дневной стационар для взрослого населения БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников».

Ежегодно помощь оказывается более чем 4 тысячам человек.

Развитие психиатрической службы Омской области последние годы идет по пути развития адресных видов помощи, что выражается и в развитии *геронтологической психиатрической службы* региона (рис. 5).

В условиях диспансерного отделения для взрослого населения более 5 лет назад был организован геронтологический кабинет, где прием ведет врач-психиатр-геронтолог, в задачи которого входят оказание специализированной геронтопсихиатрической медицинской помощи населению старших возрастных групп; определение наличия психического расстройства у лиц пожилого и старческого возраста; амбулаторное лечение данной категории пациентов; организация преемственности между амбулаторным и стационарным звеном; организация реабилитационных мероприятий, оказания помощи родственникам по уходу за больными; формирование базы данных больных пожилого возраста, страдающих психическими заболеваниями; направление пациентов на стационарное лечение; проведение экспертиз разного характера.

В структуре стационара БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» функционирует *два сомато-геронтологических отделения*.

Новым подразделением, функционирующим с 2016 года является *отделение интенсивного лечения в сообществе для лиц пожилого и старческого возраста*.

Среди лиц, страдающих психическими расстройствами, по данным статистики, совокупная доля общественно опасных действий невелика, но существует тенденция к её увеличению [16, 32, 33]. Это обуславливает необходимость выделения их в особую группу наблюдения, в рамках оказания адресной помощи.

На базе диспансерного отделения для взрослого населения функционирует *кабинет активного диспансерного наблюдения (АДН)*, где наблюдаются и получают комплексную помощь пациенты, склонные к совершению общественно опасных действий (открыт в 2000 г.). Наблюдение осуществляет полипрофессиональная бригада, которая взаимодействует со специалистами стационарных и амбулаторных подразделений больницы. На сегодняшний день под наблюдением находится 483 человека.

Анализ формулы общественной опасности применительно к каждому конкретному больному позволяет выявить наиболее слабые звенья в цепочке факторов, участвующих в формировании психопатологического механизма опасного поведения, и направить на них основные профилактические усилия. В одних случаях это будет обеспечение непрерывной адекватной терапии, в других – своевременное обнаружение рецидива, в-третьих, воздействие на микросоциальные факторы. Большое значение имеет оказание возможной социальной помощи больному (оформление инвалидности, содействие в назначении

пенсии, восстановление прописки/регистрации, урегулирование жилищных вопросов, помощь в трудоустройстве). Решение этих проблем возложено на участников полипрофессиональной бригады.

Анализ состояния принудительного лечения в БУЗ ОО «КПБ им. Н.Н.Солодникова», оценка показателей позволяет сделать вывод, что в целом имеется положительная динамика, выражающаяся в уменьшении количества лиц, находящихся на принудительном лечении, значительном количестве отмен принудительных мер при одновременном уменьшении количества повторных общественно опасных действий среди лиц, состоящих на АДН. Выполнен большой объем социальной работы, что позволило значительно уменьшить количество больных с нерешенными социальными проблемами, произвести выписку из стационара больных с длительными сроками пребывания в стационаре. Решение вопроса о бесплатном получении в диспансерном отделении клиники медикаментов, в том числе пролонгированного действия (за счет РПЦ), больными, состоящими под наблюдением кабинета АДН, позволило улучшить качество жизни больных и их родственников.

### Результаты

Значимым результатом применения новых технологий стало существенное снижение числа госпитализаций в стационарные отделения – в среднем на тысячу в год. За четыре года в 1,5 раза уменьшилось количество пациентов, пребывающих в больнице более года. Процент повторных поступлений снизился с 16% до 14% [43].

Индикаторными показателями эффективности проводимой работы являются:

- снижение доли повторных госпитализаций в БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодникова» на 1,4% (с 14,8% в 2010 г. до 13,4% в 2014 г.);
- сокращение средней длительности пребывания больного на койке на 5,1% (с 84,8 дней в 2011 г. до 79,7 в 2014 г.);
- снижение количества вызовов скорой психиатрической помощи на 8,7% (с 5 494 в 2010 г. до 4 828 в 2014 г.);
- снижение первичного выхода на инвалидность у больных психическими расстройствами на 4,4% (с 28,9% в 2010 г. до 24,5% в 2014 г.).

Одновременно улучшается социальная адаптация и качество жизни пациентов.

Внедрение стационарзамещающих форм помощи лицам с психическими расстройствами имеет и экономическую выгоду – так, стоимость койко-дня в круглосуточном стационаре в БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодникова» составляет 737,63 рублей, а в дневном стационаре – 412,7 рублей.

В полном объеме система оценки качества и эффективности деятельности психиатрических служб [2], должна включать:

- стандарты качества, определяющие объемы лечебно-диагностических и реабилитационных процедур в соответствии со стандартами медицинской помощи в области психиатрии;

- критерии качества, отражающие требования к психическому и социальному статусу пациента на момент окончания лечения;

- планируемые конечные результаты деятельности учреждений, их подразделений, службы в целом, их значения, оценочные шкалы и оценку в соответствии с ними результатов работы (балльная оценка);

- порядок обеспечения контроля качества.

Система контроля качества должна иметь много-ступенчатый характер. На первой ступени контроль качества должен обеспечиваться заведующими подразделениями, при этом оценивается уровень качества лечения каждого пролеченного больного. Это делается на основе изучения истории болезни и самого больного и соотносится с требованиями стандартов и критериев качества.

На второй ступени происходит оценка качества лечения больного участковым врачом, направившим пациента на лечение и принявшим его при выписке.

На третьей ступени – контроль качества осуществляется заместителем главного врача совместно с заведующими подразделениями и с привлечением, в необходимых случаях, участковых врачей один раз в месяц; кроме того, оцениваются показатели работы подразделения в их соответствии с МОКЭД.

Четвертая ступень оценки деятельности подразделения обеспечивается экспертной комиссией учреждения. Она проводится раз в месяц путем сравнения достигнутых показателей с планируемыми показателями модели оценки качества и эффективности деятельности.

Пятая ступень – оценка деятельности объединения экспертной комиссией регионального органа управления здравоохранением.

Кроме того, правомочно привлечение к оценке качества лечения и мнения пациентов и их родственников, которое может выясняться с помощью анкетирования [49].

Таким образом, комплексная оценка соблюдения стандартов качества диагностики, лечения и реабилитации каждого больного и выполнение основных индикаторов деятельности учреждений (подразделений) и службы в целом позволит оценивать качество и эффективность деятельности психиатрических учреждений, способствовать выбору оптимальных управленческих решений, а также влиять на него путем адекватного планирования, управления и финансирования.

Внедрение современных методов психосоциальной терапии и реабилитации подразумевает использование разумного подхода и оптимизацию психофармакотерапии, что у описанных категорий пациентов является немаловажным критерием,

влияющим на эффективность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

В настоящее время не существует препарата, который мог бы соответствовать потребностям всех пациентов, в результате чего на практике часто имеет место перевод с одного антипсихотика на другой. С этих позиций, каждый новый антипсихотик может предоставлять дополнительные возможности в терапии определенных клинических случаев в условиях, когда врачи ставят целью терапии пациентов с шизофренией не только купирование симптоматики, но и восстановление должного уровня социального функционирования, что требует наряду с психосоциальными вмешательствами длительной поддерживающей фармакологической терапии.

Описанные нами выше группы пациентов в большинстве случаев наблюдаются врачами-психиатрами амбулаторно, когда нет возможности ежедневного контроля за приемом препаратов, что обуславливает высокую вероятность несоблюдения режима приема препаратов. Причин тому может быть несколько: плохая переносимость, отсутствие достаточной критики к болезни у пациента и его близких, недостаток знаний о психическом расстройстве и вариантах лечения, некомплаенс и др.

Часть указанных проблем можно решить при помощи назначения пролонгированных форм антипсихотических лекарственных препаратов. К данной группе относится современный препарат – палипиридона пальмитат (ПП) (кспелион).

Доказанный в ряде исследований антирецидивный эффект ПП позволяет широко использовать его при организации психиатрической стационарозамещающей помощи для социально активных граждан, страдающих шизофренией, в случаях отказа от поддерживающей терапии таблетированными препа-

ратами или при наличии тяжелой переносимости типичных нейролептиков.

Непрерывное лечение с благоприятным соотношением безопасность/эффект играет ключевую роль в углублении и упрочении ремиссии (увеличении «дней без болезни») и улучшения прогноза, а также стало доминантой выбора ПП в повседневной практике, как, впрочем, и первой инъекционной пролонгированной формы атипичного антипсихотика – рисперидона-конста [26]. ПП показал себя более безопасным и лучше переносимым, чем типовая терапия. Социальный эффект ПП (восстановление и поддержание трудоспособности) тесно связан с клинической стабилизацией больных шизофренией и должен быть приумножен целевой психосоциальной работой по мере восстановления потребностей больных и их близких [3, 25, 27].

Таким образом, назначение ПП перспективно в группах больных с первым психотическим эпизодом, терапевтически резистентных (в связи с особенностями фармакодинамики) пациентов, и лиц, страдающих шизофренией, злоупотребляющих психоактивными веществами, склонных к физической и вербальной агрессии, при амбулаторном принудительном лечении [27, 29]. Данные первого отечественного математического моделирования пятилетнего применения ПП в группе часто госпитализируемых больных шизофренией [28] 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 больных. Ресурсосберегающий потенциал ПП должен быть востребован психиатрической помощью, ориентированной на личностно-социальное восстановление больных шизофренией на фоне адекватной поддерживающей фармакотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабин С.М. Организация психотерапевтической помощи в общепсихиатрическом стационаре: методическое пособие. Оренбург, 2011. 70 с.
2. Букреева Н.Д. Экспертиза уровня развития психиатрической службы Кемеровской области с целью подготовки методических рекомендаций по оптимизации оказания психиатрической помощи (эпидемиологические, организационные и клинико-экономические аспекты). Научный отчет. Москва, Кемерово, 2015. 216 с.
3. Былим И.А., Любов Е.Б. Пациенты и их близкие: оценка качества психиатрической помощи // Психическое здоровье. 2010. № 8. С. 56–71.
4. Вид В. Д. Психотерапия шизофрении. СПб.: Питер, 2008. 512 с.
5. Волчкова Т.Ф. Психосоциальная реабилитация больных расстройствами шизофренического спектра в условиях дневного стационара: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Томск, 2013. 26 с.
6. Гурович И.Я. Реформирование психиатрической помощи: организационно-методический аспект // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 4. С. 12–17.
7. Гурович И.Я. Реформирование психиатрической помощи: организационно-методический уровень // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. С. 51–52.
8. Гурович И.Я. Сберегающая (превентивная) психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 1. С. 5–9.
9. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии М.: Медпрактика, 2003. 262 с.
10. Гурович И.Я., Сальникова Л.И. Динамика состояния психиатрической помощи за пятилетие: противоречивость тенденций // XV съезд психиатров России: материалы съезда. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. С. 39–40.
11. Гурович И.Я., Сальникова Л.И., Кирьянова Е.М. и соавт. Особенности оказания психиатрической помощи одиноким больным шизофренией во внебольничных условиях: методические рекомендации № 2000/48. М., 2000. 22 с.
12. Гурович И.Я., Семенова Н.Д. Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации шизофрении: современные тенденции // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 4. С. 78–85.
13. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А. Общественно-ориентированная психиатрическая служба (служба с опорой на сообщество) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 5–10.
14. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: Медпрактика-М, 2004. 492 с.
15. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Уткин А.А., Степанова О.Н. Новая организационная форма психиатрической помощи: отделение внебольничной реабилитации // Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи / Под. ред. И.Я.Гуровича, О.Г.Ньюфельда. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. С. 217–225.

16. Дмитриева Т.Б., Шостакович Б.В., Ткаченко А.А. Руководство по судебной психиатрии. М.: Медицина, 2004. 592 с.
17. Иванова А.А. Амбулаторное принудительное лечение больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (клинико-социальный и реабилитационный аспекты): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 17 с.
18. Кабанов М.М. Проблема реабилитации психически больных и качество их жизни // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, № 1. С. 22–27.
19. Кадменская М.С. Психотерапевтическая среда как фактор повышения эффективности лечебно-реабилитационного процесса в отделениях психиатрической больницы // Материалы Четвертого национального конгресса по социальной психиатрии, посвященного 90-летию ФНБУ «ГНЦ С и СП им. В.П.Сербского» и Всероссийской конференции «Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным» / Под ред. З.И.Кекелидзе, В.Н.Краснова. М., 2011. С. 194.
20. Клиническая психология / Под ред. Б.Д. Карвасарского. М., 2004. 553 с.
21. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксеновой И.О. и соавт. Особенности организации реабилитационной работы с больными мало- и умеренно прогрессивной шизофренией в условиях комплекса дневной/ночной стационар // Шизофрения. СПб.: Гиппократ, 2004. С. 197–199.
22. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Аристов Т.А., Бурковский Г.В., Бутова Б.Г. Функциональный диагноз при эндогенных психических заболеваниях: пособие для врачей, медицинских психологов, специалистов по социальной работе и социальных работников. СПб., 2010. 47 с.
23. Краснянский Н.Л. Полустационар – оптимальная модель здравоохранения в XXI веке. 2003. – <http://www.psi.tamb.ru/trudi.html>.
24. Лиманкин О.В. Система психосоциальной помощи больным с длительными госпитализациями в условиях психиатрического стационара: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2007. 28 с.
25. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 11, Вып. 2. С. 43–50.
26. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении рisperидоном в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 11, Вып. 3. С. 66–73.
27. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С. 59–69.
28. 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.
29. Любов Е.Б. и соавт. Оценка больничными пациентами своих потребностей и удовлетворенности психиатрической помощью // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, Вып. 4. С. 51–56.
30. Любов Е.Б., Фролов М.Ю., Чапурин Ю.Ю., 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.
31. Методика активного диспансерного наблюдения [http://studme.org/40940/psihologiya/metodika\\_aktivnogo\\_dispansernogo\\_nablyudeniya](http://studme.org/40940/psihologiya/metodika_aktivnogo_dispansernogo_nablyudeniya)
32. Мохонько А.Р., Муганцева Л.А., Щукина Е.Я. Судебно-психиатрическая экспертиза лиц, совершивших общественно опасные действия (по данным отчетов о работе судебно-медицинских экспертных комиссий Российской Федерации) // Российский психиатрический журнал. 1999. № 5. С. 16–19.
33. Мохонько А.Р., Щукина Е.Я. Клинико-эпидемиологический анализ психически больных, совершивших общественно опасные действия // Психиатрия и общество. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2001. С. 275–284.
34. Петренко В.А. Рекомендации Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации (проект). <http://council.gov.ru/files/download/rekomendacii.doc>.
35. Расторгуева Н.И. Организация лечебно-реабилитационной помощи городскому населению в условиях дневного стационара психиатрической больницы // Материалы Четвертого национального конгресса по социальной психиатрии, посвященного 90-летию ФНБУ «ГНЦС и СП им. В.П.Сербского» и Всероссийской конференции «Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным» / Под ред. З.И.Кекелидзе, В.Н.Краснова. М., 2011. С. 39.
36. Рихард Б., Доржак М. Терапия средой в психиатрии, психотерапии и реабилитации / Под ред. С.М.Бабина / пер. с англ. Оренбург, 2003. 32 с.
37. Сиденкова А.П. Клинические особенности шизофрении у лиц, употребляющих наркотические вещества опийного ряда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2002.
38. Степанова О.Н. Комплексная полипрофессиональная помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в отделении настойчивого (интенсивного) лечения в сообществе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 20 с.
39. Тиганов А.С. Эндогенные психические заболевания / Под ред. А.С.Тиганова. 2005. – <http://www.psychiatry.ru/library/lib/show>
40. Уткин А.А. Новые формы оказания психиатрической помощи как часть системы комплексной психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 144 с.
41. Уткин А.А., Степанова О.Н. Инновационные формы психосоциальной терапии и реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в Омской области // Сибирский вестник психиатрии и неврологии. 2009. № 1. С. 124–127.
42. Уткин А.А., Степанова О.Н., Драчук О.А. Совершенствование психиатрической помощи в Омской области. <http://disabilitystudies.narod.ru/publ5.html>
43. Чеперин А.И. Психиатрическая служба Омской области: доступность, инновации и качество // Медицина и здоровье. 2010. № 8. <http://www.medicinarf.ru/journals/722/8822/>
44. Шапошникова Н.Н., Кузнецова Е.И., Сигуля М.Е. Организация геронтологического приема в кабинете медико-социальной помощи диспансерного отделения ГБУЗ «Специализированная психиатрическая больница № 7». <http://www.invalidnost.com/forum/11-2390-1>
45. Шендеров К.В. Клинико-социальные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях дневного стационара психоневрологического диспансера: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с.
46. Шендеров К.В., Шевченко В.А., Загиев В.В. и соавт. Контингент и задачи по психосоциальной терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, получающих помощь в условиях дневного стационара // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т.17, № 3. С. 10–14.
47. Шлафер М.И., Бабин С.М., Пустотин Ю.Л., Портнов Л.М. Исследование эффективности бригадной формы лечения душевнобольных // Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты: материалы Российской конференции. М., 2004. С. 176–177.
48. Ястребов В.С. О приоритетных направлениях дальнейшего развития отечественной психиатрии // Реабилитация в психиатрии (клинические и социальные аспекты) / Под ред. В.Я.Семке. Томск: НТЛ, 1998. С. 223–224.
49. 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.
50. Davidson L., McGlashan T.H. The varied outcomes of schizophrenia // Can. J. Psychiatry. 1997. ol. 42. P. 34–43.
51. 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.
52. Mackenzie C.S., Rosenberg M., Major M. Evaluation of psychiatric day hospital program for elderly patients with mood disorders // Int. Psychogeriatrics. 2006. Vol. 18, N 4. P. 631–640.
53. 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 2). London, UK: NICE, 2009. (<http://www.nice.org.uk/CG82>)

## ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.В. Шукиль, А.И. Чеперин, А.Д. Шеллер, Т.Ф. Волчкова

В статье подробно описана структура психиатрической помощи в Омской области, в настоящее время сформированная как завершённый лечебно-реабилитационный комплекс. С целью стратегического развития службы и обеспечения доступности психиатрической помощи осуществляются маршрутизация потоков пациентов для оказания специализированной помощи в оптимальном объеме, соблюдение преемственности при оказании медицинской помощи в структурных подразделениях учреждения с применением современных технологий и методов лечения и реабилитации, оценка эффективности оказания помощи с контролем качества на всех этапах. Одним из ведущих факторов, повышающим эффективность и качество медицинской помощи лицам с психическими расстройствами, является преемственность между структурными подразделениями службы.

Особое внимание уделяется разработке и внедрению оптимальных программ помощи кризисным пациентам; лицам с первым психотическим эпизодом; пациентам с частыми и длительными госпитализациями; больным, утратившим социальные связи и жилье; пациентам, склонным к совершению общественно опасных действий; пациентам детского и пожилого возраста. Значимым результатом применения новых подходов к оказанию психиатрической помощи стало улучшение ее качества, в частности, снижение числа госпитализаций в стационарные отделения в среднем на тысячу в год. За четыре года в 1,5 раза уменьшилось количество пациентов, пребывающих в больнице более года. Процент повторных поступлений снизился с 16 % до 14%.

**Ключевые слова:** организация психиатрической помощи, эффективность психиатрического обслуживания, критерии качества.

## PSYCHIATRIC CARE IN THE OMSK REGION

L.V. Shukil, A.I. Cheperin, A.D. Sheller, T.F. Volchkova

The article provides a detailed description of the structure of psychiatric care in the Omsk Region as a complete treatment and rehabilitation service. With the purpose of strategic developments and adequate accessibility of psychiatric care, the changes focus on patient routing, continuity of care and use of modern technologies and treatment and rehabilitation techniques, evaluation of effectiveness of care and quality control in all stages. Continuity happens to be a key factor for effectiveness and quality of health care for mental patients. Special attention is paid to development of care for crisis patients and introduction of such programs into practice, as well as development of care for persons with first psychotic episode,

patients with frequent and long-term hospitalisations, patients who have lost social contacts and housing, patients prone to committing offences, children and the elderly with mental problems. Application of new approaches have led to better quality of care and decreased hospitalisation rate – with annual drop about 1000 admissions. During recent four years the number of long-term patients that stayed in the hospital for more than one year decreased by half. Repeated hospitalisations decreased from 16% to 14%.

**Key words:** organization of psychiatric care, effectiveness of psychiatric care provision, quality criteria

---

**Шукиль Людмила Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель министра Министерства здравоохранения Омской области; e-mail: guomsk@yandex.ru

**Чеперин Андрей Игоревич** – кандидат медицинских наук, главный врач Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодниковой»; e-mail: okpb.buzoo@gmail.ru

**Шеллер Анна Дмитриевна** – заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодниковой»; e-mail: okpb.buzoo@gmail.ru

**Волчкова Татьяна Федоровна** – кандидат медицинских наук, заведующая психиатрическим дневным медико-реабилитационным отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодниковой»; e-mail: okpb.buzoo@gmail.ru

## КОММЕНТАРИЙ

Статья Л.В.Шукиль и соавт. «Психиатрическая помощь в Омской области» посвящена одному из наиболее важных и актуальных вопросов, особенно в настоящее время. В недавней публикации в этом журнале (2016 № 3) с обсуждением данных английских авторов о показателях деятельности психиатрических служб стран Европы, мы отметили, что авторы обратили внимание на большие различия этих показателей (нередко во много раз) не только в разных странах, но также внутри Великобритании – в отдельных ее регионах (стратах). Аналогичные различия отмечались неоднократно нами при анализе и сопоставлении показателей деятельности психиатрических служб, и также тенденцию к сохранению этих различий, что свидетельствует об особом значении влияния местных условий на формирование традиций и результаты деятельности служб психиатрической помощи. Более широкий или целостный аспект психиатрической службы необходимо учитывать, когда вследствие деинституционализации и возможных сокращений, иногда отражавшихся на доступности помощи в той или иной ее части или после внедрения новых, более эффективных организационных форм, желательно, чтобы их использование было доступно не только живущим поблизости, но и возможно более широкому кругу пациентов данного региона. Все это свидетельствует об актуальности проблемы территориального воплощения службы с целью ее оптимального развития и эффективности.

Заслугой прежних (см. кандидатские диссертации А.А.Уткина и О.Н.Степановой), а также, несомненно, и сегодняшних авторов – руководителей службы, является то, что они нашли и разработали адекватное организационное продолжение помощи отдельным крупным группам больных, например, позволяющее сохранить принципы, заложенные вначале в клинике первого психотического эпизода и на последующих этапах путем организации для них специализированного участка в диспансере и даже

койко-мест для пациентов, обнаруживших частые госпитализации в последующем. Аналогичным образом определенная последовательность предусмотрена для пациентов, получавших помощь в отделении интенсивного лечения в амбулаторных условиях, сохраняющих ее разносторонность, включая клинико-реабилитационный аспект. Необходимо отметить специально полноту всей структуры помощи, вплоть до клубов пациентов, а также особую ценность некоторых разработок, например, достижение высокого уровня реабилитации с возвращением больных с длительными госпитализациями или феноменом «больничного проживания» после утраты жилья к независимому проживанию в сообществе, а также другие удачные решения.

Можно, конечно, указать и на некоторые недостатки. Например, при сдвиге акцента структуры помощи на последующие этапы, осталось в некоторой тени более детальное понимание к ведению и наблюдению больных в диспансере в амбулаторных условиях, что сейчас особенно важно, но, возможно, это не столько недостаток вообще, сколько недостаток изложения в статье. Можно указать также на необходимость большего внимания к психиатрической помощи сельскому населению. Это важно, несмотря на значительное преобладание городских жителей в данной области. Нуждаются также в обсуждении некоторые детали структуры службы. Вместе с тем, данная работа должна привлечь внимание к этой актуальной проблеме – территориальному совершенствованию структуры психиатрической помощи с целью повышения ее эффективности.

*Профессор И.Я. Гурович  
Московский научно-исследовательский  
институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»  
Минздрава России*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИПСИХОТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯМИ

А.Ю. Кузьменко, М.С. Зайцева, Г.П. Костюк, А.Н. Ханнанова, М.В. Курмышев

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского»  
Департамента здравоохранения города Москвы*

Одной из актуальных задач для психиатрии является оптимизация терапии шизофрении. Актуальность обусловлена, в первую очередь, социальной значимостью заболевания, хроническим характером его течения и высокой стоимостью лечения [1, 6]. Целью терапии шизофрении на сегодняшний день является не только быстрое купирование продуктивных симптомов, но и минимизация рисков рецидивов, которые у больных шизофренией нередко ассоциированы с агрессией, суицидами и снижением вероятности достижения последующих ремиссий [3, 7].

Наиболее ресурсоемкую группу больных шизофренией составляют пациенты с частыми регоспитализациями. Экономические затраты на обеспечение помощи данной группе пациентов значительно выше за счет увеличения количества койко-дней, вызовов бригад скорой помощи, использования ресурсов специалистов. Кроме того, обострения у таких пациентов ассоциированы с повышенным риском суицидальных попыток, агрессивных и аутоагрессивных действий. Одной из наиболее частых причин обострений и повторных госпитализаций у больных шизофрений является полное или частичное несоблюдение рекомендаций врача по лечению [15]. «Золотым» стандартом преодоления некомплаентности считается перевод пациентов на терапию антипсихотиками пролонгированного действия [12, 13]. Обзор клинических исследований показал, что в течение года количество обострений среди пациентов, получавших депонированные антипсихотики, был значительно ниже по сравнению с теми, кто получал пероральные формы нейролептиков (27% vs 42%) [19].

Целью исследования был сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии типичными и атипичными инъекционными антипсихотиками пролонгированного действия у больных с частыми госпитализациями.

### Материалы и методы

В группу наблюдения были включены пациенты с диагнозом «Шизофрения», установленным в соответствии с критериями МКБ-10, с частыми госпитализациями (3 и более за 36 мес., предшествующих включению в исследование). Все пациенты наблюдались в филиале №4 ГБУЗ «Психиатрической клинической больницы №3 им. В.А.Гиляровского» ДЗМ (ПНД №15). В рамках рутинной клинической практики пациенты в группах наблюдения в период обострения были переведены с таблетированной терапии на пролонгированные препараты: Рисполепт Конста (РК) (22 чел.) и галоперидол-деканат (ГД) (22 чел.). Каждые 3 месяца проводилась оценка выраженности психотической симптоматики по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) и оценка качества жизни и социального функционирования по шкале оценки личностного и социального функционирования (PSP). Клинико-демографические характеристики групп приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Клинико-демографические характеристики  
изучаемых групп**

|                                                               | Рисполепт<br>Конста     | Галоперидол<br>деканат  |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Возраст (лет)                                                 | 34,4±8,9                | 47,3±9,3                |
| Пол:<br>Мужчин<br>Женщин                                      | 12 (50%)<br>12 (50%)    | 15 (68,2%)<br>7 (31,8%) |
| Длительность заболевания (лет)                                | 9,8±2,3                 | 12,1±4,7                |
| Инвалидность:<br>Да<br>Нет                                    | 15 (68,2%)<br>7 (31,8%) | 18 (81,8%)<br>4 (18,2%) |
| Число госпитализаций в круглосуточный стационар за 36 месяцев | 4,3±1,6                 | 4,8±2,1                 |
| Число госпитализаций в полустационар за 36 месяцев            | 3,5±1,4                 | 3,2±1,7                 |
| Число вызовов неотложной помощи за 12 месяцев                 | 6,2±3,1                 | 6,7±3,6                 |

Весь период наблюдения завершили 18 человек из группы, получавших ГД, и 19 больных, получавших РК. Выбывание пациентов происходило в связи с необходимостью коррекции терапии. В группе ГД 4 пациента были госпитализированы за период наблюдения с последующей сменой поддерживающей терапии. Причиной 3 из 4 госпитализаций была экстрапиримидная симптоматика, развившаяся в результате отказа больных от приема корректоров. У одного пациента произошло обострение продуктивной симптоматики, потребовавшей госпитализации и смены базисной терапии. 3 пациентам из группы РК также в течение 12 месяцев потребовалась смена основного антипсихотика: в двух случаях была необходима госпитализация в связи с обострением продуктивной симптоматики, а у одной пациентки терапия была скорректирована в режиме дневного стационара в связи с развитием симптомов гиперпролактинемии.

### Результаты и их обсуждение

В течение 12 месяцев наблюдения происходила постепенная стабилизация состояния, редукция позитивной и негативной симптоматики и постепенное углубление ремиссии. Динамика суммарного балла по шкале PANSS показана на рис. 1.

На рисунке видно, что редукция психотической симптоматики у пациентов, получающих нейролептики пролонгированного действия, наиболее интенсивно происходит в первые 6 месяцев терапии, а затем выходит на плато. В обеих терапевтических группах через 3 месяца терапии происходит статистически значимое снижение суммарного балла шкалы PANSS относительно исходного уровня (в группе ГД с  $93,7 \pm 13,4$  до  $83,0 \pm 10,5$  баллов; в группе РК с  $94,4 \pm 21,63$  до  $81,6 \pm 20,5$ ). Через 6 месяцев терапии суммарный бал снижается до  $77,3 \pm 8,7$  в группе ГД и до  $68,4 \pm 14,9$  в группе РК, редукция симптоматики

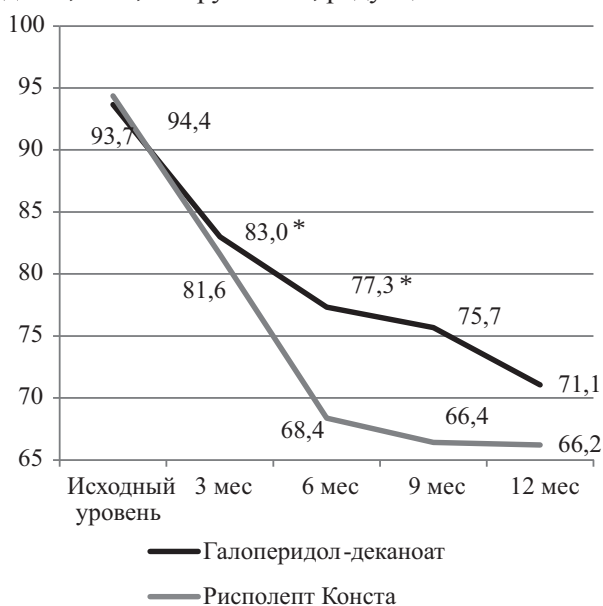


Рис. 1. Динамика редукции суммарного балла по шкале PANSS  
Примечания: \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей групп РК и ГД.

по сравнению с показателями через 3 месяца терапии также была статистически значима в обеих группах. При последующих оценках наблюдалась дальнейшая редукция симптоматики (в группе ГД  $75,7 \pm 8,5$  через 9 месяцев и  $71,1 \pm 8,4$  через 12 месяцев; в группе РК  $66,4 \pm 15,0$  через 9 месяцев и  $66,2 \pm 14,5$  через 12 месяцев). Однако отличия выраженности психотической симптоматики по суммарному баллу PANSS в группе РК через 6, 9 и 12 месяцев были статистически не значимы. В группе ГД выраженность симптоматики по суммарному баллу PANSS через 12 месяцев терапии была статистически значимо ниже по сравнению с оценками через 6 месяцев и не отличалась статистически по сравнению с оценками через 9 месяцев.

Представленные данные соотносятся с опубликованными ранее исследованиями, в которых показано постепенное углубление ремиссии после перевода пациентов с пероральной на парентеральную пролонгированную форму антипсихотиков, что может быть связано как с улучшением комплаентности, так и с лучшей переносимостью и увеличением эффективности препаратов [11, 20].

Сравнительный анализ в двух терапевтических группах показал, что редукция симптоматики в группе РК происходила быстрее и была статистически значимо ниже при оценках через 6 и 9 месяцев терапии по сравнению с группой ГД, что, вероятно, связано с большим влиянием РК на негативную симптоматику. Однако при сравнении выраженности симптоматики по суммарному баллу шкалы PANSS через 12 месяцев было показано, что отличий между терапевтическими группами нет, что соотносится с данными литературы по сравнимой эффективности препаратов. Ранее в литературе уже неоднократно обсуждалось, что атипичные нейролептики сопоставимы с классическими по эффективности [4, 5].

Динамика выраженности позитивной, негативной и общепсихопатологической симптоматики в группах, оцененная по отдельным кластерам шкалы PANSS, представлена в табл. 2–5.

Наиболее выраженная редукция позитивной симптоматики в обеих группах происходит в первые 3 месяца терапии пролонгированными антипсихотиками, динамика показателей достигает статистически значимых значений относительно измерений на исходном уровне. В дальнейшем, в группе РК через 6 месяцев терапии выраженность позитивной симптоматики также статистически значимо снижается, выходя при последующих оценках на плато. В группе ГД выраженность позитивной симптоматики через 6 и 9 месяцев не имела статистически значимых отличий. Однако при финальной оценке через 12 месяцев выраженность позитивных симптомов в данной группе статистически значимо ниже, чем при всех предыдущих оценках. Такая динамика может быть связана или с особенностями течения приступа у пациентов, когда улучшение наступает в течение

**Динамика позитивной симптоматики по шкале PANSS**

| Препарат            | Исходный уровень | 3 месяца  | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев |
|---------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Галоперидол-деканат | 19,2±3,9         | 16,6±3,7* | 14,9±2,7  | 14,8±2,6  | 12,8±1,8*  |
| Рисполепт Конста    | 21,0±6,7         | 16,8±5,6* | 13,9±4,5* | 13,3±4,6  | 13,1±4,3   |

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с оценкой 3 месяца назад.

**Динамика негативной симптоматики по шкале PANSS**

| Препарат            | Исходный уровень | 3 месяца  | 6 месяцев  | 9 месяцев | 12 месяцев |
|---------------------|------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| Галоперидол-деканат | 26,3±4,8         | 24,7±4,4* | 23,4±4,0*  | 23,0±3,4  | 22,6±3,6   |
| Рисполепт Конста    | 26,4±7,0         | 22,2±5,0* | 19,2±4,5*≈ | 19,5±4,0≈ | 19,5±4,4≈  |

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с оценкой 3 месяца назад; ≈ –  $p < 0,05$  при сравнении показателей групп РК и ГД.

**Динамика общепсихопатологической симптоматики по шкале PANSS**

| Препарат            | Исходный уровень | 3 месяца  | 6 месяцев  | 9 месяцев | 12 месяцев |
|---------------------|------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| Галоперидол-деканат | 48,1±6,4         | 41,8±5,4* | 38,9±4,0   | 38,9±4,5  | 36,1±4,1   |
| Рисполепт Конста    | 47,0±10,3        | 42,6±13,5 | 35,2±8,3*≈ | 33,6±7,4≈ | 31,6±7,0≈  |

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с оценкой 3 месяца назад; ≈ –  $p < 0,05$  при сравнении показателей групп РК и ГД.

длительного периода при условии стабильной терапии или с коррекцией сопутствующей терапии перед последней оценкой, приведшей к редукции симптоматики. Сравнительный анализ между группами показал, что разница в выраженности позитивной симптоматики не достигала статистической значимости ни в одной из оценок.

Динамика выраженности позитивной симптоматики имеет те же тенденции, что и динамика суммарного балла PANSS, описанная выше. Редукция баллов в группе ГД происходит медленнее, чем в группе РК, но в конце исследования группы не имеют статистически значимых отличий по данному показателю. Ранее в длительных наблюдательных исследованиях также была показана сопоставимая эффективность в отношении редукции позитивной симптоматики. Основные отличия в применении типичных и атипичных нейролептиков обычно отмечаются в динамике двух других кластеров шкалы PANSS [4, 18].

В обеих группах в первые 6 месяцев терапии происходила статистически значимая редукция негативной симптоматики, во втором полугодии лечения данные симптомы практически не претерпевали изменений. Соответственно, статистически значимая разница по данному параметру в двух терапевтических группах, достигнутая между оценками через 6 месяцев терапии, сохранялась через 9 и 12 месяцев лечения. В литературе также традиционно считается, что атипичные антипсихотики в меньшей степени способствуют развитию вторичной негативной симптоматики и улучшают социальное функционирование, из-за чего во многих странах рекомендованы в качестве первой линии терапии антипсихотиками [4, 5]. Кроме того, у РК в литературе описано специфическое антинегативное действие [10, 20]. Однако также необходимо учитывать тот факт, что в рутинной практике ГД назначается пациентам с

более тяжелыми формами течения шизофрении и, как следствие, с более выраженными негативными нарушениями.

Анализ динамики общепсихопатологической симптоматики показывает, что в группе ГД статистически значимое улучшение происходит через 3 месяца терапии, а в дальнейшем наблюдается лишь незначительное снижение баллов. В группе РК статистически значимое улучшение происходит через 6 месяцев терапии. Более позднее наступление эффекта, по сравнению с ГД, можно объяснить меньшим седативным эффектом препарата и большей выраженностью симптомов, отраженных в пунктах шкалы «тревога», «напряжение» и «активный социальный уход». После редукции позитивной симптоматики и стабилизации состояния выраженность общепсихопатологической симптоматики также снижается. Сравнительный анализ показал, что через 6, 9 и 12 месяцев терапии выраженность общепсихопатологической симптоматики была статистически значимо ниже в группе РК.

Ранее в исследованиях также было показано улучшение общепсихопатологической симптоматики шкалы PANSS при переводе пациентов с традиционных пероральных или инъекционных пролонгированных антипсихотиков на терапию РК. Положительное влияние на данный кластер симптомов шкалы PANSS чаще всего происходит за счет улучшения таких симптомов, как «депрессия», «тревога», «чувство вины», «двигательная заторможенность» [17, 21].

Сравнительный анализ через 12 месяцев терапии показал, что выраженность негативной и общепсихопатологической симптоматики была статистически значимо ниже в группе РК. Различия в выраженности позитивной симптоматики не достигало статистически значимых отличий.



Рис. 2. Выраженность позитивной, негативной и общепсихопатологической симптоматики по шкале PANSS после 12 месяцев терапии

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей групп РК и ГД.

Динамика оценки качества жизни показана в табл. 5.

Статистический анализ показал, что в обеих терапевтических группах происходит статистически значимое улучшение баллов через 3 и 6 месяцев терапии. Через 9 месяцев лечения в группе РК также отмечено статистически достоверное улучшение данного показателя. В группе ГД средний бал также продолжает увеличиваться, но по сравнению с оценкой через 6 месяцев, улучшение не достигает статистической значимости. Увеличение баллов через 12 месяцев терапии в обеих терапевтических группах не является статистически значимым по сравнению с оценками через 9 месяцев. Сравнительный анализ показал, что через 9 месяцев терапии оценка личностного и социального функционирования по шкале PSP у пациентов, получавших РК, статистически значимо выше, чем в группе, получавших ГД. Данное отличие сохраняется и через 12 месяцев лечения.

Ранее в исследованиях также было отмечено, что личностное и социальное функционирование напрямую определяет качество жизни пациентов и повышается по мере удлинения ремиссии, что является одним из аргументов в рекомендациях перевода больных с частыми обострениями на нейролептики пролонгированного действия. Так, в годовом наблюдательном исследовании W.W.Fleischhacker и соавт.

[9] также на протяжении всего времени наблюдения происходило улучшение показателей социального функционирования у пациентов, получавших РК, несмотря на то, что пациенты включались в исследование в состоянии клинической ремиссии. Кроме того, в длительных и краткосрочных исследованиях было показано, что личностное и социальное функционирование во многом определяется выраженностью негативной симптоматики и когнитивных нарушений, и обычно оно лучше среди пациентов, получающих атипичные нейролептики [9, 18]. Таким образом, более высокое личностное и социальное функционирование, показанное по шкале PSP, определяется менее выраженной негативной и общепсихопатологической симптоматикой в группе РК и стабильным состоянием в отношении позитивных симптомов. Полученные данные соотносятся с другими ранее опубликованными работами. Так в исследовании T.D.Marinis и соавт. [16] было продемонстрировано увеличение показателей качества жизни, личностного и социального функционирования при переводе пациентов с пероральных и депонированных классических нейролептиков на терапию РК.

Регоспитализации у пациентов после перевода на дюранные нейролептики были единичными. Ранее в целом ряде работ было продемонстрировано, что больным с частыми и сверхчастыми госпитализациями показано назначение антипсихотиков пролонгированного действия [2, 14]. Кроме того, перевод на терапию нейролептиками пролонгированного действия не только существенно снижает частоту госпитализаций в круглосуточные и полустационары, но и уменьшает нагрузку на другие звенья оказания психиатрической помощи. Так, количество вызовов неотложной помощи за 12 месяцев наблюдения в группе ГД составило  $3,1 \pm 2,5$ , а в группе РК –  $3,9 \pm 1,7$ . Отчасти столь положительные результаты объясняются более тесным взаимодействием врачей с пациентами, включенными в исследования, которое не всегда возможно в повседневной практике.

## Выводы

Таким образом, применение инъекционных пролонгированных антипсихотиков у пациентов с частыми регоспитализациями способствовало улучшению контроля над симптоматикой и приводило к снижению количества госпитализаций в круглосуточные и полустационары, а также к уменьшению вызовов бригад неотложной помощи, снижая тем самым прямые затраты на обеспечение помощью данной группы пациентов, что свидетельствует о необходимости

Таблица 5

Оценка личностного и социального функционирования по шкале PSP

| Препарат             | Исходный уровень | 3 месяца   | 6 месяцев  | 9 месяцев   | 12 месяцев |
|----------------------|------------------|------------|------------|-------------|------------|
| Галоперидол-деканоат | 48,2±12,6        | 52,3±12,8* | 57,6±13,0* | 58,6±12,8   | 58,7±13,0  |
| Рисполепт Конста     | 42,6±15,7        | 50,5±14,8* | 60,2±15,6* | 67,1±13,1*≈ | 71,7±14,4≈ |

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с оценкой в той же группе 3 месяца назад; ≈ –  $p < 0,05$  при сравнении показателей групп РК и ГД.

более широкого использования пролонгированных антипсихотиков у часто госпитализирующихся пациентов. Следует отметить, что при применении РК существенно снижался риск госпитализаций, связанных с развитием нейролептического синдрома, поэтому данный препарат может быть рекомендован пациентам с риском развития нейролепсии, в случае если они не настроены принимать корректоры.

Применение антипсихотиков пролонгированного действия способствовало формированию более глубоких ремиссий, снижая в течение 12 месяцев терапии выраженность всех кластеров психоти-

ческой симптоматики (позитивной, негативной и общепсихопатологической). При сравнительно одинаковой эффективности препаратов для контроля над продуктивной симптоматикой, РК при долгосрочной терапии оказывал более благоприятное влияние на выраженность негативной и общепсихопатологической симптоматики и, как следствие, на качество жизни пациентов. Однако статистически значимые отличия появлялись только после 9 месяцев терапии, что говорит о необходимости длительных сравнительных исследований в случае оценки данных параметров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство (перевод с английского) / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ. 2008. 28 с.
2. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рисполемом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. № 3. С. 66–73
3. 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., 2012. С. 11–60.
4. Bradford D.W., Perkins D.O., Bradford D.W., Lieberman J.A. Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses // *Drugs*. 2003. Vol. 63. P. 2265–2283.
5. Csernansky J.G. Treatment of schizophrenia: preventing the progression of disease // *Clin. North Am.* 2003. Vol. 26. P. 367–379.
6. Davis L.M., Drummond M.F. Economics and schizophrenia: the real cost // *Br. J. Psychiatr.* 1994. Vol. 165, Suppl. 25. P. 18–21.
7. Dean B., Scarr E. Antipsychotic drugs: evolving mechanisms of action with improved therapeutic benefits // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Dis.* 2004. N 3. P. 217–225.
8. Fleischhacker W.W., Eerdekens M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // *J. Clin. Psychiatry*. 003. Vol. 64. P. 1250–1257.
9. Fleischhacker W.W., Rabinowitz J., Kemmler G. et al. Perceived functioning, well-being and psychiatric symptoms in patients with stable schizophrenia treated with long-acting risperidone for 1 year // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187. P. 131–136.
10. Fusar-Poli P., Kempton M.J., Rosenheck R.A. et al. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013. N 28. P. 57–66.
11. Gastpar M., Masiak M., Latif M.A. et al. Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine // *J. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 19. P. 32–38.
12. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol. Consensus Conference in Siena, Italy* // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998. Vol. 8. P. 55–66.
13. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64, Suppl. 12. P. 5–19.
14. Lefebvre M.H., Laliberté-Auger F., Lefebvre P. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis // *BMC Psychiatry*. 2013. Vol. 10. P. 221.
15. Leucht S., Heres S.J. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia // *Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67, Suppl. 5. P. 3–8.
16. Marinis T.D., Saleem P.T., Glue P. et al. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. 2007. Vol. 40, N 6. P. 257–263.
17. Olivares J.M., Rodríguez-Morales A., Diels J. et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) // *Eur. Psychiatry*. 2009. Vol. 24, N 5. P. 287–296.
18. Parellada E., Andrezina R., Milanova V. et al. Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable // *J. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 19. P. 5–14.
19. Schooler N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64, Suppl. 16. P. 14–17.
20. Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R. et al. Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS) // *World J. Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 15, N 7. P. 534–545.
21. Turner M., Eerdekens E., Jacko M., Eerdekens M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19, N 4. P. 2419.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИПСИХОТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯМИ

А.Ю. Кузьменко, М.С. Зайцева, Г.П. Костюк, А.Н. Ханнанова, М.В. Курмышев

Был проведен анализ эффективности и безопасности применения инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия среди пациентов с шизофренией, госпитализированных чаще 3 раз за 36 месяцев. 22 пациентам в рамках рутинной практики был назначен галоперидол-деканат и такому же количеству пациентов Рисполепт Конста. В процессе исследования в течение 12 месяцев проводилась клинико-динамическая оценка психопатологической симптоматики по шкале PANSS и оценка качества жизни по шкале PSP. Результаты исследования показали, что при назначении инъекционных пролонгированных антипсихотиков в течение всего периода наблюдения происходило углубление ремиссии, отражав-

шееся в статистически значимой редукции баллов шкалы PANSS в кластерах позитивной, негативной и общей симптоматики и улучшение качества жизни по шкале PSP. В обеих группах наблюдалось значительное снижение госпитализаций. При сравнительной оценке через 12 месяцев лечения было показано, что выраженность негативной и общей психопатологической симптоматики по шкале PANSS была статистически значимо ниже в группе, получавших РК. Различия в выраженности позитивной симптоматики не достигало статистически значимых отличий.

**Ключевые слова:** шизофрения, регоспитализация, пролонгированные инъекционные антипсихотики.

## EFFICACY OF LONG-ACTING ANTIPSYCHOTICS IN TREATMENT OF SCHIZOPHRENICS WITH FREQUENT ADMISSIONS

**A.Yu. Kuzmenko, M.S. Zaitseva, G.P. Kostyuk, A.N. Khannanova, M.V. Kurmyshev**

The authors report about efficacy and safety of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenic patients admitted at least 3 times during 36 months. Material: 22 patients as a part of routine practice received haloperidol decanoate while another subgroup of 22 patients received Risperidone Consta. In the course of investigation, during 12 months, the patients' clinical condition and dynamics of psychopathological symptoms were assessed using PANSS, and their quality of life using the PSP scale. Results showed improvement of remission during the whole period of treatment with injectable long-acting antipsychotics that reflected in

significant reduction of the PANSS scores, including positive, negative and general psychopathology scales as well as improved quality of life on the PSP. Frequency of admissions significantly decreased in both groups. Comparative evaluation after 12 months of treatment showed that the severity of negative and general psychopathology symptoms on the PANSS was significantly lower in the group that received Risperidone Consta. Differences in positive symptoms scores were not statistically significant.

**Key words:** schizophrenia, repeated hospitalization, long-acting injectable antipsychotics.

---

**Кузьменко Анастасия Юрьевна** – заведующая отделением интенсивного оказания психиатрической помощи филиала №4, ГБУЗ ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: kuzmenkoau83@mail.ru

**Зайцева Мария Сергеевна** – заведующая дневным стационаром филиала №4, ГБУЗ ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: mstremousova@gmail.com

**Костюк Георгий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: kgr@yandex.ru

**Ханнанова Ангелина Наилевна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением ГБУЗ ПКБ №3 им. В.А. Гиляровского Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: a.khannanova@gmail.com

**Курмышев Марат Витальевич** – заместитель главного врача по медицинской части филиала №4 ГБУЗ ПКБ №3 им. В.А. Гиляровского Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: 5086773@mail.ru

## ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

А.Б. Шмуклер

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

В последние годы все большее внимание уделяется когнитивным нарушениям при различных психических заболеваниях. В значительной степени это связано с тем, что когнитивный дефицит является непосредственным отражением (относится к симптомам «выпадения») патологических процессов, происходящих в центральной нервной системе, и может не только указывать на «топику» поражения, но и быть измерен. Фактически, речь идет о биомаркерах уязвимости головного мозга, которые могут демонстрировать степень его «готовности» реагировать болезненными проявлениями на различные (экзогенные и эндогенные) вредности [2, 23]. При этом необходимо иметь в виду, что эта уязвимость может быть следствием различных патологических процессов и, соответственно, обнаруживать различную динамику, указывающую на данные различия.

В частности, поражение головного мозга в пре- или ранний постнатальный период может способствовать исходно низким показателям когнитивного функционирования, которые обнаруживают либо нарастающее отставание в процессе дальнейшего развития ребенка, либо стабильный дефицит по сравнению с нормативными показателями; в наиболее благоприятных случаях возможно нивелирование отставания с уменьшением «разрыва» между выявляемыми показателями и условной нормой [30–32].

Наличие текущих нарушений нейроразвития, продолжающихся в детском и подростковом возрасте, в том числе в силу сохраняющегося действия патогенных факторов, способствует углублению имеющихся когнитивных расстройств. Кроме того, необходимо учитывать возможность текущего болезненного процесса: в этих случаях можно ожидать нарастания когнитивных нарушений и у взрослых, особенно в случаях обострения заболевания. Последний факт хорошо известен на примере психотических состояний, когда имеет место углубление когнитивных расстройств, претерпевающих определенное

обратное развитие (хотя, как правило, не достигающее нормативных значений) в ремиссии [1, 11].

Еще одним аспектом когнитивных нарушений при психических заболеваниях является их неравномерность [1]: только в небольшом числе наиболее тяжелых случаев когнитивный дефицит носит тотальный характер; в большинстве наблюдений различные функции снижены в различной степени, и эта комбинация позволяет проводить топическую диагностику поражения. Значение также имеет и возраст заболевания: с одной стороны, чем он выше (т.е. чем позже манифестировало заболевание), тем менее выражен когнитивный дефицит (что отражает меньшую предрасположенность к развитию болезни) [3]; с другой – у лиц старшего возраста происходит инволюционное снижение когнитивных возможностей.

Эта, последняя точка зрения нашла свое выражение в гипотезе о существовании континуума: депрессия – мягкие когнитивные нарушения – деменция [27]. В частности, указывается, что эпизод тяжелой депрессии увеличивает риск прогрессирования мягких когнитивных нарушений в болезнь Альцгеймера в 4 раза. При этом количество предшествующих депрессивных фаз увеличивает вероятность такой динамики [21].

Подобные предположения выглядят противоречащими привычным представлениям о нозологической природе психических заболеваний, разделяющим «функциональную» депрессивную симптоматику и органические нейродегенеративные болезни. Однако идея об отсутствии жесткой дихотомии в проявлениях болезни на органическое – функциональное отнюдь не нова: достаточно вспомнить переходные синдромы Вика (Wieck Н.Н., 1956), включающие, в том числе, аффективный регистр<sup>1</sup> и занимающие

<sup>1</sup>Wieck Н.Н. выделял 4 регистра переходных синдромов: 1) изменение побуждений, 2) аффективный, 3) шизофреноподобный (галлюцинаторно-параноидный), 4) амнестический корсаковский. При этом аффективный регистр рассматривался как имеющий относительно благоприятный прогноз по сравнению с органическим.

промежуточное положение между острыми экзогенными реакциями и органическим «дефект-синдромом».

В настоящее время имеются убедительные данные, указывающие на тесную патогенетическую связь когнитивных и депрессивных расстройств. В частности, считается, что наличие когнитивного снижения у здоровых лиц может быть преморбидным индикатором риска развития депрессии в дальнейшем [4]. Когнитивные нарушения выявляются у больных с первым эпизодом большого депрессивного расстройства (табл. 1), причем ряд когнитивных показателей (например, скорость психомоторных реакций и память) коррелирует с динамикой их клинического состояния, в то время как другие (внимание и исполнительное функционирование) рассматриваются как маркеры заболевания и мишень для соответствующих ранних интервенций [20]. Показано наличие когнитивных нарушений не только у пациентов с актуальной депрессивной фазой, но и находящихся в состоянии ремиссии [10, 33].

Следует отметить, что когнитивный дефицит, обнаруживаемый у пациентов с депрессией при биполярном аффективном расстройстве, выше по сравнению с показателями у пациентов с униполярной депрессией [38]. Выраженность когнитивных нарушений углубляется в ряду непсихотическая депрессия – депрессивное расстройство с психотическими чертами – биполярное аффективное расстройство (с психотическими чертами) – шизоаффективное расстройство – шизофрения, что, по-видимому, отражает увеличение психобиологической уязвимости ЦНС при данных заболеваниях.

Со структурно-функциональной точки зрения развитие депрессивной симптоматики объясняется нарушениями в так называемой аффективной орбитофронтальной петле, связывающей орбитофронтальный кортекс, амигдалу, цингулярную кору и гиппокамп с вентральным стриатумом (полосатым телом) и, далее, вентральным паллидумом и средним мозгом, замыкающим «обратную связь» [9]. Снижение активности фронтоцингулярных регионов обуславливает нарушение систем когнитивного контроля, что, в частности, способствует ухудшению

концентрации и поддержания внимания, а также повышенной отвлекаемости.

Значительную роль в развитии когнитивных расстройств у депрессивных больных играют нарушения координированной работы нейросетей головного мозга: центральной исполнительной сети (the central executive network – CEN), сети приоритетных стимулов (the salience network – SN) и сети пассивного режима (the default-mode network – DMN) [9, 28]. При нарушении их взаимодействия могут развиваться ангедония, стойкие негативные мысли, ухудшается концентрация внимания и исполнительное функционирование. Описанные расстройства могут быть связаны со снижением нейрогенеза, сокращением нейрональной и глиальной продукции, уменьшением дендритической и синаптической пролиферации, а также гормональными и воспалительными процессами, оксидантным стрессом, снижением сыровоточного уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Кроме того, существенную роль играют генетические и эпигенетические факторы, включая обусловленные ранним детским опытом и травмой.

Таким образом, распространенность сочетания и наличие общих механизмов патогенеза депрессивных и когнитивных расстройств указывает на необходимость дополнительных усилий, направленных на совместную диагностику и выбор обоснованной терапевтической тактики [25].

В целом, следует отметить, что соотношение депрессии и когнитивных нарушений может быть двояким: с одной стороны, наличие когнитивного дефицита может увеличивать риск развития депрессивных расстройств, с другой – депрессивная симптоматика сама по себе ухудшает когнитивное функционирование. В частности, в одном из недавних мета-анализов [33], рассматривающих результаты 30 исследований (суммарное количество включенных в анализ пациентов составило 952 чел.), показано, что у больных с текущей депрессией по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев отмечается статистически значимое умеренное когнитивное снижение по ряду показателей: исполнительному функционированию (величина эффекта

Таблица 1

**Выполнение различных нейрокогнитивных тестов больными с первым эпизодом депрессии по сравнению со здоровыми добровольцами (модифицировано из [20])**

| Показатель                     | Величина эффекта | 95% доверительный интервал | p      |
|--------------------------------|------------------|----------------------------|--------|
| Скорость психомоторных реакций | 0,48             | 0,21÷0,75                  | 0,0005 |
| Внимание                       | 0,36             | 0,13÷0,59                  | 0,002  |
| Рабочая память                 | 0,16             | - 0,20÷0,51                | 0,38   |
| Вербальное обучение и память   | 0,13             | - 0,18÷0,45                | 0,40   |
| Зрительное обучение и память   | 0,53             | - 0,05÷1,11                | 0,07   |
| Переключение внимания          | 0,22             | 0,00÷0,44                  | 0,05   |
| Вербальная беглость            | 0,59             | 0,10÷1,07                  | 0,02   |
| Когнитивная гибкость           | 0,53             | 0,23÷0,83                  | 0,0007 |

по разным тестам колеблется в интервале от -0,34 до -0,54), памяти (величина эффекта -0,41 ÷ -0,50), вниманию (величина эффекта -0,65) и времени реакции (величина эффекта -0,32). При выделении подгруппы пациентов, не получающих терапии, статистически значимое умеренное снижение обнаруживалось по результатам тестов на внимание; менее выраженный дефицит был выявлен в отношении показателей памяти и исполнительного функционирования, причем данный результат обнаруживался не по всем тестам. У больных в интермиссии показано статистически значимое снижение показателей исполнительного функционирования (величина эффекта -0,53 ÷ -0,61) и внимания (величина эффекта -0,52) при наличии тенденции к снижению показателей памяти (колебания величины эффекта от слабого - 0,22 до умеренного - 0,54). Авторы цитируемого исследования приходят к выводу, что когнитивные нарушения (память, внимание, исполнительная функция) являются одним из ключевых расстройств у больных с депрессией и полностью не исчезают при купировании депрессивной симптоматики, что негативно сказывается на социальном функционировании пациентов и требует проведения терапии, направленной, в том числе, на купирование когнитивного дефицита.

Эта задача, наряду с проведением психосоциальных лечебно-реабилитационных воздействий, обуславливает необходимость осуществления целенаправленного медикаментозного лечения. В этом отношении представляет интерес анализ эффективности фармакотерапии когнитивных нарушений у больных с депрессией различными «прокогнитивными агентами» [39]. В целом, авторы цитируемого обзора приходят к выводу, что, несмотря на наличие значительного количества лекарственных средств, потенциально обнаруживающих прокогнитивный эффект (психостимуляторы, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов), убедительных данных, позволяющих их рекомендовать для монотерапии или в качестве дополнительных препаратов для лечения когнитивных нарушений у больных с депрессией, в настоящее время не имеется (естественно, за исключением собственно антидепрессантов), но для более надежных выводов и рекомендаций необходимы дальнейшие клинические исследования.

Отдельный вопрос состоит в возможности купирования когнитивных нарушений у больных с депрессией, используя антидепрессанты. В ряде исследований показано, что депрессивные больные медленнее категоризируют положительно окрашенные персонализированные слова и хуже вспоминают их в дальнейшем [16]. Наоборот, негативно окрашенные слова вспоминаются быстрее [8]. Они также хуже распознают положительно окрашенную мимику и чаще интерпретируют неоднозначные мимические реакции как печальные [6, 16]. При

этом имеются отдельные исследования, демонстрирующие, что даже непродолжительное (в пределах 7 дней) назначение антидепрессанта (циталопрама, ребоксетина, агомелатина) позволяет улучшить восприятие больными с депрессией положительно окрашенной лицевой экспрессии [16, 17, 37]. Показано, что семидневное назначение эсциталопрама нормализует нейрональный ответ на негативные эмоциональные стимулы – предъявление устрашающих лиц [14]. Также, при краткосрочном назначении ребоксетина отмечается уменьшение времени категоризации положительно окрашенных слов и улучшение их запоминания.

Столь необычно раннее начало действия препаратов объясняется, в частности, быстрыми изменениями нейрональной активности в амигдале, полосатом теле (скорлупе), парагиппокампальной извилине и медиальном префронтальном кортексе – лимбическими и паралимбическими структурами, вовлеченными в «автоматическое» определение эмоционально значимой информации [22, 41]. При этом относительно быстрая реакция когнитивных показателей на назначение антидепрессивной терапии считается предиктором хорошего ответа на проводимое лечение, имея в виду купирование собственно депрессивной симптоматики [15, 37, 40, 41].

Несмотря на, казалось бы, однозначность приводимых данных, у клиницистов зачастую сохраняются сомнения в отношении независимости когнитивных нарушений при депрессивном расстройстве от собственно аффективной симптоматики и, соответственно, в «прямом» влиянии проводимой антидепрессивной терапии на улучшение когниции, не связанном с редукцией проявлений депрессии. Число работ, посвященных данной проблеме, относительно невелико: авторы недавнего мета-анализа выявили только 17 рандомизированных клинических исследований больных с большим депрессивным расстройством, в которых изучались когнитивные показатели по стандартизированным методикам, позволяющим вычислить величину эффекта [36].

В 9 плацебо-контролируемых исследованиях общее число изученных больных составило 2 550 человек, в том числе в трех работах изучался вортиоксетин (728 чел.), в четырех – дулоксетин (714 чел.), по одной – пароксетин (23 чел.), циталопрам (84 чел.), фенелзин (28 чел.), нортриптилин (32 чел.), сертралин (49 чел.)<sup>2</sup>. В 8 исследованиях осуществлялось прямое сопоставление различных антидепрессантов: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС (371 чел.), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН (25 чел.), трициклических антидепрессантов – ТЦА (138 чел.) и ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина –

<sup>2</sup>В части исследований изучались 2 антидепрессанта, сравниваемых с одной и той же контрольной группой.

бупропиона (46 чел.). Результаты мета-анализа в отношении плацебо-контролируемых исследований суммированы в табл. 2.

Таким образом, суммарно (для всех антидепрессантов) величина эффекта в отношении влияния на скорость психомоторных реакций является небольшой, но статистически значимой ( $p=0,004$ ). При этом максимальный показатель отмечался для вортиоксетина ( $p=0,0001$ ); для всех остальных препаратов он не достигал статистической значимости. При исключении вортиоксетина из общего анализа, суммарный показатель также был ниже статистической значимости. Кроме того, следует отметить, что результаты по данному тесту дифференцировались для различных возрастных групп: для пациентов моложе 65 лет положительное влияние на когницию при применении антидепрессантов было значительно выше ( $0,23$ ; 95% ДИ= $0,04 \div 0,43$ ;  $p=0,02$ ) по сравнению с больными старше 65 лет ( $0,10$ ; 95% ДИ  $0,00 \div 0,21$ ;  $p=0,06$ ). В последнем случае, по всей вероятности, существенную роль начинали играть ухудшающие когницию инволюционные факторы.

Величина эффекта антидепрессивной терапии (по сравнению с плацебо) в отношении когнитивного контроля во всех случаях была крайне низкой, не приближаясь к статистически значимым цифрам. Это же касалось и исполнительной функции, за исключением вортиоксетина, для которого данный показатель достигал статистической значимости ( $0,26$ ; 95% ДИ= $0,12 \div 0,39$ ;  $p=0,0002$ ). И, наконец, имеющиеся в наличии результаты отсроченного воспроизведения продемонстрировали, что величина эффекта для каждого из двух изученных препаратов (дулоксетина и вортиоксетина) достигала статистической значимости ( $p=0,0005$  и  $p=0,0007$  соответственно), как и суммарный показатель ( $p=0,00001$ ).

Парное сравнение препаратов позволило получить следующие данные в отношении динамики показателей памяти. Сопоставление СИОЗС/СИОЗСН с ТЦА выявило некоторое (не достигающее статисти-

ческой значимости) преимущество первых (величина эффекта  $0,33$ ; 95% ДИ= $-0,11 \div 0,78$ ;  $p=0,14$ ). Однако при исключении сопоставления венлафаксина и дотиепина (данное исследование вносило существенный элемент гетерогенности) результаты показателей становились статистически значимыми ( $0,58$ ; 95% ДИ= $0,31 \div 0,84$ ;  $p<0,00001$ ).

Сравнение влияния СИОЗС (пароксетина,  $n=30$  и эсциталопрама,  $n=19$ ) и бупропиона ( $n=46$ ) на рабочую память продемонстрировало некоторое (не достигающее статистической значимости) преимущество последнего ( $-0,22$ ; 95% ДИ= $-0,62 \div 0,19$ ;  $p=0,29$ ). При сопоставлении скорости психомоторных реакций у больных, получавших сертралин ( $n=107$ ) и флуоксетин ( $n=100$ ), выявлено преимущество сертралина ( $0,38$ ; 95% ДИ= $0,11 \div 0,66$ ;  $p=0,006$ ).

Кроме приведенных выше, был осуществлен еще ряд исследований, не соответствующих строгим критериям отбора для мета-анализа, однако дополняющих общую картину влияния антидепрессантов на когнитивную функцию больных с депрессией. Так, в небольшом исследовании, сопоставляющем эффективность эсциталопрама ( $n=36$ ) и дулоксетина ( $n=37$ ) было показано, что оба препарата улучшали слуховую и зрительную эпизодическую память, а также, в меньшей степени, рабочую память и скорость обработки информации, причем имела не достигающая статистической значимости тенденция к некоторому преимуществу дулоксетина [19]. В другом открытом исследовании были получены данные о не зависящем от редукции собственно депрессивной симптоматики положительном влиянии миртазапина на когнитивную функцию у депрессивных больных [5]. Еще в одной работе было продемонстрировано положительное влияние ребоксетина на поддержание внимания и скорость обработки информации [13].

В целом, следует отметить, что имеющиеся в настоящее время данные формируют довольно пеструю и неоднозначную картину влияния антидепрессивной терапии на когнитивную функцию больных с депрес-

Таблица 2

**Величина эффекта антидепрессантов по сравнению с плацебо в отношении различных нейрокогнитивных показателей (модифицировано из [36])**

| Препарат     | Среднее значение стандартного отклонения (0,95% ДИ – доверительный интервал) по сравнению с плацебо |                                    |                                          |                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
|              | Скорость психомоторных реакций                                                                      | Когнитивный контроль (тест Струпа) | Исполнительная функция (тест слежения В) | Тест Рея на слухоречевое заучивание |
| вортиоксетин | 0,34 (0,17; 0,50)                                                                                   | 0,17 (-0,15; 0,49)                 | 0,26 (0,12; 0,39)                        | 0,24 (0,10; 0,37)                   |
| дулоксетин   | 0,10 (-0,01; 0,22)                                                                                  | 0,09 (-0,13; 0,30)                 | 0,02 (-0,28; 0,32)                       | 0,25 (0,11; 0,39)                   |
| пароксетин   | 0,22 (-0,34; 0,79)                                                                                  | -                                  | -                                        | -                                   |
| циталопрам   | 0,02 (-0,28; 0,32)                                                                                  | 0,09 (-0,21; 0,38)                 | -                                        | -                                   |
| сертралин    | -0,12 (-0,51; 0,28)                                                                                 | -0,16 (-0,56; 0,23)                | -0,10 (-0,49; 0,30)                      | -                                   |
| фенелзин     | -0,02 (-0,61; 0,58)                                                                                 | -                                  | -                                        | -                                   |
| нортриптилин | 0,01 (-0,57; 0,59)                                                                                  | -                                  | -                                        | -                                   |
| суммарно     | 0,16 (0,05; 0,27)                                                                                   | 0,10 (-0,06; 0,26)                 | 0,12 (-0,03; 0,28)                       | 0,24 (0,15; 0,34)                   |

сивной симптоматикой, хотя сам факт такого влияния не вызывает сомнений. Сложность оценки изучаемого явления связана со значительной гетерогенностью имеющегося материала (изучались лишь отдельные когнитивные функции) и, в части случаев, относительно небольшим количеством наблюдений. Исключением в этом отношении являются 2 препарата: дулоксетин и вортиксетин (новый мультимодальный антидепрессант), число пролеченных больных с использованием которых достаточно для формулирования обоснованных выводов, касающихся различных когнитивных функций [18, 24, 25, 29]. Прямое сравнение препаратов выявило более широкий спектр и силу действия на когнитивные функции вортиоксетина (за исключением слухоречевой памяти, когда эффективность препаратов была равнозначной), однако наиболее существенным представляется факт непосредственного влияния антидепрессантов на когницию, вне зависимости от редукции депрессии: как показал пат-анализ, 83% влияния вортиоксетина на результаты объяснялось прямым эффектом препарата, не зависящим от уменьшения выраженности депрессивной симптоматики (для дулоксетина этот показатель составлял только 26%).

Несмотря на важность определения возможности и степени редукции когнитивных нарушений при проведении фармакотерапии, ограничиваться только попыткой их купирования с помощью антидепрессантов или других лекарственных средств было бы неверно. Биопсихосоциальный подход к оказанию психиатрической помощи подразумевает использование, наряду с биологическими методами лечения, широкого спектра психосоциальных мероприятий. В частности, имеются указания об эффективности проведения в этих случаях когнитивной ремедиации [7, 12]. Так, 90-минутные компьютеризированные

занятия, проводимые в течение 10 недель, позволили пациентам с резистентной депрессией добиться улучшения внимания, памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций [7]. Однако остается открытым вопрос, в какой степени этот прогресс сказывается на повседневном функционировании.

В этом, последнем отношении наиболее применимой оказывается когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ), широко используемая у депрессивных больных и доказавшая свою высокую эффективность [26]. При этом, по мнению ряда исследователей [34, 35], с учетом полученных в последние годы данных в отношении нейробиологических механизмов развития аффективной симптоматики необходимо переосмыслить лежащую в основе КБТ когнитивную модель депрессии Бека. Эта обновленная теория учитывает как традиционный психологический подход, опирающийся на концепцию порочного круга дисфункциональных негативных схем, так и на описанные выше нейробиологические аспекты развития депрессии, связанные с патологическим функционированием нейронных сетей.

В заключение, следует отметить, что когнитивные нарушения у больных с депрессией в настоящее время можно рассматривать как одни из важнейших показателей течения заболевания: они могут указывать на предрасположенность к развитию депрессивных расстройств (маркеры биопсихосоциальной уязвимости), степень активности болезненного процесса, полноту и качество ремиссии, прогноз болезни, являясь одной из ключевых мишеней комплексной полипрофессиональной терапии, направленной не только на купирование собственно депрессивной симптоматики, но и на существенное улучшение социального функционирования и качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т 112, №8. С. 7–14
2. Шмуклер А.Б. Проблемы шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы. М., 2011. 84 с.
3. Шмуклер А.Б., Семенова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т.23, № 4. С. 19–23.
4. Airaksinen E., Wahlén A., Forsell Y., Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up // Acta Psychiatr. Scand. 2007. Vol. 115. P. 458–465.
5. Borkowska A., Drodz W., Ziolkowska-Kochan M., Rybakowski J. Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression // Neuropsychopharmacol. Hung. 2007. Vol. 9. N 3. P. 131–136.
6. Bourke C., Douglas K., Porter R. Processing of facial emotion expression in major depression: a review // Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2010. Vol. 44. P. 681–696.
7. Bowie C.R., Gupta M., Holshausen K., Jokic R., Best M., Milev R. Cognitive remediation for treatment-resistant depression: effects on cognition and functioning and the role of online homework // J. Nerv. Ment. Dis. 2013. Vol. 201. N 8. P. 680–685.
8. Bradley B.P., Mogg K., Williams R. Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety // Behav. Res. Ther. 1995. Vol. 33. P. 755–770.
9. Chamberlain S.R., Sahakian B.J. The neuropsychology of mood disorders // Cur. Psychiat. Rep. 2006. Vol 8. P. 458–463.
10. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // Psychol. Med. 2011. Vol. 41, N 6. P. 1165–1174.
11. Dickinson D. Zeroing in on early cognitive development in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2014. Vol. 171, N 1. P. 9–12.
12. Elgamal S., McKinnon M.C., Ramakrishnan K., Joffe R.T., Macqueen G. Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study // Psychol. Med. 2007. Vol. 37, N 9. P. 1229–1238.
13. Ferguson J.M., Wesnes K.A., Schwartz G.E. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients // Int. Clin. Psychopharmacol. 2003. Vol. 18, N 1. P. 9–14.
14. Godlewska B.R., Norbury R., Selvaraj S., Cowen P.J., Harmer C.J. Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients // Psychol. Med. 2012. Vol. 42. P. 2609–2617.
15. Godlewska B.R., Browning M., Norbury R., Cowen P.J., Harmer C.J. Early changes in neural response to emotional stimuli predict clinical response to SSRI treatment in depression // J. Psychopharmacol. 2014. Suppl. 28, A45.

16. Harmer C.J., O'Sullivan U., Favaron E., Massey-Chase R., Ayres R., Reinecke A., Goodwin G.M., Cowen P.J. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166. P. 1178–1184.
17. Harmer C.J., de Bodinat C., Dawson G.R., Dourish C.T., Waldenmaier L., Adams S., Cowen P.J., Goodwin G.M. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models // *J. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 25. P. 1159–1167.
18. Harrison J.E., Lophaven S., Olsen C.K. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine? // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. doi: 10.1093/ijnp/pyw054.
19. Herrera-Guzmán I., Gudayol-Ferré E., Herrera-Guzmán D., Guàrdia-Olmos J., Hinojosa-Calvo E., Herrera-Abarca J.E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43, N 9. P. 855–863.
20. Lee R.S.C., Hermens D.F., Porter M.A., Redoblado-Hodge M.A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 140. P. 113–124.
21. Leonard B.E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? // *Neurochem. Res.* 2007. Vol. 32, N 10. P. 1749–1756.
22. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic metaanalysis // *Mol. Psychiatry*. 2014. Vol. 20. P. 311–319.
23. Madre M., Canales-Rodríguez E.J., Ortiz-Gil J., Murru A., Torrent C., Bramon E., Perez V., Orth M., Brambilla P., Vieta E., Amann B.L. Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of schizoaffective disorder: a systematic review // *Acta. Psychiatr. Scand.* 2016. Vol. 134, N 1. P. 16–30.
24. Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P.L., Serenko M., Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder // *Hum. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 64–72.
25. McIntyre R.S., Xiao H.X., Syeda K., Vinberg M., Carvalho A.F., Mansur R.B., Maruschak N., Cha D.S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29, N 7. P. 577–589.
26. Okumura Y., Ichikura K. Efficacy and acceptability of group cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2014. Vol. 164. P. 155–164.
27. Panza F., Frisardi V., Capurso C., D'Introno A., Colacicco A.M., Imbimbo B.P., Santamato A., Vendemiale G., Seripa D., Pilotto A., Capurso A., Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2010. Vol. 18, N 2. P. 98–116.
28. Papakostas G.I., Culppepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. Vol. 76, N 4. P. 418–425.
29. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., Sheikh J., Xu J., Dinkel J.J., Rotz B.T., Mohs R.C. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164, N 6. P. 900–909.
30. Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J., Caspi A., Schmeidler J., Knobler H.Y., Lubin G., Nahon D., Harvey P.D., Davidson M. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 1297–1304.
31. 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.
32. Reichenberg A., Caspi A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E., Murray R.M., Poulton R., Moffitt T.E. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167, N 2. P. 160–169.
33. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2029–2040.
34. Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J. Cognitive mechanisms of treatment in depression // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37, N 1. P. 117–136.
35. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectrums*. 2013. Vol. 18. P. 139–149.
36. Rosenblatt J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015. Vol. 19, N 2. doi: 10.1093/ijnp/pyv082
37. Shiroma P.R., Thuras P., Johns B., Lim K.O. Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 29, N 11. P. 1132–1139.
38. Smith D.J., Muir W.J., Blackwood D.H.R. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder // *Bipolar Disord.* 2006. Vol. 8. P. 40–46.
39. Solé B., Jiménez E., Martínez-Arán A., Vieta E. Cognition as a target in major depression: New developments // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25. P. 231–247.
40. Tranter R., Bell D., Gutting P., Harmer C., Healy D., Anderson I.M. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients // *J. Affect. Disord.* 2009. Vol. 118. P. 87–93.
41. Warren M.B., Pringle A., Harmer C.J. A neurocognitive model for understanding treatment action in depression // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2015. Vol. 370: 20140213. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0213>.

## ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

**А.Б. Шмуклер**

В работе обсуждается роль и место когнитивных нарушений в структуре депрессивных расстройств. Когнитивные нарушения рассматриваются как одни из важнейших показателей течения заболевания, указывающие на предрасположенность к развитию депрессивных расстройств (маркеры биопсихосоциальной уязвимости), степень активности болезненного процесса, полноту и качество ремиссии, прогноз болезни, являясь одной

из ключевых мишеней комплексной полипрофессиональной терапии, направленной не только на купирование собственно депрессивной симптоматики, но и на существенное улучшение социального функционирования и качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** депрессия, когнитивные нарушения, антидепрессанты.

## ROLE OF COGNITIVE DISTURBANCES IN EVALUATION OF PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT OF DEPRESSION

**A.B. Shmukler**

The author discusses the role and place of cognitive disturbances in the structure of depressive disorders. Cognitive dysfunction is considered a key characteristic of the course of disorder that indicates predisposition to depressive disorders (biopsychosocial vulnerability markers), degree of active development, quality and completeness

of remission, prognosis, and happens to be one of major targets for complex multidisciplinary therapy aimed at reduction of depressive symptoms and significant improvement of patients' social functioning and their quality of life.

**Key words:** depression, cognitive disturbances, antidepressants

---

**Шмуклер Александр Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: [ashmukler@yandex.ru](mailto:ashmukler@yandex.ru)

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ВЫХОД ИЗ ЗАМКНУТОГО КРУГА НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАТИКИ

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

<sup>1</sup> ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России

<sup>3</sup> СПбГУ

Нарушения пищевого поведения объединяют группу психических расстройств, отличающуюся по возрасту манифеста, клиническому течению и прогнозу [22]. Основанием для их объединения являются стойкие поведенческие нарушения, сопряженные с приемом пищи и способствующие формированию проблем с физическим здоровьем. При этом исключаются пищевые расстройства, которые можно расценивать как вторичные, сопряженные с соматическими заболеваниями. До 1994 года эта рубрика включала в себя три диагностические категории – нервную анорексию, нервную булимию и неспецифические расстройства пищевого поведения (eating disorders not otherwise specified, EDNOS). В DSM-IV в рамках рубрики EDNOS особо выделили в качестве диагностической категории, требующей дальнейшего изучения для подтверждения клинической валидности, binge-eating disorder (BED) – приступообразное переедание. Только в DSM-5 приступообразное переедание было выделено как формально признанная новая диагностическая категория [20]. В течение многих лет открытым остается вопрос – является ли булимия отдельным заболеванием или этапом прогрессирования анорексии [21]. Выделение приступообразного переедания в качестве самостоятельной медицинской проблемы, близость по клиническим проявлениям к булимии актуализировало дискуссию о возможном рассмотрении данной патологии как отдельного подтипа булимии. Этому способствовало выделение в DSM-IV специфического типа булимии – неочищенной булимии.

Большая часть экспертов, последовательно занимающихся этой проблемой, доказывают существование отличий приступообразного переедания от булимии, а также достоверность и практическую пользу выделения приступообразного переедания как самостоятельного расстройства [9, 27].

Однако ряд исследователей [14, 23] приводят данные, указывающие на нозологическую близость нервной булимии и приступообразного переедания. Оба расстройства начинаются, как правило, в одном возрасте – в 18 и 19 лет, соответственно; пациенты обеих групп имеют высокий образовательный уровень; доказана значительная коморбидность с другими психическими расстройствами, однако у больных нервной булимией частота сопутствующих заболеваний выше, чем при приступообразном переедании; отмечаются значительные нарушения в области межличностных отношений, особенно часто встречаются супружеские проблемы. И при булимии и при приступообразном переедании применяют когнитивно-поведенческую и межличностную психотерапию без какой-либо специфичности используемых психотерапевтических стратегий, что свидетельствует об общих этиологических факторах, способствующих формированию этих расстройств [48]. Это дает возможность выделить отдельный класс – булимические расстройства, разделенный на два подтипа: очистительную и неочищенную нервную булимию, ко второму подтипу отнести приступообразное переедание. Или можно рассматривать класс булимических расстройств как некий континуум, на одном полюсе которого находится приступообразное переедание, на противоположном – очистительная булимия, а между ними – неочищенная булимия.

Необходимо признать, что современные клинические, эпидемиологические исследования не дают возможность провести демаркационную линию между выделенными в классификациях нарушениями пищевого поведения. Трудности связаны с неопределенностью современных диагностических подходов, а также с высокой представленностью нарушений пищевого поведения в структуре других психических заболеваний. Именно это определяет

интерес к исследованиям, нацеленным на изучение этиопатогенеза группы нарушений пищевого поведения в целом и отдельных подтипов. Генетические исследования этого вопроса представляются наиболее важными, как с точки зрения изучения биологических механизмов развития заболевания, так и анализа патогенетических механизмов взаимосвязи разных диагностических форм нарушений пищевого поведения в качестве проявлений фенотипического континуума единого генетического феномена.

Предполагается, что, несмотря на неясные механизмы этиологии и патогенеза, генетическая основа всех нарушений пищевого поведения близка и часто наблюдается дрейф пациентов между отдельными заболеваниями [7, 50], что подтверждает их генетическую общность, но существенно затрудняет формирование гомогенных клинических групп для генетических исследований.

Использование генетического подхода и, в частности, близнецового метода, было полезным для верификации диагностических категорий нарушений пищевого поведения по DSM-IV: монозиготные близнецы женского пола оказались наиболее схожи между собой по психологическим профилям, но при этом имеется значительное расхождение по клиническому проявлению симптомов, позволяющих разделить заболевания на анорексию, булимию и приступообразное переедание, имеющих генетические и клинические различия [7]. Дименсиональный подход при анализе нарушений пищевого поведения полезен для выявления этиологических и патогенетических механизмов их развития с учетом важных семейных, нейробиологических и генетических факторов, а также сложного взаимодействия между ними в процессе развития и формирования заболеваний [50].

### **Генетические факторы в этиологии и патогенезе нарушений пищевого поведения**

Нарушения пищевого поведения, как и большинство психических заболеваний, относятся к обширному классу болезней наследственного предрасположения, мультифакториального генеза и полигенной природы [28, 52]. В рамках биопсихосоциальной модели формирование таких заболеваний происходит при взаимодействии трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, каждый из которых имеет свой уровень генетического контроля. Все домены важны для возникновения, формирования, развития и поддержания заболевания, с учетом их тесного взаимодействия, они не могут рассматриваться отдельно и представляют собой единый этиопатогенетический комплекс [50].

Генетические факторы в виде особенностей генов, контролирующих нейробиохимические системы этиопатогенеза заболевания, непосредственно определяют его биологическую основу и существенно влияют на

прочие домены и их эффекты. Личностные факторы в виде специфических особенностей темперамента, характера и черт личности имеют большое значение как проявления предрасположенности и заметны уже в преморбиде. Личностные факторы непосредственно связаны с биологическими и имеют значительный уровень генетического контроля [5]. Влияние социальных факторов опосредуется биологическими и личностными, через которые осуществляется генетический контроль на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Имеется значительное генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стрессорные воздействия [17] и процессы социализации [49], формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов. С учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза, роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

### **Клиническая генетика**

Изучение генетики нарушений пищевого поведения проводится как традиционными методами клинической генетики (близнецовый метод, метод приемных детей и семейные исследования) [51], так и методами молекулярной генетики с использованием схем «случай-контроль» и дизайна семейных исследований с анализом семейной отягощенности, а также изучения сцепления в семьях пациентов с большим количеством случаев заболевания [28]. Картированы хромосомные области для: анорексии – 1p33–36, 1q41 и 11q22; для количественных поведенческих параметров анорексии – 1q31.3; для нервной булимии – 10p14 [28], для приступообразного переедания подобных данных нет.

Нарушения пищевого поведения в целом имеют значительный уровень генетического контроля и слабый уровень средового влияния [28, 30], присутствует семейная отягощенность по этим заболеваниям в виде их накопления в семьях [52], установлен высокий уровень наследуемости – 50–70% [25, 52], что говорит о серьезном вкладе генетических факторов. Данные, полученные методом изучения приемных детей, не имеющих ограничений близнецового метода, оценивают вклад генетических факторов еще выше – в размере 59–82% [32], при этом уровень генетической корреляции (отражает долю общих генетических факторов или степень «генетической общности») всех расстройств пищевого поведения между собой очень высок и оценивается в 64% [43].

В среднем наследуемость (оценка доли вклада наследственности или генетической изменчивости в фенотипические проявления) булимии оценивается в 55% [53], анорексии – в 56–70%, [10, 26]. Наследуемость в узких диагностических рамках по DSM-IV для анорексии составляет 57%, для булимии – 62%,

а коэффициент генетической корреляции между анорексией и булимией составляет 46%. Расширенная диагностика приводит к снижению оценки наследуемости для анорексии до 29%, для булимии показатель не изменяется, а коэффициент генетической корреляции составляет уже 79% [11]. Этот факт подтверждает условность формальной диагностики, важность синдромального и симптоматического анализа и значительную генетическую общность нарушений пищевого поведения.

Для приступообразного переедания уровень наследуемости оценивается в 49–57% [8, 30], прямой вклад генетических факторов в формирование этого расстройства составляет 40–49% [37, 43, 44,]. Более широкий диапазон диагностики в близнецовых исследованиях на уровне симптома приступообразного переедания (binge eating, BE), а не отдельного расстройства (BED), показывает сходный уровень наследуемости – 41%, при отсутствии гендерных различий, что доказывает валидность выделения приступообразного переедания в отдельную диагностическую категорию [47].

Вклад генетических факторов значителен и хорошо выявляется при анализе вариантов клинических фенотипов нарушений пищевого поведения [38, 51] – отдельных клинических характеристик заболевания с высоким уровнем генетического контроля. Уровень генетического влияния на симптомы BED оценивается в интервале от 29–43%, при этом влияние средовых факторов очень мало (8–14%), а для диагноза в целом генетическое влияние составляет 45% [37].

Семейные исследования показали высокий уровень семейной коагрегации нарушений пищевого поведения в целом с расстройствами аффективного спектра (депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство – БАР), что может быть проявлением их общих генетических механизмов [36].

Генетический риск болезней предрасположения и в том числе нарушений пищевого поведения, как вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, является следствием совместного участия многих генов (полигенность), вклад каждого из которых не велик, однако общий (аддитивный) эффект значителен и существенно влияет на возраст манифестации заболевания, клиническую динамику и уровень терапевтической доступности.

Уровень генетического риска является исходным и врожденным, а реализация риска – переход вероятности в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных доменов как «триггеров» или «модификаторов» риска. При высоком уровне генетического риска требуется их минимальное воздействие, формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно». Например, уровень риска развития приступообразного пере-

едания увеличивается при высоком уровне негативного аффекта и наличии специфических черт личности, прежде всего тревожного спектра [34, 46], а риск анорексии – при высоких показателях нейротизма [10], что подтверждает роль личностных факторов как триггеров и модификаторов уровня генетического риска.

При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания замедлено, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

### Молекулярная генетика

Генетическим субстратом болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма: многие гены содержат вариабельные участки ДНК (полиморфные локусы или полиморфизмы), структура и частота встречаемости которых различна в популяции, но значительно выше, чем частота мутаций – некоторые полиморфизмы встречаются у 40–50% индивидуумов.

Для анализа ассоциации различных вариантов полиморфизма генов с риском развития болезней предрасположения проводят исследования типа «случай-контроль» (case-control), где пациенты составляют группу «случай», а «контролем» служит группа здоровых индивидуумов. Возможность вклада полиморфизма в уровень генетического риска развития заболевания оценивают по различию частоты встречаемости полиморфного варианта в группах сравнения. Исследования проводят с применением двух методологических подходов, имеющих несколько принципиальных различий, идеологических и технологических: 1) полногеномных ассоциативных исследований (Genome Wide Association Studies, GWAS) при принципиальном отсутствии гипотезы о роли тех или иных генов; 2) в основе другого подхода – ассоциативных исследований генов-кандидатов (Candidate Genes Studies, CGAS), лежит гипотеза о роли тех или иных систем и генов, их контролирующих (генов-кандидатов), в этиопатогенезе заболевания на основе доказательств по результатам исследований на животных.

Полногеномное исследование анорексии, включавшее более 5 000 пациентов и более 20 000 здоровых индивидуумов, хотя и не показало достаточного уровня достоверности, выявило несколько полиморфных локусов – однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) с высокой значимостью: rs 9839776 в гене SOX2OT (длинная некодирующая РНК гена SOX2, принимающего участие в процессах нейрогенеза) и rs17030795 в гене PPP3CA (каталитическая субъединица протеинфосфатазы 3, связанная с обменом кальция в процессе иммунного ответа) [6]. Полногеномное исследование нарушений пищевого поведения,

проведенное на выборке близнецов женского пола выявило ряд сигналов в нескольких генах: 1) для расстройств спектра анорексии: гены CLEC5A (процессы миелинизации), LOC136242 (распад и процессинг пептидов), TSHZ1 (транскрипционная регуляция процессов развития), SYTL5 (лизосомальные процессы); 2) для расстройств спектра булимии: NT5C1B (синтез аденозина); 3) для группы диагнозов в целом – ATR8A2 (синтез фосфолипидов клеточной мембраны) [55].

Полногеномных исследований отдельно приступообразного переедания до сих пор не проводилось. В полногеномном исследовании БАР с историей BED выявлен существенный сигнал ряда полиморфизмов: rs6006893 в гене PRR5 (почечный белок, обогащенный пролином, регулирует клеточный рост и выживаемость клеток под воздействием гормональных сигналов), rs17045162 в гене ANK2 (белок клеточного скелета), rs13233490 в районе PER4 (псевдоген системы циркадианных ритмов), rs4665788 и rs10198175 ниже региона APOB (аполипопротеин B), rs2367911 в гене CACNA2D1 (альфа 2 и дельта субъединицы кальциевых каналов), и rs7249968 около гена ZNF536 (белок, негативно регулирующий дифференциацию нейронов) [56].

Исследования нарушений пищевого поведения включают разнообразные гены-кандидаты: нейромедиаторных систем (серотониновой (5-HT), дофаминовой, опиоидной и каннабиноидной), BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга), пептидных систем регуляции аппетита (лептин, грелин, агути-протеин (AgRP), меланокортиновых рецепторов, нейропептида Y), систем энергетического баланса митохондрий, генов, имеющих отношение к ожирению в целом (fat mass and obesity-associated protein, FTO или фермент альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа), систем половых гормонов.

Исследование анорексии и булимии с использованием панели генов систем, связанных с регуляцией пищевого поведения (лептина, меланокортина и нейротрофина), не выявило связи генетических вариантов с диагнозами, но показано, что полиморфизм rs13338499 в гене AGRP (агути-протеин, гормон, увеличивающий аппетит) связан с минимальными показателями индекса массы тела (ИМТ) при анорексии, а rs1042571 в гене NTRK2 (тирозинкиназа 2 нейротрофинового рецептора), напротив, с максимальными показателями ИМТ при булимии [57]. Видно, что генетическое влияние имеет место не для диагноза, как механистического и несовершенного конструкта, а для отдельных измеряемых биологических показателей в рамках отдельных симптомов нарушений пищевого поведения.

Предполагается связь риска развития приступообразного переедания с лептин-меланокортиновой системой регуляции потребления пищи гипоталамуса, одним из важных элементов которой считается меланокортин-4 рецептор (MC4R), в некоторых

работах показана связь полиморфизма rs17782313 в регионе этого гена гена MC4R с изменениями пищевого поведения и/или пищевой мотивацией [54].

Имеются данные о связи функционального полиморфизма 196G/A (Val66Met) гена BDNF как с ожирением (Val вариант), так и с нарушениями пищевого поведения (Met вариант) [19]. В других работах эта связь не подтвердилась, у женщин полиморфизм (Val66Met) не связан с риском развития булимии или приступообразного переедания, однако носители генотипа Met/Met имеют существенно более частые и более тяжелые приступы переедания, чем носители прочих генотипов [42], что вновь акцентирует внимание на генетическом контроле симптомов и их выраженности, но не на диагностических категориях.

В смешанной выборке пациентов с нарушениями пищевого поведения (33% – приступообразное переедание, 40% – анорексия и 27% – булимия) не выявлено связи диагноза с полиморфизмом генов нейропептида Y (Leu7Pro) и грелина (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu)[31]. В японской популяции полиморфизм 3056 T>C гена препрогрелина (предшественник грелина) не связан с развитием симптомов приступообразного переедания у пациентов с исходным диагнозом анорексии, но повышает вероятность восстановления у них нормального веса [4], показана связь полиморфизмов Leu72Met (408 C>A) и 3056 T>C в гене препрогрелина с риском развития булимии очистительного типа [3]. На небольшой выборке женщин показано, что C214A (Leu72Met) полиморфизм в гене грелина связан с риском возникновения приступообразного переедания, причем в этой выборке были как пациенты с ожирением, так и без ожирения, а контроль включал только женщин нормального веса [39].

Большинство генетических исследований нейромедиаторных систем сосредоточено на генах серотониновой (5-HT) системы в связи с ее ролью как в механизмах регуляции процессов питания и голодания [25], так и в механизмах депрессивных расстройств, а также с широким применением СИОЗС в терапии нарушений пищевого поведения и приступообразного переедания, в частности.

Показан протективный эффект на уровне тренда для полиморфизма rs2296972 в гене серотонинового рецептора 5HT2A в отношении риска развития BED у женщин молодого возраста [33]. В японской популяции показано, что аллель G полиморфизма (-1438A/G) в промоторном регионе гена 5HT2A рецептора увеличивает риск приступообразного переедания в рамках булимии и коморбидных пограничных психических расстройств [45]. При этом ряд полиморфизмов в генах 5-HT2A рецептора и BDNF обнаружили связь с анорексией [38]. По данным мета-анализа, аллель A полиморфизма (-1438A/G) гена 5-HT2A связан с анорексией [26]. Не выявлено влияния полиморфизма в кодирующей области (cys23ser) гена 5-HT2C рецептора на риск

развития булимии и приступообразного переедания у женщин [12].

Существенное влияние нейроэндокринной системы, в частности, эстрогенов, на 5-НТ нейромедиацию делает перспективным изучение совместного генетического влияния этих систем на риск развития приступообразного переедания [29]. Изучение других компонентов нейроэндокринной системы, например, глюкокортикоидов, выявило связь полиморфизма rs6198 гена глюкокортикоидного рецептора с симптомами BED, но не с анорексией и булимией, а полиморфизм rs56149945 (N363S) в этом же гене оказался связан с показателями ИМТ при ожирении вне зависимости от психопатологического варианта нарушения пищевого поведения [16].

Полиморфизм A218C в гене триптофангидроксилазы, фермента синтеза 5-НТ, оказался не связан с диагнозом булимии, однако женщины-носители генотипа AA оказались подвержены более тяжелым симптомам приступообразного переедания и имели более высокие показатели черты личности «избегание вреда», чем носители CC генотипа [41], что хорошо иллюстрирует роль черт личности как медиатора влияния генетического риска.

Имеются предположения, что трансмембранный переносчик (транспортёр) 5-НТ, регулирующий действующие концентрации 5-НТ в синаптической щели, может играть важную роль в развитии нарушений пищевого поведения и, по некоторым данным, его биодоступность снижена у пациентов с булимией и приступообразным перееданием [25]. Функциональный полиморфизм 5-HTTLPR в гене транспортера 5-НТ, вызывающий интерес при изучении разнообразных психических заболеваний от депрессивных расстройств до аддиктивных состояний, имеет связь с влиянием депрессивной коморбидности на длительный катамнез пациентов с анорексией, но не с булимическими расстройствами [15]. Предполагается, что короткий S-аллель 5-HTTLPR связан с менее эффективной и более ригидной серотониновой нейромедиацией, что, возможно, важно в патогенезе приступообразного переедания [2]. Женщины, носители S-аллеля 5-HTTLPR, чаще оказываются подвержены расстройствам пищевого поведения булимического типа в результате серьезных стрессовых воздействий в подростковом возрасте [1].

Согласно другим данным, сам по себе S-аллель 5-HTTLPR не связан с риском развития приступообразного переедания, даже при учете модулирующего влияния таких черт личности, как импульсивность и тревожность. Однако среди пациенток с приступообразным перееданием носительство S-аллеля и, в особенности, SS генотипа, способствует большей клинической тяжести заболевания и проявлению аффективной нестабильности, в первую очередь тревожности [2]. На небольшой выборке женщин (71 – с диагнозом приступообразное переедание как с ожирением, так и без него, и 61 – контроль нормаль-

ного веса) показано, что, не S-аллель, а L-аллель 5-HTTLPR увеличивает риск развития приступообразного переедания [40]. Согласно результатам мета-анализов, S-аллель 5-HTTLPR может являться фактором риска развития нарушений пищевого поведения в целом [13], особенно анорексии [25], для которой в рамках мета-анализа получены наилучшие показатели достоверности [35], однако доказательств влияния на риск развития BED не имеется.

Причиной разнообразия и конфликтности результатов являются недостаточные объемы и клиническая гетерогенность выборок, возможные эффекты влияния пола и этнической гетерогенности, существенное влияние смешанных и разнообразных фенотипов, что является общей проблемой генетических исследований в психиатрии и актуально и для нарушений пищевого поведения [44].

Фенотипы и субфенотипы нарушений пищевого поведения, прежде всего булимического спектра, в том числе и приступообразного переедания, могут быть построены с использованием таких черт личности как импульсивность и аффективная нестабильность. Субфенотипы – варианты фенотипов, основанные на отдельных чертах или признаках (trait-based) могут быть связаны с определенными эндофенотипами – вариантами фенотипов на основе измеряемых, простых, биологизированных характеристик, например сниженной активности переносчика 5-НТ, и с определенными генотипами, включающими гены, контролирующие нейромедиаторные системы, например, 5-НТ систему [50].

Эндофенотипы (или «внутренние» фенотипы) – это измеряемые, количественные или ранговые переменные, или специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием, по меньшей мере частично, за счет общих или максимально близких генетических механизмов [24]. Использование эндофенотипов полезно для выявления генов, изменяющих риск развития заболевания, так как эти маркеры генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта гена и, возможно, уровень генетического влияния на них выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. Наиболее часто используемые варианты биомаркеров – элементов эндофенотипа: данные нейровизуализации, электрофизиологические, когнитивные и ряд биохимических показателей. Перспективными и максимально близкими к генетическому уровню контроля можно считать протеомные и транскриптомные эндофенотипы [24], отражающие непосредственную активность генов на этапах транскрипции и синтеза белков.

### Заключение

Попытки выделения биологических маркеров риска и прогноза психических заболеваний и, в частности, нарушений пищевого поведения, в настоящее время представляют собой замкнутый круг. С одной стороны, не вызывает сомнений несовершенство

современных классификаций, заключающееся не только в возможности дифференцировать различные варианты психической патологии, но и провести четкую границу между нормой и патологией [18]. С другой – именно эти классификации представляют собой базу для исследований тонких биологических механизмов, которые лежат в основе этиопатогенеза заболевания и, как предполагается, смогут быть использованы для выделения биологических маркеров.

Возможный выход из создавшейся ситуации – переход от категориального принципа построения классификации к дименсиональному. С этих позиций нарушения пищевого поведения можно рассматривать в виде транснозологического феномена, включающего анорексию, булимию и приступообразное переедание. Основания для этого – низкая диагностическая устойчивость каждого из подтипов нарушений пищевого поведения и миграция пациентов между ними.

Представленные данные генетических исследований подтверждают генетическую близость диагностических вариантов нарушений пищевого поведения как на уровне клинических проявлений генетического влияния, так и на уровне близких генетических систем, контролирующих основные звенья этиопатогенеза. Как ожидается, в результате дальнейших генетических исследований могут быть

выявлены и валидизированы специфические и объективные биологические маркеры в виде, например, эндофенотипов, на основе которых будет возможна качественная и непротиворечивая диагностика психических заболеваний и, в частности, нарушений пищевого поведения, необходимая для разработки эффективной терапии.

Анализ эндофенотипов – перспективное направление генетических исследований сложных мультифакториальных заболеваний. Такой подход дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген-маркер», а не «ген-клинический фенотип» в связи с большей близостью элементов эндофенотипов – биомаркеров собственно генетическим системам, в отличие от многообразия, сложности и конфликтности диагностических категорий и клинических проявлений. В то же время, если уровень взаимодействия «ген-маркер» высокий, то и результаты анализа окажутся более валидными, статистически значимыми и дадут возможность выявления специфических биомаркеров подтипов заболевания при существенном генетическом контроле.

Современные генетические данные предоставляют наиболее явные доказательства биологической близости нарушений пищевого поведения и дают основания для построения адекватных клинических спектральных диагностических моделей в рамках транснозологического дименсионального подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akkermann K., Kaasik K., Kiive E., Nordquist N., Orelund L., Harro J. The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms // *J. Psychiatric Res.* 2012. Vol. 46. N. 1. P. 38–43. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.013.
2. Akkermann K., Nordquist N., Orelund L., Harro J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism affects the severity of binge eating in general population // *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34, N. 1. P. 111–114. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.10.008.
3. Ando T., Komaki G., Naruo T. et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa // *Am. J. Med. Genet.* 2006. Vol. 141B, N 8. P. 929–934. doi:10.1002/ajmg.b.30387.
4. Ando T., Komaki G., Nishimura H. et al. A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting-type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis // *Psychiatric Gen.* 2010. Vol. 20, N. 4. P. 153–159. doi:10.1097/ypg.0b013e32833a1f0e.
5. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N. 1. P. 1–15. doi:10.1097/yic.0b013e328364590b.
6. Boraska V., Franklin C.S., Floyd J.A., Thornton L.M., Huckins L.M., Southam L., Rayner N.W., Tachmazidou I., Klump K.L., Treasure J., et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa // *Mol. Psychiatry.* 2014. Vol. 19, N. 10. P. 1085–1094. doi: 10.1038/mp.2013.187.
7. Bulik C. An Empirical Study of the Classification of Eating Disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157, N. 6. P. 886–895. doi:10.1176/appi.ajp.157.6.886.
8. Bulik C., Sullivan P., Kendler K. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating // *Int. J. Eat. Disord.* 2003. Vol. 33, N 3. P. 293–298. doi:10.1002/eat.10140.
9. Bulik C.M. Developmental disruption by binge-eating disorder and bulimia nervosa: critical windows for detection and intervention // *Epid. Psychiatr. Sci.* 2013. Vol. 23. P. 1–3.
10. Bulik C.M., Sullivan P.F., Tozzi F., Furberg H., Lichtenstein P., Pedersen N.L. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63, N 3. P. 305–312.
11. Bulik C.M., Thornton L.M., Root T.L., Pisetsky E.M., Lichtenstein P., Pedersen N.L. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 1. P. 71–77. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.010.
12. Burnet P., Smith K., Cowen P., Fairburn C., Harrison P. Allelic variation of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor (HTR2C) in bulimia nervosa and binge eating disorder // *Psychiatric Gen.* 1999. Vol. 9, N 2. P. 101–104. doi:10.1097/00041444-199906000-00009.
13. Calati R., De Ronchi D., Bellini M., Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: A meta-analysis // *Int. J. Eat. Disord.* 2011. Vol. 44, N 3. P. 191–199. doi:10.1002/eat.20811.
14. Carrard I., Van der Linden M., Golay A. Comparison of Obese and Nonobese Individuals with Binge Eating Disorder: Delicate Boundary Between Binge Eating Disorder and Non-Purging Bulimia Nervosa // *Eur. Eating Dis. Rev.* 2012. Vol. 20, Issue 5. P. 350–354.
15. Castellini G., Ricca V., Lelli L. et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: A 6-year follow-up study // *Am. J. Med. Genet.* 2012. Vol. 159B, N 5. P. 491–500. doi:10.1002/ajmg.b.32052.
16. Cellini E., Castellini G., Ricca V. et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity // *Psychiatric Gen.* 2010. Vol. 20, N 6. P. 282–288. doi: 10.1097/ypg.0b013e32833a2142.
17. Clarke T.K., Nymberg C., Schumann G. Genetic and environmental determinants of stress responding // *Alcohol. Res.* 2012. Vol. 34. N 4. P. 484–494.
18. Cuthbert B.N., Kozak M.J. Constructing constructs for psychopathology: The NIMH research domain criteria // *J. Abnorm. Psychol.* 2013. Vol. 122, N 3. P. 928–937.
19. Day J., Ternouth A., Collier D.A. Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? // *Epid. Psychiatr. Soc.* 2009. Vol. 18, N 2. P. 96–100.
20. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. 991 p.
21. Fairburn C.G., Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome “not otherwise specified” (NOS) category in DSM-IV // *Behav. Res. Ther.* 2005. Vol. 43. P. 691–701.
22. Fairburn C.G., Cooper Z. Eating disorders. DSM-V and clinical reality

- // Br. J. Psychiatry. 2011. Vol. 198, P. 8–10.
23. Fichter M.M., Quadflieg N., Hedlund S. Long-term course of binge eating disorder and bulimia nervosa: relevance for nosology and diagnostic criteria // *Int. J. of Eating Disorders*. 2008. Vol. 41, N 7. P. 577–586.
  24. Glahn D.C., Knowles E.E., McKay D.R., Sprooten E., Raventós H., Blangero J., Gottesman I.I., Almasy L. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol. 165B, N 2. P. 122–130. doi: 10.1002/ajmg.b.32221.
  25. Gorwood P. Eating Disorders, Serotonin Transporter Polymorphisms and Potential Treatment Response // *Am. J. Pharmacogenomics*. 2004. Vol. 4, N 1. P. 9–17. doi:10.2165/00129785-200404010-00002.
  26. Gorwood P., Kipman A., Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa // *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 480, N. 1–3. P. 163–170.
  27. Gruzza R.A., Przybeck T.R., Cloninger C.R. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample // *Compr. Psychiatry*. 2007. Vol. 48, N 2. P. 124–131.
  28. Helder S.G., Collier D.A. The genetics of eating disorders // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. Vol. 6. P. 157–175. doi: 10.1007/7854\_2010\_79.
  29. Hildebrandt T., Alfano L., Tricamo M., Pfaff D. Conceptualizing the role of estrogens and serotonin in the development and maintenance of bulimia nervosa // *Clin. Psychol. Rev.* 2010. Vol. 30, N 6. P. 655–668. doi:10.1016/j.cpr.2010.04.011.
  30. Javaras K., Laird N., Reichborn-Kjennerud T., Bulik C., Pope H., Hudson J. Familiality and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study // *Int. J. Eat. Disord.* 2008. Vol. 41, N 2. P. 174–179. doi:10.1002/eat.20484.
  31. Kindler J., Bailer U., de Zwaan M. et al. No association of the neuropeptide Y (Leu7Pro) and ghrelin gene (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu) single nucleotide polymorphisms with eating disorders // *Nord. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 65, N 3. P. 203–207. doi:10.3109/08039488.2010.525258
  32. Klump K., Suisman J., Burt S., McGue M., Iacono W. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study // *J. Abnorm. Psychol.* 2009. Vol. 118, N 4. P. 797–805. doi:10.1037/a0017204.
  33. Koren R., Duncan A., Munn-Chernoff M. et al. Preliminary evidence for the role of HTR2A variants in binge eating in young women // *Psychiatric Genetics*. 2014. Vol. 24, N 1. P. 28–33. doi:10.1097/ypg.0000000000000014.
  34. Koren R., Munn-Chernoff M., Duncan A. et al. Is the Relationship Between Binge Eating Episodes and Personality Attributable to Genetic Factors? // *Twin Res. Human Gen.* 2014. Vol. 17, N 2. P. 65–71. doi:10.1017/thg.2013.92.
  35. Lee Y., Lin P. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: A meta-analytic study // *Int. J. Eat. Disord.* 2010. Vol. 43, N 6. P. 498–504. doi:10.1002/eat.20732
  36. Mangweth B., Hudson J., Pope H. et al. Family study of the aggregation of eating disorders and mood disorders // *Psychol. Med.* 2003. Vol. 33, N 7. P. 1319–1323. doi:10.1017/s0033291703008250.
  37. Mitchell K., Neale M., Bulik C., Aggen S., Kendler K., Mazzeo S. Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40, N 11. P. 1899–1906.
  38. Monteleone P., Maj M. Genetic susceptibility to eating disorders: associated polymorphisms and pharmacogenetic suggestions // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9, N 10. P. 1487–1520. doi:10.2217/14622416.9.10.1487.
  39. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Di Filippo C., Maj M. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is significantly associated with binge eating disorder // *Psychiatric Gen.* 2007. Vol. 17, N 1. P. 13–16. doi: 10.1097/ypg.0b013e328010e2c3
  40. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder // *Am. J. Med. Genet.* 2005. Vol. 141B, N 1. P. 7–9. doi:10.1002/ajmg.b.30232.
  41. Monteleone P., Tortorella A., Martiadis V., Serino I., Di Filippo C., Maj M. Association between A218C polymorphism of the tryptophan-hydroxylase-1 gene, harm avoidance and binge eating behavior in bulimia nervosa // *Neuroscience Letters*. 2007. Vol. 421, N 1. P. 42–46. doi:10.1016/j.neulet.2007.05.018.
  42. Monteleone P., Zanardini R., Tortorella A. et al. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder // *Neurosci. Letters*. 2006. Vol. 406, N 1–2. P. 133–137. doi: 10.1016/j.neulet.2006.07.040.
  43. Munn M., Stallings M., Hyun Rhee S. et al. Bivariate analysis of disordered eating characteristics in adolescence and young adulthood // *Int. J. Eat. Disord.* 2010. Vol. 43, N 8. P. 751–761. doi:10.1002/eat.20854.
  44. Munn-Chernoff M., Grant J., Agrawal A. et al. Are there common familial influences for major depressive disorder and an overeating-binge eating dimension in both European American and African American Female twins? // *Int. J. Eat. Disord.* 2014. Vol. 48, N 4. P. 375–382. doi:10.1002/eat.22280.
  45. Nishiguchi N., Matsushita S., Suzuki K., Murayama M., Shirakawa O., Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50, N 2. P. 123–128. doi:10.1016/s0006-3223(00)01107-0
  46. Racine S., Keel P., Burt S. et al. Exploring the relationship between negative urgency and dysregulated eating: Etiologic associations and the role of negative affect // *J. Abnorm. Psychol.* 2013. Vol. 122, N 2. P. 433–444. doi:10.1037/a0031250.
  47. Reichborn-Kjennerud T., Bulik C., Tambs K., Harris J. Genetic and environmental influences on binge eating in the absence of compensatory behaviors: A population-based twin study // *Int. J. Eat. Disord.* 2004. Vol. 36, N.3. P. 307–314. doi:10.1002/eat.20047
  48. Spielmans G.I., Benish S.G., Marin C. et al. Specificity of psychological treatments for bulimia nervosa and binge eating disorder? A meta-analysis of direct comparisons // *Clin. Psychol. Rev.* 2013. Vol. 33, N 3. P. 460–469.
  49. St Pourcain B., Haworth C., Davis O. et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Hum. Genet.* 2014. Vol. 134, N 6. P. 539–551. doi:10.1007/s00439-014-1514-5.
  50. Steiger H., Bruce K.R. Phenotypes, endophenotypes, and genotypes in bulimia spectrum eating disorders // *Can. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 52, N 4. P. 220–227.
  51. Thornton L., Mazzeo S., Bulik C. The heritability of eating disorders: methods and current findings // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. N 6. P. 141–156. doi: 10.1007/7854\_2010\_91.
  52. Trace S., Baker J., Peñas-Lledó E., Bulik C. The genetics of eating disorders // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2013. N 9. P. 589–620. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185546.
  53. Trace S.E., Thornton L.M., Baker J.H., Root T.L., Janson L.E., Lichtenstein P., Pedersen N.L., Bulik C.M. A behavioral-genetic investigation of bulimia nervosa and its relationship with alcohol use disorder // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 208, N 3. P. 232–237. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.030.
  54. Valette M., Bellisle F., Carette C. et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2012. Vol. 37, N 8. P. 1027–1035. doi:10.1038/ijo.2012.169.
  55. Wade T.D., Gordon S., Medland S., Bulik C.M., Heath A.C., Montgomery G.W., Martin N.G. Genetic variants associated with disordered eating // *Int. J. Eat. Disord.* 2013. Vol. 46, N 6. P. 594–608. doi: 10.1002/eat.22133.
  56. Winham S., Cuellar-Barboza A., McElroy S. et al. Bipolar disorder with comorbid binge eating history: A genome-wide association study implicates APOB // *J. Affect. Dis.* 2014. Vol. 165. P. 151–158. doi:10.1016/j.jad.2014.04.026.
  57. Kaplan A.S., Tiwari A.K. et al. The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa // *J. Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 55. P. 77–86. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.005.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ВЫХОД ИЗ ЗАМКНУТОГО КРУГА НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАТИКИ

А.О. Кибитов, Г.Э. Мазо

Попытки выделения биологических маркеров риска развития и прогноза нарушений пищевого поведения представляют собой замкнутый круг: не вызывает сомнений несовершенство современных категориальных классификаций, но именно эти классификации представляют собой базу для выделения биологических маркеров. Возможный выход – переход от категориального принципа к

дименсиональному и рассмотрению нарушений пищевого поведения в виде трансонологического феномена, включающего анорексию, булимию и приступообразное переживание.

Современные генетические данные предоставляют наиболее явные доказательства биологической близости и взаимосвязи разных диагностических форм нарушений пищевого поведения как

проявлений фенотипического континуума единого генетического феномена. Имеется значительный уровень генетического контроля и слабый уровень средового влияния, накопление в семьях, высокий уровень наследуемости (до 70%). Доля общего генетического влияния для анорексии, булимии и приступообразного переедания составляет 64%, имеется генетическая близость клинических фенотипов и генетических систем, контролирующих основные звенья этиопатогенеза – нейротрофических факторов, серотонина и

системы «лептин-грелин». На основе специфических субфенотипов и эндофенотипов нарушений пищевого поведения могут быть построены качественные и непротиворечивые клинические диагностические модели в рамках трансонологического дименсионального подхода.

**Ключевые слова:** нарушения пищевого поведения, булимия, анорексия, приступообразное переедание, генетика, наследственность, полиморфизм генов, систематика, классификация, дименсиональный подход.

## GENETIC INVESTIGATIONS OF EATING DISORDERS: BREAKING THE VICIOUS CIRCLE OF NOSOLOGICAL SYSTEM

A.O. Kibitov, G.E. Mazo

Attempts to find biological markers for development /prediction of eating disorders seem to be caught in a vicious circle: on the one hand, current categorical classifications are undoubtedly imperfect and, on the other hand, these classifications form the basis for establishing biological markers. A possible solution could be found in switching over from categorical to dimensional principle and looking at eating disorders as a transnosological phenomenon that includes anorexia, bulimia and binge eating disorder.

Modern genetic data provide obvious evidence of biological similarities and interrelation between different diagnostic forms of eating disorders that happen to be a phenotypic continuum of a single genetic phenomenon.

Recent research points to significant level of genetic control and weak environmental impact, accumulation in families and high level of heritability (up to 70%). Total genetic contribution for anorexia, bulimia and binge eating is 64%, with genetic similarity of clinical phenotypes and genetic systems that control the key links of etiopathogenesis, specifically neurotrophic factors, serotonin and 'leptin-ghrelin' system. Higher quality and consistent clinical diagnostic models can be developed within framework of transnosological dimensional approach on the basis of specific subphenotypes and endophenotypes of eating disorders.

**Key words:** eating disorders, bulimia, anorexia, binge eating genetics, heredity, gene polymorphism, classification, dimensional approach.

---

**Кибитов Александр Олегович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

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

## О ДОМИНИРОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО И ОТСТАВАНИИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО НАПРАВЛЕНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Ю.И. Полищук

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Дальнейший прогресс в психиатрии зависит не столько от продолжающегося накопления новых научных эмпирических данных, сколько от теоретических и методологических установок и подходов к их анализу и обобщению. Декларируемая в настоящее время психиатрами и наркологами биопсихосоциальная парадигма в психиатрии и наркологии ещё не получила своего надлежащего воплощения в теоретических и конкретно-научных, эмпирических исследованиях. Не находит своей глубокой разработки и обсуждения важнейшая методологическая проблема соотношения и взаимодействия биологических, психологических, социальных и духовных факторов в возникновении и развитии разных форм психических расстройств, их лечении и профилактике [2, 3, 7, 15]. Это касается прежде всего психических нарушений непсихотического уровня, имеющих гораздо более широкое распространение по сравнению с психотическими формами психической патологии. Отдельно существующие российские и международные ассоциации и общества биологической и социальной психиатрии и наркологии, медицинской психологии и психотерапии часто не находят общего языка и взаимопонимания при обсуждении современных актуальных проблем психиатрии и наркологии, вопросов охраны психического здоровья [2]. Наличие концептуального кризиса в психиатрии [10–12, 16] требует разработки теории эволюционной психиатрии и интеграционной методологии в целях синтеза биологической психиатрии и социо-психологических аспектов психиатрии. По мнению Х.Качнига [1], возникла угроза раскола психиатрии или поглощения её другими дисциплинами (неврологией, клинической психологией). Итогом дискуссий на тему современных классификаций психических расстройств явилось предположение о том, что результаты всех видов исследований в психиатрии, основанные на недостоверных диагностических категориях, также являются недостоверными и не могут обеспечить дальнейший прогресс в этой области знаний. По мнению А.Б.Холмогоровой

[18], за последние годы обострилось соперничество биологической и культурно-исторической парадигм в психиатрии. На фоне прогресса нейронаук происходит активизация сторонников биологических моделей психической патологии. Вновь формируются представления о возможности на основании результатов, полученных в области современной биологической психиатрии, свести психические процессы к биологическим коррелятам, отождествить патологические процессы в головном мозге с психическими нарушениями. На основании анализа зарубежной литературы по методологическим вопросам современной психиатрии автор приходит к выводу о продолжающемся противостоянии и борьбе биомедицинской и гуманистической парадигм в науках о психическом здоровье, прежде всего в психиатрии.

Наряду с повышенным вниманием к необходимым исследованиям в области биологической психиатрии с целью выяснения причин и особенностей мозгового субстрата психических расстройств, продолжается недооценка психолого-социальных аспектов и основ психической патологии. По-прежнему в сознании большинства российских психиатров и наркологов, а также медицинских чиновников доминирующей остаётся медико-биологическая модель психических и наркологических расстройств, односторонняя опора на которую неизбежно приводит к различным проявлениям биологического редукционизма («мозговой мифологии» по К.Ясперсу) в понимании причин и условий развития психической и наркологической патологии, путей и способов её преодоления и предупреждения.

**Целью** данного сообщения является демонстрация существующей диспропорции в текущем и планируемом развитии биологической и психосоциальной психиатрии в России в пользу биологической и обоснование необходимости более активного развития гуманитарных аспектов и основ психиатрии.

Ярким примером указанной диспропорции явилась утверждённая в 2015 году научная Платформа «Психи-

атрия и зависимости», реализация основных направлений которой рассчитана на период до 2025 года. Целями этой научной Платформы провозглашаются:

- разработка инновационных методов диагностики, лечения, лекарственных средств и биомедицинских технологий терапии психических расстройств и зависимостей путём проведения экспериментальных и клинических исследований;

- повышение эффективности реализации медико-технических проектов в области охраны психического здоровья.

Преобладающее большинство разделов и многочисленных пунктов этой Платформы, в реализации которой будут принимать участие 15 Федеральных бюджетных научных учреждений, полностью ориентированы на медико-биологическую модель психических и наркологических заболеваний. Это с очевидностью следует из перечня основных предполагаемых результатов реализации Платформы, которые должны обеспечить снижение или стабилизацию заболеваемости населения Российской Федерации психическими расстройствами, улучшение качества жизни психически больных, продление трудового долголетия, снижение смертности и увеличение продолжительности жизни, повышение качества медицинского обслуживания. Эти результаты будут достигнуты благодаря принятию и реализации национальной программы охраны психического здоровья населения, включающей национальную классификацию психических болезней, и внедрению достижений биомедицинских исследований в практику здравоохранения. Считается, что результаты реализации указанной научной Платформы будут обусловлены:

- разработкой новых патогенетически обоснованных методов лечения эндогенных, нейродегенеративных и психосоматических заболеваний, в том числе разработкой препаратов, модулирующих активность ферментов кинуренинового пути метаболизма триптофана, а также препаратов, селективно воздействующих на пептидергические системы мозга; разработкой новых технологий иммунокоррекции и метаболической терапии в лечении психических заболеваний; основой создания инновационных лекарственных препаратов послужит поиск новых молекулярных мишеней;

- разработкой новых патогенетически обоснованных методов лечения эпилепсии на основе коррекции проницаемости ионных каналов нейронов;

- созданием инновационных подходов к сокращению заболеваемости и смертности при героиновой наркомании на основе патогенетически обоснованной терапии с применением иммуномодуляторов, антиоксидантов и метаболической терапии, разработкой новых нейроиммунных маркеров прогноза наркомании;

- поиском эпигенетических маркеров индивидуальной предрасположенности к депрессии, резистентности к фармакотерапии и мишеней терапевтического воздействия с применением протеомного анализа;

- разработкой на основании выявления биомаркеров депрессии высоковалидной молекулярно-биологической панели для диагностики депрессивных расстройств;

- разработкой на основе фармакогенетических подходов новой технологии прогнозирования риска развития лекарственно-индуцированных побочных действий и осложнений;

- разработкой на основе раскрытия новых звеньев этиопатогенеза психических заболеваний высоко валидной молекулярно-биологической тест-системы и технологических подходов, которые позволят осуществить доклиническую диагностику, формирование групп риска, индивидуальный подбор лекарственных препаратов и предикцию эффективности терапии на основе протеомного и генетического анализа;

- достижения психофармакогенетики послужат основой для подбора адекватных доз препаратов и предикции эффективности терапии. Внедрение фундаментальных аспектов молекулярно-биологических исследований в практику здравоохранения явится основой для создания персонифицированной и профилактической медицины;

- будут разработаны методы трансдермального введения лекарственного препарата направленного действия с использованием наноконтейнеров кремнийорганической природы для лечения депрессий и гетероагрессивного поведения;

- будут разработаны основы создания вакцины для лечения и профилактики наркологических заболеваний.

Из приведенного перечня задач, содержащихся в научной Платформе, отчётливо видно, что основные усилия научных учреждений и их сотрудников, а также финансовые ресурсы будут сосредоточены и направлены на разработку и решение медико-биологических проблем психиатрии и наркологии в отрыве от психосоциальных проблем этих видов патологии, которые во многом имеют психосоциальное происхождение. В указанном отрыве ярко проявляется отход от биопсихосоциальной парадигмы в мировой психиатрии и возврат к методологии биологического редукционизма, которая не может решить насущные вопросы взаимодействия биологических, психологических, социальных и духовных факторов в происхождении, лечении и предупреждении многих психических и наркологических заболеваний. В рассматриваемом документе не учитывается важнейшее методологическое положение о том, что в психиатрии, как интегральной и многослойной дисциплине, соединяются естественнонаучное и гуманитарное знание [5–8, 11, 15]. К.Ясперс указывал, что не всё в душевной болезни может быть понято и объяснено с привлечением одних только естественных научных категорий. В предисловии к изданию «Общей психопатологии» он указывал, что основной целью этого труда было установление связи между психиатрическими реалиями

и традиционными гуманитарными науками, которые оказались почти полностью забытыми психиатрами. «Естествознание, – писал К.Ясперс, – это основа и существенный элемент психопатологии, но то же можно сказать и о гуманитарных науках – науках особого рода» [19].

В резолюции XVI съезда психиатров России, который состоялся в 2015 году в Казани, также проявилась недооценка психосоциальных аспектов психиатрии и был сделан основной акцент на её биологических аспектах. В области фундаментальных и прикладных задач клинической психиатрии XVI съезд постановил принять участие в разработке программы изучения функционирования мозга человека в норме и при различных видах патологии на основе методов генетики и протеомики, молекулярных факторов возникновения психических расстройств. Намечено исследовать взаимодействие механизмов патогенеза с условиями жизнедеятельности и выявлением эпигенеза нарушений работы мозга, сознания, поведения. Предусмотрено совершенствование методов визуализации функциональных нейросетей и общей нейроморфологии головного мозга человека, а также создание стандартизированных батарей клинико-психопатологических, психологических и психофизиологических тестов. Планируется выявление ранних нейроиммунных маркеров воспаления тканей головного мозга, в том числе связанного с латентными вирусными инфекциями, а также разработка новых технологий диагностики приёма химических веществ наркотического действия, разработка нейрокогнитивных и нейрофармакологических технологий редактирования следов памяти. Предусматривается поиск новых классов когнитивных и нейропротекторных препаратов, активирующих стволовые клетки и нейрогенез в головном мозге, а также развитие перспективных нейротехнологий транскраниального воздействия и адресной доставки лекарственных препаратов для коррекции и улучшения работы мозга; создание животных моделей для изучения и терапии нарушений психического здоровья человека, исследования эффективности психофармакологических средств в рамках биологических исследований. Будет продолжена разработка проблем психоэндокринологии с выявлением биомаркеров нейроэндокринных дисфункций. В области психофармакотерапии будет улучшено качество методологии фармакотерапевтических исследований на основе доказательной медицины и надлежащей клинической практики.

Лишь один пункт резолюции XVI съезда психиатров России был посвящён психотерапии: не допускать к оказанию психотерапевтической помощи непрофессионалов и научно необоснованные методы психотерапии.

Отход от биопсихосоциальной парадигмы в сторону преобладания медико-биологической парадигмы явно виден и в Национальном Руководстве «Психиатрия», изданном в 2009 году. В главе по истории развития научных основ психиатрии принципиальными пози-

циями развития научных основ психиатрии провозглашаются «биосоциальная модель психических расстройств; использование достижений в области молекулярной биологии, биохимии, генетики и развития новых методов исследования мозга; понимание того, что психиатрия является медицинской дисциплиной...» [4]. В этом современном Руководстве ничего не говорится о гуманитарных основах психиатрии. Нет раздела о роли и значении общей, медицинской и социальной психологии в психиатрии, нет раздела по психологическим методам исследования психически больных [9]. Даже в Руководстве по психиатрии под редакцией А.В.Снежневского, изданного в советский период доминирования биомедицинской модели психических расстройств, имеется раздел «Психологические исследования», написанный психологом Ю.Ф.Поляковым [10].

В связи с вышеизложенным высказываются серьёзные опасения, что явное доминирование биомедицинской парадигмы в дальнейших научных исследованиях психических расстройств может затормозить и ограничить развитие и внедрение в практику необходимых психологических и социальных методов лечения и профилактики психических нарушений, психосоциальной реабилитации психически больных [18]. Президент московской общественной организации «Клуб психиатров», заведующий медико-реабилитационным отделением психиатрической клинической больницы №1 имени Н.А.Алексеева А.Л.Шмилович, выступая на Международном симпозиуме по социально-культурной реабилитации инвалидов в октябре 2015 года, заявил о приверженности многих психиатров до настоящего времени стереотипам одностороннего биологического подхода к организации психиатрической помощи. Этот подход проявляется в том, что, образно выражаясь, между врачом и пациентом часто «ничего кроме шприца и таблетки не существует». Взгляд таких психиатров на больного не проникает дальше психопатологических симптомов и синдромов. Они не видят страдающую личность больного, рассчитывающего на сострадание, понимание и эмоциональную поддержку.

Изложенные факты и положения свидетельствуют о необходимости активной разработки гуманитарных аспектов и основ российской психиатрии в целях более полного раскрытия причин, условий и механизмов возникновения и развития психических расстройств, особенно непсихотического уровня, и совершенствования лечебно-профилактических и психореабилитационных мероприятий по отношению к ним. Необходимо на основе биопсихосоциальной модели психических расстройств более широкое привлечение и использование гуманитарных наук – общей, медицинской и социальной психологии, социологии, педагогики, культурологии, философии, этики, эстетики к комплексному изучению патогенеза разных форм психической патологии. В современной психиатрии необходим интегративный, системно-

холистический, синергетический подход, основанный на синтезе естественнонаучного и гуманитарного знания о здоровом и больном человеке. Указанные гуманитарные науки могут внести и уже вносят существенный вклад в изучение разных форм психической патологии, в основе которых лежат механизмы психогенеза, персоногенеза и социогенеза [5, 11, 14–16]. Однако существующая инерция медико-биологической парадигмы и продолжающееся доминирование нейро-биологической ориентации в российской психиатрии тормозит развитие её гуманитарных, психолого-социальных аспектов и основ. В частности не уделяется внимания и не обсуждается перспективная синергетическая концепция ментальной медицины и ментальной превентологии, развиваемая академиком П.И.Сидоровым. В ней биопсихосоциальная парадигма в психиатрии научно обоснованно дополняется биопсихосоциодуховной парадигмой с привлечением внимания к духовно-нравственным ресурсам психиатрии [15, 16]. Не получает своего надлежащего воплощения и дальнейшего развития разработанная медицинскими психологами много-

факторная психосоциальная модель расстройств аффективного спектра, включающая факторы макро-социального, семейного, личностного и интерперсонального уровней [17]. Отставание в разработке теоретических и практических аспектов психологических и социальных основ российской психиатрии становится всё более заметным на фоне достижений в этом направлении зарубежной психиатрии. В организационной структуре Всемирной психиатрической ассоциации давно функционируют такие гуманитарно ориентированные секции как «Философия и гуманитарные науки в психиатрии», «Психиатрия, право и мораль», «Искусство и психиатрия», «Литература и психиатрия», «Масс-медиа и психиатрия», «Религия и психиатрия». По указанным направлениям в ряде стран проводятся конференции и симпозиумы, издаётся соответствующая литература. Российская психиатрия, входящая в состав Всемирной психиатрической ассоциации, остро нуждается в продуктивном развитии её гуманитарных основ и разработке методологии изучения их соотношения и взаимодействия с биологическими основами психической патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Качниг Х. Являются ли психиатры вымирающим видом? Размышления о внутренних и внешних угрозах профессии // Независимый психиатрический журнал. 2010. № 1. С. 7–14.
2. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Аддиктология: настольная книга. М.: Институт консультирования и системных решений, Общероссийская профессиональная психотерапевтическая лига, 2012. 536 с.
3. Лисицын Ю.П., Изуткин А.М., Матюшин И.Ф. Медицина и гуманизм. М.: Медицина. 1984.
4. Морозов П.В., Овсянников С.А. История развития научных основ психиатрии // Психиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. С. 41–63.
5. Полищук Ю.И. Значение гуманитарной составляющей в психиатрии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2006. №2. С.7 – 9.
6. Полищук Ю.И. Гуманитарные основы психосоциальной терапии и реабилитации психически больных // Современная терапия психических расстройств. 2008. № 3. С. 31–33.
7. Полищук Ю.И. Духовное измерение в психиатрии. М.: «Цифровичок», 2010. 142 с.
8. Полищук Ю.И. Психотерапия как врачебное искусство // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 4. С. 79–84.
9. Психиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. 1000 с.
10. Руководство по психиатрии под ред. А.В.Снежневского. Том 1. М.: Медицина, 1983. 480 с.
11. Савенко Ю.С. Введение в психиатрию. Критическая психопатология. М.: Логос, 2013. 448 с.
12. Савенков О.А. К вопросу о концептуальном кризисе психиатрии и путях его разрешения // Независимый психиатрический журнал. 2009. № 4. С. 19–22.
13. Сидоров П.И. Механизмы социальных эпидемий и синергетика эффективного ответа // Психическое здоровье. 2014. № 5. С. 32–44.
14. Сидоров П.И. Духовно-нравственные ресурсы психиатрии и ментальной медицины // Психическое здоровье. 2014. №6. С.22 – 39.
15. Сидоров П.И. Синергетика ментальной превентологии // Психическое здоровье. 2015. № 12. С. 3–18.
16. Сидоров П.И., Совершаева Е.П. Синергетическая парадигма социальной эпидемии соматоформных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 3. С. 32–41.
17. Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. 480 с.
18. Холмогорова А.Б. Обострение борьбы парадигм в науках о психическом здоровье: в поисках выхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. № 4. С. 53–61.
19. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer. 1953.

## О ДОМИНИРОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО И ОТСТАВАНИИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО НАПРАВЛЕНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Ю.И. Полищук

В результате анализа основополагающих медицинских документов и национального руководства по психиатрии установлено доминирующее положение биологической психиатрии при значительном отставании психосоциального направления в российской психиатрии.

Обосновывается необходимость активного развития гуманитарных основ психиатрии.

**Ключевые слова:** биологическая психиатрия, психосоциальная психиатрия, диспропорция

## DOMINATION OF THE BIOLOGICAL AND NEGLECT FOR THE PSYCHOSOCIAL DIRECTION IN RUSSIAN PSYCHIATRY

Yu.I. Polischouk

As a result of analysis of medical guidelines as well as the national manual on psychiatry, the author draws a conclusion about the dominant position of biological psychiatry and significant underdevelopment of

the psychosocial domain in Russian psychiatry. The author stresses the importance of active development of humanitarian basics of psychiatry.

**Key words:** biological psychiatry, psychosocial psychiatry, disproportion.

**Полищук Юрий Иосифович** – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела психической патологии позднего возраста Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: yu.polischuk@mail.ru

## ОБСУЖДЕНИЕ СВЯЗИ ДЕТСКИХ ВРЕДНОСТЕЙ С ПСИХОЗАМИ

И.Я. Гурович, Л.Я. Висневская, Л.И. Сальникова

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Среди большого числа работ, посвященных связи детских вредностей с психозами, привлекает к себе внимание статья С.Morgan, Ch.Gager-Anderson «Детские вредности и психоз: очевидность, сомнения, смыслы», опубликованная в журнале «Всемирная психиатрия», 2016, № 2, С. 93–102. Статья отличается общим анализом исследовательских данных по этой проблеме и может быть интересна возможно более широкому кругу специалистов. Она представляет критическое рассмотрение появившихся в печати работ за последние 10 лет, которые и характеризуются значительным ростом числа публикаций по этой проблеме.

Работы посвящены природе связей между детскими вредностями и психозами, предполагаемым механизмам, специфичности эффектов, а также взаимодействию с другими факторами и кумулятивными результатами. Для одних это неопровержимо доказывает, что трудности и отрицательный опыт в детстве способствуют развитию психоза. Для других это не так очевидно. Все это касается фундаментальных вопросов этиологии и природы психозов.

Рассматривая связи между детскими вредностями и психозами, авторы прежде всего конкретизируют сами эти понятия.

**Детские вредности** – это широкое понятие, означающее подверженность кругу трудных или негативных ситуаций или опыта обычно в возрасте до 16 лет. Вредности, обычно рассматриваемые в работах о психозах – бедность, разлука с родителями, смерть родителей, травмы (включая эмоциональные, психологические, физиологические и сексуальные) и травля сверстниками. Большое число детей попадают в такие ситуации и переживают их. В Англии, например, согласно имеющимся данным, около 3 млн. детей (28%) живут в бедности (на 60% ниже прожиточного минимума), более 3 млн. детей (23% из тех, кто живет в семье) проживают в условиях уединенного родительского дома, около 60% из них в возрасте от 0 до 10 лет, около 1% в возрасте от 11 до 17 лет испытывают грубое обращение и

от 30 до 40% имеют опыт издевательства (включая прозвища, социальное отчуждение, угрозы, которые перерастают с годами в третирование). ВОЗ установила, что детские вредности по всем странам имеют тенденцию возникать чаще и персистировать с течением времени в виде более тяжелых акцентуаций, когда одна трудность добавляет другие, и многие дети подвергаются многочисленным вредностям.

**Психозы.** В последние годы были получены данные, что спорадический и нетяжелый психотический опыт (т.е. преходящие галлюцинации, подозрительность и паранойя, магическое мышление) являются обычными в общей популяции. Современный мета-анализ показывает их распространенность в жизни до 7%, а также связь с последующим развитием психозов. Эти данные привели к быстрому росту исследований, интересующихся факторами риска того опыта, на базе которого можно составить представление о предполагаемых причинах психических расстройств. Это является частью широкой тенденции исследований, фокусирующихся на более ранних состояниях психики и специфических симптомах и жалобах, то есть фенотипов психоза. С этим связаны представления о континууме и категориальной модели природы психоза.

**Очевидность.** Начиная с J. Rread и соавт. [81], опубликовавших свой обзор работ о физическом и сексуальном насилии в 2005 году, появилось, по крайней мере, тринадцать описательных или систематических обзоров (включая восемь мета-анализов) о тех или иных детских вредностях и психозах [5, 69, 107]. Данные об общих пропорциях, подверженных вредностям или о суммарном эффекте влияния этих вредностей на психоз приведены. Большинство показателей форм вредностей ассоциируются с 2-х или 4-х кратным риском или усилением психоза. Например, F.Varese и соавт. [107] в большинстве мета-анализов, идентифицировали 36 работ и нашли, что независимо от дизайна исследования, детские вредности всегда ассоциированы с ростом шансов психоза (95% CI: 2,34–3,31).

С учетом специфических форм вредностей уровень шанса был 2,38 (95% CI: 1,98–2,87) для сексуального насилия; 2,95 (95% CI: 2,25–3,88) для физического насилия; 3,40 (95% CI: 2,06–5,62) для эмоционального насилия; 2,39 (95% CI: 1,83–3,11) для издевательств и 2,90 (95% CI: 1,71–4,92) для небрежения. Только смерть родителей была строго ассоциирована с психозом (OR=1,70, 95% CI: 0,82–3,53).

Через короткое время после этой публикации, около 20 дополнительных работ было опубликовано, в большинстве из них приводили еще данные, что детские вредности являются присущими лицам с психозами по всему спектру [6, 9, 10, 15, 19, 24, 30, 32, 38, 49, 57, 77, 82, 84, 87, 88, 93, 95, 96, 105, 112, 101]. Возможно более значительным является проспективное исследование J.Kelleher и соавт. [57], в котором обнаружено, что прекращение травматического воздействия ассоциируется с остановкой психотического опыта.

Другой мета-анализ, сфокусированный на специфических вредностях (например, третировании, издевательствах) или специфических психотических последствиях (т.е. шизофрении [63], состояниях риска [60], шизотипии [108]), демонстрирует подобные данные, то есть 2-х – 4-х кратное повышение риска или проявления психоза.

Далее, другой современный мета-анализ показывает, что детские вредности ассоциируются с персистенцией психоза, что представляет особый интерес, так как строго предсказывает развитие психотических расстройств. Ввиду всего этого, можно сказать, что существует постоянная конвергенция различных форм детских вредностей, возможно линейная, со спектром психотических расстройств. При этом не обнаружено данных за то, что эти ассоциации могут быть отнесены на счет генетических или других установленных факторов [11, 107, 112].

**Сомнения.** Однако остается ряд противоречий и расхождений. Во-первых, большинство работ не содержит достаточных данных о психозах в общей популяции. Это важно по нескольким причинам. Одна из них – такие измерения часто ограничены, и ошибки здесь высоки (в том числе оценка состояния как психотического, когда оно не является таковым). Во-вторых, психические отклонения негрубого уровня часто сочетаются друг с другом, и бывает трудно различить симптомы депрессии, тревоги и посттравматические стрессовые расстройства. В-третьих, нельзя полагать, что представленные как относящиеся к психотическим расстройствам, действительно являются таковыми. Например, в ряде работ последнего времени не найдено какой-либо связи между психотическими расстройствами и полигенным риском шизофрении. Следовательно, степень ассоциаций между детскими вредностями и психотическим опытом, ведущим к психическим расстройствам, которые характеризуются множественными и тяжелыми психотическими симпто-

мами и функциональными нарушениями – далеко не ясна.

Кроме того, работы о психотических расстройствах более редкие и, с определенными исключениями [29, 39, 48], с недостаточными методическими качествами; они нередко сравнивают маленькие группы наиболее частых случаев (включая некоторые ограниченные подгруппы, например, женщин с поздним началом заболевания) с контролем.

Ассоциации в этих работах могут быть обязаны особенностям выбора, так как, например, более тяжелые и длительные расстройства имеют тенденцию к наличию опыта вредностей. Нужно отметить, что небольшое количество более основательных исследований тоже подтверждают ассоциации с детскими вредностями, но с важными нюансами. Например, в работе AESOP о первом эпизоде с рандомизированным контролем, находим прежде всего данные о связи с потерей родителей и отделением от родителей и второе – с физическим и, еще более, сексуальным насилием среди женщин, но не мужчин (порою гендерные различия остаются недоисследованными).

Далее, M.Cutajar и соавт. [29], в работе, охватывающей 2 799 индивидуумов с историей сексуального насилия в детстве с соответствующей группой контроля, нашли данные о специфических ассоциациях с сексуальным насилием с пенетрацией в возрасте от 12 до 17 лет. Очевидно, что необходимо дальнейшее прояснение этих ассоциаций.

Большинство работ основываются на воспоминаниях о пережитом опыте насилия и других вредностей в детстве. Вместе с тем, память о прошлом зависит от времени, когнитивных возможностей и вуалируется текущими событиями, настроением и пересказом. Это может быть важным для травматических событий в смысле дифференциации сведений от лиц с психозом или без него; например, больше воспоминаний среди лиц с психозом обязано влиянию текущего психотического состояния (например, паранойя) или попыткам осмысления (т.е. попыткам в прошлом опыте найти объяснения текущих проблем). Как отмечают E.Sussere, C.Widom [91] в их комментариях работы F.Varese и соавт. [107], это не та проблема, которая может быть разрешена с помощью мета-анализа.

Однако, авторы замечают, что собирая вместе много работ со сходными сомнительными направлениями, можно прийти к сомнительному результату [64]. Имея это в виду, не похоже, что одни воспоминания могут объяснить повторно получаемые данные. Действительно, имеются данные о том, что рассказы о насилии среди психически больных остаются достаточно стабильными с течением времени и не подвергаются влиянию текущего психотического статуса.

Более того, работы, которые занимались подвергшимися насилию еще до какого-либо психотического опыта или начала психоза, тоже находили указанные связи [11, 29, 112]. Например, в работе на 2 232

близнецах, E.Sussre и соавт. [11] нашли, что рассказы родителей об издевательствах и дурном обращении в возрасте до 7 лет ассоциированы соответственно 3,48 (95% CI: 1,93–6,27) и 2,19 (95% CI: 1,25–3,83) и дополнительным психотическим опытом в возрасте 12 лет. Более того, работа M.Cutajar и соавт. [29] установила подверженность насилию ранее наступления расстройства.

Измерения детских вредностей относительно грубые, большинство работ констатирует их наличие или отсутствие на любом этапе детства, с очень ограниченным принятием в расчет типа, тяжести или продолжительности воздействия. Такие ограничения отмечались в прежних работах, и эти обстоятельства меняются медленно. Что касается стоящих данных (упомянутых M.Cutajar и соавт. [29]), то они подтверждают важность дальнейших исследований, более детально изучающих подверженность вредностям в детстве и подростковом возрасте. Это не означает принижение ценности текущих исследований и полученных данных. Что от них требуется, так это дополнительные уточнения в направлении поисков причин и прояснения областей, требующих дальнейших исследований.

**Исследование природы ассоциаций.** Исследование природы связей между детскими вредностями и психозом связаны с тремя обстоятельствами, ведется в трех направлениях.

Первое, это то, что специфические вредности, обычно не возникают изолированно. Второе, что многие дети подвергаются вредностям, но лишь у меньшинства развивается психоз. Третье, что детские вредности связаны с кругом нарушений психического здоровья и другими психозами.

Если детские вредности действительно вовлечены в развитие психоза, эти наблюдения вызывают дальнейшие вопросы о кумулятивном эффекте подверженности множественным вредностям, о других факторах, которые могут их усиливать или уменьшать (так называемые казуальные партнеры), о том, есть ли среди них специфические для психоза, и, наконец, о механизмах повышения риска.

**Кумулятивные эффекты.** Имеются данные, что воздействие множественных вредностей на риск и рост психозов является кумулятивным. Например, S.Wicks и соавт. [110] в их исследовании шведской популяции нашли, что имеется линейная связь роста риска психоза с каждым дополнительным показателем детских вредностей. F.Varese и соавт. [107] в 9 или 10 работах, исследовавших множественные вредности, нашли данные о линейном эффекте, то есть увеличении риска или шансов при каждой вредности. Имеются, однако, определенные ограничения в этих находках. Например, простое прибавление числа подверженностей показывает, что каждая из них имеет эквивалентный эффект, который вряд ли можно считать причинным. Далее, анализ показывает, что эффект является линейным, что формально

редко определяется (тестируется) и можно предположить, что здесь присутствуют нарушающие эффекты, которые не были учтены.

**Казуальные партнеры.** Детские вредности не являются ни достаточными, ни необходимыми для наступления психоза. Это означает, что их воздействие должно зависеть от присутствия других факторов или казуальных партнеров. Соответственно этому имеется рост исследований, изучающих комбинированный (синергический) эффект детских вредностей и как генетических, так и средовых факторов.

**Взаимодействие генов и среды.** Работы о взаимодействии детских вредностей и генов принесли смешанные результаты. В некоторых применялись не прямые маркеры генетического риска, обычно сведения о психозах у родственников первого ряда. Например, P.Tienari и соавт. [94] изучали вопрос связан ли эффект семейного риска шизофрении с генетическим риском, пользуясь специальным дизайном исследования. Они, во-первых, оценивали особенности семейных связей (с делением на низкую дисфункцию и высокую дисфункцию) в выборках адаптируемых, у которых матери болели шизофренией и тех, у которых матери не имели диагноза шизофрении или расстройств шизофренического спектра (группа высокого риска N=145 и группа низкого риска N=158), и, второе, прослеживали адаптируемых до 21 года для установления, у кого развилась шизофрения и расстройства шизофренического спектра. Они нашли веские данные о том, что эффект дисфункциональных семейных связей в отношении развития нарушений в дальнейшем зависит от уровня генетического риска. В группе высокого риска случаи расстройств были в 10 раз выше, чем в группе с низким уровнем риска (OR=10,00, 95% CI: 3,26–30,69); в группе низкого генетического риска расстройств для каждого уровня семейные дисфункции были одинаковыми (OR=1,11, 95% CI: 0,37–3,39).

В более современном анализе данных AESOP, использовали семейную историю психических расстройств у родителей как показатель генетического риска для изучения взаимодействия между генетическим риском и физическим насилием в детстве в 172 случаях первого эпизода психоза и 246 контроля [38]. Исследователи не нашли данных, что комбинированный эффект насилия и семейной истории был больше, чем эффект каждого из них отдельно (т.е. данных за взаимодействие). Эта работа, однако, не строилась как исследование эффекта гены-среда и выборка не была доказательной, кроме как в отношении наличия большого эффекта взаимодействия. Другие тоже не нашли данных о взаимодействии, используя не прямые доказательные измерения генетического риска [96, 111], включая I.Arseneault и соавт. [11] в их анализе данных E-Risk.

Другие работы использовали прямые измерения генетических вариаций для изучения взаимодействия с генами-кандидатами, то есть генами ими вовле-

ченными в психоз или системами, относящимися к их проявлению, то есть гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) допаминовой системы. D.Collip и соавт. [27], например, изучали взаимодействие между полиморфизмом в генах FKBP5 (модулятор путей обратной связи, определяющий чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, для которых характерно взаимодействие с детской травмой с последующим посттравматическим стрессовым расстройством и депрессией) и детской травмой (в значении, приводимом в Словаре детской травмы) в серии анализов данных выборок с проявлением психозов всего спектра. Были получены данные о взаимодействии между травмой и двумя изменениями FKBP5 нуклеотидов с психическими симптомами, но данные сравнения выборок были непостоянны.

В другой работе в выборке из 444 случаев с шизофренией и 292 контроля, M.J.Green и соавт. [46] нашли данные, что один простой нуклеотидный полиморфизм FKBP5 (в отличие от усложненного в работе D.Collip и соавт. [27]) и плохое обращение сочетаются в воздействии на когницию (особенно внимание) как в выборке, так и контроле. Другие изученные гены включают кодирующие мозговой нейротрофический фактор (BDNF), вовлеченный в нейрональное развитие и выживание клеток в ответ на стресс и катехол-о-метилтрансферазу (COMT), включенную в метаболизм катехоламинов, в том числе допамин в центральной нервной системе. Некоторые работы находили данные взаимодействия (например, COMT [79, 109], BDNF [8]), а другие не находили (например, BDNF [79]).

Данные, таким образом, в настоящее время недостаточные, со слабой методической базой и измерениями. Дальнейшие исследования продолжаются [33]. Эти исследования пытаются использовать растущие находки в генетических молекулярных работах для получения маркеров генетического риска или анализа одного гена-кандидата в данное время. Таким образом, эти новые работы сделают надежными прямые измерения всего (или специфического) генетического риска, возникающего из широких связей генома (т.е. уровень полигенного риска, который производит суммарный эффект множества генов риска [85]), для моделирования взаимодействия генов и детских вредностей. Такие исследования, однако, занимают много времени и, по-видимому, сходные данные появятся и повторятся не скоро.

**Взаимодействие среда-среда.** Мало работ, посвященных изучению взаимодействия между вредностями и другими средовыми факторами, особенно употреблением каннабиса и вредностей взрослой жизни. Обычно эти работы находят такие связи. Что касается употребления каннабиса, имеется ряд работ [17, 19, 44, 47, 50, 59, 61, 62, 71, 72, 74,] и только в одной такая связь не прослеживается. Для иллюстрации обратимся к анализу 1 700 индивидуумов,

в котором возможность психоза возрастает в 5 раз при сочетании насилия в детстве и употребления каннабиса в годы, предшествующие психозу (по сравнению с 2-х кратным для тех, кто только употреблял каннабис) [72].

Что касается взрослых вредностей, имеется четыре работы, и во всех находят данные за взаимодействие [17, 62, 71, 72]. В анализе авторов имеются точные факты, что злоупотребление и жизненные события, синергически связаны, повышают возникновение психотического опыта низкого уровня больше, чем каждый из этих факторов в отдельности. J.Lataster и соавт. [62] также нашли, что ранние и текущие вредности, комбинируемые синергически, повышают риск психотического опыта низкого уровня в их анализе (данные работы Ранние стадии развития психозов, N=1 722). Другие работы показывают, что такой комбинированный эффект переходит в психотическое расстройство. Например, P.Bellington и соавт. [17], используя данные Обзора взрослой психотической заболеваемости Англии, нашли, что сексуальное насилие в комбинации с повторным унижением во взрослом возрасте увеличивает риск возможного психотического расстройства.

**Защитные факторы.** До сих пор не установлено, есть ли защитные факторы, которые могли бы противостоять детским вредностям. Имеются очевидные данные, что социальная поддержка, особенно у взрослых, может снизить негативные последствия насилия и других вредностей, перенесенных в детстве. Во вторичном анализе данных AESOP, есть некоторые свидетельства, хотя только у женщин, что эффект тяжелого физического насилия в отношении наступления психоза был ниже у имеющих более широкие социальные сети. Работ, которые бы изучали изменение защитных факторов в отношении детских вредностей и психозов, нет. Таким образом, имеется важная дорога для будущих исследователей, почему ряд людей остаются устойчивыми перед лицом часто значительных вредностей в детстве и это прямо связано с пониманием, как можно вмешаться на ранних стадиях для минимизации риска и усиления устойчивости.

**Специфичность.** В широком плане, большинство детских вредностей связано с кругом негативных проявлений психического здоровья и другими последствиями. Это поднимает вопрос, являются ли эти эффекты неспецифическими (с особыми формами дистресса и нарушений, и очерчиваются они под влиянием других факторов, например, генов) или действительно тип вредности особенно повышает риск психоза или определенного психотического опыта.

Имеется достаточно резонно ожидать как специфические, так и неспецифические эффекты [19]. Может быть, например, что большинство форм вредностей – при активации стрессового ответа – оказывают давление на процессы с различными последствиями. Тогда можно говорить о неспецифическом

эффекте. Более того, идентификация специфического эффекта трудна потому, что не только вредности, но и симптомы часто сосуществуют (и, действительно, многие симптомы могут относиться и к последствиям и к причинам). Выход из затруднения еще очень далек от движения вперед. Таким образом, возможна специфичность. Различные типы опыта могут влиять на различные психологические и, возможно, биологические процессы, например, на отношение к себе и миру, на ожидание угрозы, на активацию мозговых зон, регуляцию восприятия и ответ на стресс, что, в свою очередь, может поддерживать специфичность опыта. Как говорят R.Bentall и соавт. [19], можно ожидать парциальной специфичности. Неудивительно поэтому, что есть данные и для неспецифических, и для специфических эффектов. Можно начать с того, что при обширных данных о детских вредностях и расстройствах, сведения о специфичности очень скудны. В своем мета-анализе E.Matheson и соавт. [63] не нашли данных, что количество ассоциаций между детскими вредностями и шизофренией отличалось от таковых с другими психозами, депрессий или личностными расстройствами. Были определенные данные, что эффект был больше при тревоге и, что неудивительно, ниже при посттравматических стрессовых расстройствах, но детские вредности, определяемые широко, были связаны с растущим риском всех этих расстройств. Когда исследование движется от этого широкого уровня к конкретным типам вредностей, появляются данные о специфике. Например, в последующем анализе данных AESOP нашли пробные данные, что физическое насилие (но не сексуальное), особенно со стороны матери в возрасте до 12 лет было специфически связано с психотическим расстройством; находка, которая отражает, что было найдено в отношении других расстройств, если исследователи тщательно отделяли эффект каждого. В этом контексте, стоит отметить, что M.C.Cutajar и соавт. [29] нашли эффект сексуального насилия только на более экстремальном и жестоком уровне. Другие находили подобные данные о специфических эффектах вредностей, включая угрозы и враждебность, особенно I.Arseneault и соавт. [11] в их анализе данных E-Risk. Когда специфические эффекты трех негативных событий или опыта – серьезный несчастный случай, издевательство и плохое обращение – были обсуждены, издеательства и плохое обращение, но не серьезный несчастный случай, оказались связанными с растущим риском психотического опыта. Авторы предполагают, что негативный опыт, включая стремление ко злу, может быть особенно ответственным для психотического опыта. В анализе данных работ M.van Nierop и соавт. [104] нашли дополнительные указания на специфический эффект событий, включающих стремление ко злу. Это соответствует некоторым, более ранним находкам (P.G.Bebbington и соавт. [18]) и связям, в которых данные работ о взрослых подсказывают,

что навязанные жизненные события (в том числе физическое нападение) могут быть специфически связанными с психозами [16, 73].

Интригующими являются исследования ассоциаций между расовой дискриминацией и психозом. S.Karlsen и соавт. [56] нашли, что наибольший эффект возникал, когда дискриминация сопровождалась физическим насилием. Высокий уровень психозов у мигрантов и этнических меньшинств может быть частично последствием большей подверженности враждебному отношению, угрозам, жестокости в контексте более широких социальных ограничений и дискриминации [86]. В целом, может быть, что такой опыт особенно ведет к развитию подозрительности, паранойи и, наконец, бреда преследования и отношения, которые являются наиболее частыми симптомами шизофрении и других психозов. Что касается уровня симптомов, имеются данные о специфической связи между сексуальным насилием и галлюцинациями, ранним разрушительным опытом и паранойей и девиаций семейных коммуникаций, а также нарушений мышления.

### Механизмы

**Биологические.** Имеется ряд связанных биологических механизмов, через которые подверженность детским вредностям может увеличить риск психозов, включая воздействия на ось НРА, допаминовую систему и нейрокогницию.

Правдоподобность этих гипотетических механизмов возникает из работ, демонстрирующих дисфункции и дефекты этих биологических систем у тех, кто подвергался детским вредностям. Первое – имеются весомые данные, что детские вредности связаны с гиперактивностью и повышением чувствительности оси НРА [83, 92] и в последние годы были собраны данные о дисрегуляции оси НРА у лиц с психозами [16, 18, 34, 54, 83, 86, 92, 104]. Например, ряд работ нашли различия на базальном уровне кортизола между лицами с психозом и без него, и в большинстве из них сообщается о повышенном уровне кортизола на различных участках в течение дня [23, 83]. Имеются сведения, что гипофиз бывает увеличенным у лиц с психотическими расстройствами. Далее, гиперактивность оси НРА повышает выброс допамина.

Второе – имеются данные, что размеры гиппокампа уменьшаются как среди тех, кто подвергался детским вредностям, так и у тех, у кого наблюдалось психическое расстройство. Например, мета-анализ показывает, что объем гиппокампа билатерально уменьшается и у лиц с первым эпизодом, и у тех, у кого расстройство хроническое [7, 107]. Это связано с тем, что гиппокамп вовлечен в регуляцию ответа оси НРА на стресс и имеются прямые показания, что уменьшение гиппокампа при первом эпизоде частично объясняет стрессовые процессы, измеряемые секрецией кортизола.

Третье – имеются работы, которые показывают снижение уровня BDNF, который необходим для гиппокампального некрогенезиса, сопровождающего стресс [34] и психозы [90]. Наконец, есть данные, что сброс допамина повышается вслед за воздействием стресса (хотя, в основном, на животных) и у лиц с психозами широкого спектра [52, 53]. Это привело к предположениям, что пролонгированное подвержение стрессу может в комбинации с другими факторами, включая гены (FKBP5) и ранние нарушения нейроразвития, внести дисрегуляцию связанных биологических систем, что вызывает повышенное воздействие допамина, ведущее к развитию позитивных симптомов психоза [13, 51, 52]. Появляются исследования, которые получают данные, соответствующие этой модели [52, 66, 80]. В настоящее время, однако, прямых данных, что указанные механизмы действительно обуславливают ассоциацию детских вредностей с психозами, недостаточно. Принимая это предостережение, возможно, что детские вредности и связанные с ними нейробиологические процессы обуславливают, в частности, нейрокогнитивный дефицит, который часто видим при психотических расстройствах, особенно шизофрении. Имеются данные, например, что детские вредности ассоциируются с когнитивными нарушениями среди лиц с психозами, и что нейробиологические аномалии, упомянутые выше (дисфункция оси НРА, уменьшенный гиппокамп), связаны с когнитивным дефицитом в ряде областей, включая вербальную и невербальную память, внимание и скорость процессов [1–4, 12]. Более того, эти когнитивные дефекты могут затем усложнять риск воздействия на способность индивидуума совладать с дальнейшими стрессами.

**Психологические.** Есть также ряд психологических процессов, через которые детские вредности могут повышать риск психоза, включая влияние на суждения, когнитивную схему и аффект.

Изучение психологических механизмов имеет тенденцию фокусироваться на связи между специфическими процессами и специфическим опытом и симптомами [20].

Детские вредности могут влиять на психологические процессы, вовлекаемые в развитие паранойи и бреда преследования и отношения. D.Freeman и P.Garety [41] идентифицировали шесть психологических процессов, которые могут быть вовлечены в появление параноидных идей: тревога, негативные представления о себе, межперсональная чувствительность, нарушения сна, аномальный внутренний (душевный) опыт и нарушения суждений. Опыт вредностей, особенно в детстве и подростковом возрасте, когда стиль мышления и вера в себя и к окружающему кристаллизуется, может влиять на любой из них. Повторяющийся опыт угрозы, например, может способствовать развитию тревожного стиля мышления, негативных представлений о себе и нарушений суждений. Например, тенденции к быстрому

заключению об угрозе или ее отрицанию без достаточной информации [41]. Эти процессы, более того, могут быть связаны между собой (например, повышенная тревога ведет к бессоннице). Опять же прямых доказательств, что эти процессы являются медиаторами между детскими вредностями и психозом недостаточно и требуются дальнейшие исследования.

Наконец, детские вредности могут увеличивать риск психоза, воздействуя на аффект. Есть определенные данные, включая результаты лонгитудинальных исследований, что связь между детскими вредностями и психозом осуществляется через самооценку и симптомы депрессии и тревоги [39]. В анализе данных лонгитудинального исследования Родителей и Детей Н.J.Fisher и соавт. [39] показали, что самооценка и аффективные симптомы являлись существенными посредниками связи между насилием и психотическим опытом.

Упомянутые выше биологические и психологические механизмы представляют различные и дополнительные уровни объяснения. Например, дисфункции и дефекты, наблюдаемые в биологических системах (чувствительность к стрессу, повышенный выброс допамина) может быть неврологическим субстратом, который поддерживает соответствующие психологические процессы (тревогу, нарушения суждений). Это подтверждается в ряде интегрированных моделей психозов [43, 52, 80].

**Ряд соображений.** Исследования, суммированные в данной статье, высвечивают ряд соображений. Первое, подверженность вредностям в детстве, даже множественным – не является ни достаточным, ни обязательным для психозов. Это касается всех факторов риска психозов. Другие каузальные факторы должны быть вовлечены, включая генетические, несоциальные и социальные средовые факторы. Второе, многие трудные и неприятные ситуации и опыты в детстве могут иметь общее и дополнительное воздействие на биологические системы и на когнитивные умения и схемы, которые являются предиспозицией ряда психозов. Третье – определенные типы ситуаций и опытов могут особенно повышать риск специфических расстройств или симптомов. На базе данных, указанных в настоящем обзоре, подверженность такому контексту событий как высокий уровень межперсональной враждебности, угроза и жестокость, особенно длительная и тяжелая, может специфически повышать риск психотического опыта и расстройств.

Эти наблюдения позволяют расширить понимание психозов. Во-первых, психотический опыт и психозы для большинства людей, по-видимому, возникают от смешения каузальных факторов, определенные группы генетических и средовых факторов, которые всегда сопровождают индивидуума в его развитии по пути к психозу, могут играть роль каузальных партнеров, варьируя от одного лица к другому.

В-третьих, это может объяснить как различные манифестации психотических расстройств, так и

переплетение (коморбидность) с другими расстройствами. Если некоторые факторы риска или индикаторы, особенно те, что измеряются в широких пределах, например, в социальном классе, являются генетическими, тогда коморбидности вполне ожидаемы. Если специфические факторы риска, хотя бы в определенной степени, поддерживают различные симптомы и проявления расстройств, тогда это ведет к предположению, что имеются индивидуумы, этиология заболевания у которых преимущественно генетическая и связанная с нейро-развитием, и другие, для которых этиологическими факторами являются также социо-средовые, то есть повторяющееся воздействие тяжелой враждебности и угрозы в контексте социальных вредностей и изоляции. Делая еще шаг вперед, можно пред-

положить, что психозы коренятся во вредностях и травмах, имеют такие же механизмы как при пост-травматическом стрессовом расстройстве и других, связанных с травмой, дистрессами, в отличие от психозов, коренящихся в нарушениях нейроразвития.

Суммируя текущий баланс данных, можно полагать, что детские вредности, включающие враждебность и угрозу, действительно у некоторых людей могут приводить к психотическому опыту и психотическим расстройствам.

Остаются слабые места в имеющихся данных, и это означает, что законна определенная осторожность. Однако, даже эти сомнения говорят много об истинной природе психозов, о том, что можно более эффективно снижать риск, минимизировать дистресс и исправлять исходы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aas M., Dazzan P., Mondelli V. et al. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;4:182.
2. Aas M., Dazzan P., Fisher H.L. et al. Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 129. P. 12–19.
3. Aas M., Dazzan P., Mondelli V. et al. Abnormal Cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. P. 463–476.
4. Aas M., Haukvik U.K., Donrovic S. et al. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses // *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. Vol. 46. P. 181–188.
5. Ackner S., Skeate A., Patterson P. et al. Emotional abuse and psychosis: a recent review of the literature // *J. Aggress. Maltreat. Trauma*. 2013. Vol. 22. P. 1032–1049.
6. Addington J., Stowkowy J., Cadenhead K.S. et al. Early traumatic experiences in those at clinical high risk for psychosis // *Early Interv. Psychiatry*. 2013. Vol. 7. P. 300–305.
7. Adriano F., Caltagirone C., Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis // *Neuroscientist*. 2012. Vol. 38. P. 100–200.
8. Alemany S., Arias B., Aguilera M. et al. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences // *Br. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 199. P. 38–42.
9. Alemany S., Ayasa-Arriola R., Arias B. et al. Childhood abuse in the etiological continuum underlying psychosis from first-episode psychosis to psychotic experiences // *Eur. Psychiatry*. 2015. Vol. 30. P. 38–42.
10. Alemany S., Goldberg X., van Winkel R. et al. Childhood adversity and psychosis: examining whether the association is due to genetic confounding using a monozygotic twin differences approach // *Eur. Psychiatry*. 2013. Vol. 28. P. 207–212.
11. Arseneault L., Cannon M., Fisher H.L. et al. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study // *Am. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 168. P. 65–72.
12. Aas M., Steen N.E., Agartz I. et al. Is cognitive impairment following early life stress in severe mental disorders based on specific or general cognitive functioning? // *Psychiatry Res.* 2012. Vol. 193. P. 495–500.
13. Barker V., Gumley A., Schwannauer M. et al. An integrated biopsychosocial model of childhood maltreatment and psychosis // *Br. Psychiatry*. 2015. Vol. 206. P. 177–180.
14. Barrigon M.L., Diaz F.J., Gurpeggi M. et al. Childhood trauma as a risk factor for psychosis: a sib-pair study // *Psychiatr. Res.* 2015. Vol. 230. P. 130–136.
15. Bartels-Velthuis A.A., van de Willige G., Jenner J.A. et al. Auditory hallucinations in childhood: associations with adversity and delusional ideation // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 583–593.
16. Beards S., Gayer-Anderson C., Borges S. et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 39. P. 740–747.
17. Bebbington P., Jonas S., Kuipers E. et al. Childhood sexual abuse and psychosis: data from a cross-sectional national psychiatric survey in England // *Br. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 199. P. 29–37.
18. Bebbington P.E., Bhugra D., Bhugra T. et al. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 185. P. 220–226.
19. Bentall S., Jackson R.J., Hulbert C.A. et al. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 568–579.
20. Bentall R.P., de Sousa P., Varese F. et al. From adversity to psychosis: pathway, 1; find mechanisms from specific adversities to specific symptoms // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2014. Vol. 49. P. 1011–1022.
21. Bentall R.P., Wickham S., Shevlin M. et al. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 36. P. 734–740.
22. Bonoldi I., Sirrseone E., Rocchetti M. et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 210. P. 8–15.
23. Borges S., Gayer-Anderson C., Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38. P. 603–611.
24. Bratlien U., Oie M., Haug E. et al. Environmental factors during adolescence associated with later development of psychotic disorders - a nested case-control study // *Psychiatry Res.* 2014. Vol. 215. P. 579–585.
25. Carr C.P., Martins C.M.S., Stingel A.M. et al. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2013. Vol. 201. P. 1007–1020.
26. Cohen C.I., Abdallah C.G., Diwan S. Suicide attempts and associated factors in older adults with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 119. P. 253–257.
27. Collip D., Myin-Germeyns I., Withers M. et al. FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma // *Br. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 202. P. 261–268.
28. Cunningham T., Hoy K., Shannon C. Does childhood bullying lead to the development of psychotic symptoms? A meta-analysis and review of prospective studies // *Psychosis*. 2016. Vol. 8. P. 48–59.
29. Cutajar M.C., Mullen P.E., Ogloff J.R. et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in a cohort of sexually abused children // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 1114–1119.
30. Daalman K., Diederiksen K.M., Derks F.M. et al. Childhood trauma and auditory verbal hallucinations // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 2475–2484.
31. de Sousa P., Varese F., Sellwood W. et al. Parental communication and psychosis: a meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 40. P. 756–768.
32. DeRosier P., Nitzburg G.C., Kompacari B. et al. The relation between childhood maltreatment and psychosis in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 155. P. 66–71.
33. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions, Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40. P. 723–730.
34. Fisher H., Jones P., Fearon P. et al. The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40. P. 1967–1978.
35. Fisher H., Morgan C., Dazzan P. et al. Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis // *Br. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 194. P. 319–325.
36. Fisher H.L., Caspi A., Poulton R. et al. Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43. P. 2077–2086.
37. Fisher H.L., Craig T.K., Fearon P. et al. Reliability and comparability of psychosis patients' retrospective reports of childhood abuse // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37. P. 546–553.

38. Fisher H.L., McGuffin P., Boydell J. et al. Interplay between childhood physical abuse and familial risk in the onset of psychotic disorders // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40. P. 1443–1451.
39. Fisher H.L., Schreier A., Zammit S et al. Pathways between childhood victimization and psychosis-like symptoms in the ALSPAC birth cohort // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 39. P. 1045–1055.
40. Fowler D., Hodgekins I., Garety P. et al. Negative cognition, depressed mood, and paranoia: a longitudinal pathway analysis using structural equation modeling // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38. P. 1063–1073.
41. Freeman D., Garety P. Advances in understanding and treating persecutory delusions: a review // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2014. Vol. 49. P. 1179–1189.
42. Friedman S., Harrison G., Sexual histories, attitudes, and behavior of schizophrenic and “normal” women // *Arch. Sex. Behav.* 1984. Vol. 13. P. 555–567.
43. Garety P.A., Bebbington P., Fowler D et al. Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper // *Psychol. Med.* 2007. Vol. 7. P. 1377–1331.
44. Gayer-Anderson C., Fisher H.L., Fearon P. et al. Gender differences in the association between childhood physical and sexual abuse, social support and psychosis // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2015. Vol. 50. P. 1489–1500.
45. Giblin S., Clare L., Livingston G. et al. Psychosocial correlates of late-onset psychosis: Me experiences, cognitive schemes, and attitudes to ageing // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2004. Vol. 19. P. 611–623.
46. Green M.J., Chia T., Cairns M.J. et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 49. P. 43–50.
47. Harley M., Kelleher I., Clarke M. et al. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40. P. 1627–1634.
48. Heins M., Simons C., Lataster T. et al. Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168. P. 1206–1294.
49. Holshausen K., Bowie C.R., Harkness K.L. The relation of childhood maltreatment to psychotic symptoms in adolescents and young adults with depression // *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2016. Vol. 45. P. 241–247.
50. Houston J.E., Murphy J., Adamson G. et al. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 580–585.
51. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version 111 - the final common pathway // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35. P. 549–562.
52. Howes O.D., Murray R.M. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model // *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 1077–1037.
53. Howes O.D., Shotbolt R., Bloomfield M. et al. Dopaminergic function in the psychosis spectrum: an [18F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 39. P. 804–814.
54. Johnstone I. Can traumatic events traumatic people? Trauma, madness, and ‘psychosis’ // *De-medicalising misery: psychiatry, psychology, and the human condition* M.Rapley, I.Moncreiff, J.Dillon (Eds.). New York; Palgrave Macmillan, 2011.
55. Kagan I. The human spark: the science of human development. New York; Basic Books. 2013.
56. Karlsen S., Nazroo J.Y., McKenzie K. et al. Racism, psychosis and common mental disorder among ethnic minority groups in England // *Psychol. Med.* 2005. Vol. 35. P. 1795–1803.
57. Kelleher I., Keeley H., Corcoran P. et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality // *Am. J. Psychiatry.* 2013. Vol. 170. P. 734–741.
58. Kessler R.C., McLaughlin K.A., Green J.G. et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys // *Br. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 197. P. 378–385.
59. Konings M., Stefanis N., Kuepper R. et al. Replication in two independent population-based samples (hat childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 149–150.
60. Kraan T., Velthorst E., Smit F. et al. Trauma and recent life events in individuals at ultra high risk for psychosis: review and meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 161. P. 143–149.
61. Kuepper R., van Os J., Lieb R. et al. Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. P. 2121–2129.
62. Lataster J., Myin-Germeys I., Lieb R. et al. Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2012. Vol. 125. P. 388–399.
63. Matheson S., Shepherd A., Pinchbeck R. et al. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43. P. 225–238.
64. McCrath J.J., Saha S. Al-Hamzawi A et al. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders // *Am. J. Psychiatry* (in press).
65. Meaney M.J., Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 7. P. 103–123.
66. Mondelli V., Cattaneo A., Belvederi Murri M., et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume // *J. Clin. Psychiatry.* 2011. Vol. 72. P. 1677–1684.
67. Mondelli V., Dazzan P., Hepgul N. et al. Abnormal Cortisol levels during the day and Cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 116. P. 234–42.
68. Mondelli V., Pariante C.M., Navari S. et al. Higher Cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 119. P. 75–80.
69. Morgan C., Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma - a critical review // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33. P. 3–10.
70. Morgan C., Kirkbride J., Left J. et al. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study // *Psychol. Med.* 2007. Vol. 37. P. 435–503.
71. Morgan C., Reininghaus U., Fearon P. et al. Modelling the interplay between childhood and adult adversity in pathways to psychosis: initial evidence from the AESOP study // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 407–419.
72. Morgan C., Reininghaus U., Reichenberg A. et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects // *Br. J. Psychiatry.* 2014. Vol. 204. P. 346–353.
73. Morgan C., Reininghaus U., Reichenberg A. et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects // *Br. Psychiatry.* 2014. Vol. 204. P. 346–353.
74. Murphy J., Houston J.E., Shevlin M. et al. Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2013. Vol. 48. P. 853–861.
75. National Society for the Prevention of Cruelty to Children. Child abuse and neglect in the UK today. London: National Society for the Prevention of Cruelty to Children, 2011.
76. Nelson M.D., Saykin A.J., Flashman L.A. et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: 3 meta-analytic study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. Vol. 55. P. 433–440.
77. Paksarian D., Eaton W.W., Mortensen P.B. et al. A population-based study of the risk of schizophrenia and bipolar disorder associated with parent-child separation during development // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 2825–2837.
78. Pariante C.M., Dazzan P., Danese A. et al. increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESOP first-onset psychosis study // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 30. P. 1323–1331.
79. Ramsay H., Kelleher I., Flannery P. et al. Relationship between the COMT-Val66Met and BDHf-Val66Met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. 737–741.
80. Read J., Fosse R., Moskowitz A. et al. The traunagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited // *Neuropsychiatry.* 2014. Vol. 4. P. 65–79.
81. Read J., van Os S., Morrison A. et al. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications // *Acta Psychiatr. Scand.* 2005. Vol. 112. P. 330–350.
82. Rossler W., Hengartner M.R., Ajdacic-Gross V. et al. Impact of childhood adversity on the onset and course of subclinical psychosis symptoms -Results from a 30-year prospective community study // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 153. P. 183–195.
83. Ruby E., Polito S., McMahon K. et al. Pathways associating childhood trauma to the neurobiology of schizophrenia // *Front Psychol. Behav. Sci.* 2014. Vol. 3. P. 1–17.
84. Russo D.A., Stochi J., Painter M. et al. Trauma history characteristics associated with mental states at clinical high risk for psychosis // *Psychiatry Res.* 2014. Vol. 220. P. 237–244.
85. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature.* 2014. Vol. 51. P. 421–427.
86. Selten J.P., van der Ven E., Ruttgen B.P. et al. The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 39. P. 1180–1186.
87. Sheffield J.M., Williams L.E., Blackford J.U. et al. Childhood sexual abuse increases risk of auditory hallucinations in psychotic disorders // *Compr. Psychiatry.* 2013. Vol. 54. P. 1098–1304.
88. Shevlin M., McAncie G., Bentall R.P. et al. Specificity of association

- between adversities and the occurrence and co-occurrence paranoia and hallucinations: evaluating the stability of childhood risk in an adverse adult environment // *Psychosis*. 2015. Vol. 7. P. 206–216.
89. Shevlin M., Murphy J., Read J. et al. Childhood adversity and hallucinations: a community-based study using the National Comorbidity Survey Replication // *Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol.* 2011. Vol. 46. P. 3203–3210.
  90. Shoval G., Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. 319–329.
  91. Susser E., Widom C.S. Still searching for lost truths about the bitter sorrows of childhood // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38. P. 672–675.
  92. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A. et al. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003. Vol. 27. P. 33–44.
  93. Thompson A.D., Nelson B., Yuen H.P. et al. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra high-risk “prodromal” population // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40. P. 697–706.
  94. Tienari P., Wynne L.C., Sorri A. et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 216–222.
  95. Trauelsen A.M., Bendall S., Lansen J.F. et al. Childhood adversity specificity and dose-response effect in non-affective first-episode psychosis // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 165. P. 52–59.
  96. Trotta A., Di Forti M., Iyegbe C. et al. Familial risk and childhood adversity interplay in the onset of psychosis // *Br. J. Psychiatry Open*. 2015. Vol. 1. P. 6–13.
  97. Trotta A., Di Forti M., Mondelli V. et al. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 150. P. 169–175.
  98. Trotta A., Murray P., Fisher H. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 2481–2498.
  99. UK Department for Work and Pensions. Households below average income: an analysis of the income distribution 1994/5 to 2013/2014. London: Office of National Statistics, 2015.
  100. UK Office of National Statistics. Families and households: 2013. London: Office of National Statistics, 2013.
  101. Upthegrove R., Chard C., Jones L. et al. Adverse childhood events and psychosis in bipolar affective disorder // *Br. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 206. P. 191–197.
  102. Utscott in, van Os 1. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43. P. 1133–1149.
  103. van Dam D., van der Ven E., Velthorst E. et al. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and clinical samples: a review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 2463–2474.
  104. van Nierop M., Lataster T., Smeets F. et al. Psychopathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk of psychotic symptoms: analysis of a large, representative population-based sample // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40. P. 123–130.
  105. van Nierop M., Viechtbauer W., Gunther N. et al. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 1277–1288.
  106. Varese F., Barkus E., Bental R.P. Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 1025–1036.
  107. Varese F., Smeets P., Drukker M. et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38. P. 661–671.
  108. Velikonja T., Fisher H., Mason O. et al. Childhood trauma and schizotypy: a systematic literature review // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 947–953.
  109. Vinkers C.H., van Gastel W.A., Schubart C.D. et al. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val 158 Met polymorphism // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 150. P. 303–311.
  110. Wicks S., Hoern A., Gunnell D. et al. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 1652–1657.
  111. Wigman J., van Winkel R., Ormel J. et al. Early trauma and familial risk in the development of the extended psychosis phenotype in adolescence // *Acta Psychiatr. Scand.* 2012. Vol. 126. P. 266–273.
  112. Wolke D., Lereya S.T., Fisher H.L. et al. Bullying in elementary school and psychotic experiences at 18 years: a longitudinal, population-based cohort study // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2199–2211.
  113. Zammit S., Hamshere M., Dwyer S. et al. A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40. P. 1254–1262.

## ОБСУЖДЕНИЕ СВЯЗИ ДЕТСКИХ ВРЕДНОСТЕЙ С ПСИХОЗАМИ

И.Я. Гурович, Л.Я. Висневская, Л.И. Сальникова

Авторы привлекают внимание к статье С.Морган, Ч.Гэгер-Андерсон «Детские вредности и психоз: очевидность, сомнения, смыслы», опубликованной в журнале «Всемирная психиатрия», 2016, № 2, С. 93–102, в которой рассмотрены исследования по данной проблематике за последние 10 лет.

Интерес к проблеме обусловлен ее важностью, растущим числом публикаций, при недостаточной отраженности в отечественной психиатрии.

Исследования, суммированные в данной работе, посвященные природе связей между детскими вредностями и психозами, предполагаемым механизмам, специфичности эффектов, а также взаимодействию с

другими факторами и кумулятивными результатами. Одними авторами неопровержимо доказывается, что трудности и отрицательный опыт в детстве могут приводить к психотическому опыту и психотическим расстройствам. Для других это не так очевидно. Все это касается фундаментальных вопросов этиологии и природы психозов, много говорит об истинной природе психозов и имеет отношение к тому как можно более эффективно снижать риски, минимизировать дистресс и исправлять исходы.

**Ключевые слова:** детские вредности, психозы, средовые факторы, защитные факторы.

## DISCUSSING THE ASSOCIATIONS BETWEEN CHILDHOOD ADVERSITIES AND PSYCHOSIS

I.Ya. Gurovich, L.Ya. Visnevskaya, L.I. Salnikova

The authors draw attention to the article by C.Morgan and Ch.Gager-Anderson 'Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications' published in *World Psychiatry*, 2016, № 2, p. 93–102. The article reviews the literature on this subject published during recent 10 years. This seems an important subject and the number of publications concerning the impact of childhood adversities on mental health increases though this tendency is not so noticeable in Russian psychiatry.

The investigations reviewed in this article deal with the nature of associations between childhood adversities and psychosis, putative mechanisms, specific effects and interactions with other factors and also

cumulative results.

Some investigators provide a strong evidence that difficulties and negative experiences in childhood could lead to onset of psychotic experience and psychotic disorders in later life. For other investigators it is not so obvious. However it concerns fundamental issues like etiology and nature of psychosis, and tells much about actual origin of psychosis, and has to do with effective risk reduction, measures to decrease distress and improve the outcome.

**Key words:** childhood adversities, psychosis, environmental factors, protective factors

**Гурович Исаак Яковлевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, e-mail: prof.gurovich@gmail.com

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

**Сальникова Людмила Ивановна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

## ВОРТИОКСЕТИН: МЕХАНИЗМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ф.Ш. Шагиахметов, П.К. Анохин, И.Ю. Шамакина

*ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,  
НИИН, лаборатория психофармакологии*

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств в современном мире. Несмотря на прогресс психофармакологии за последние десятилетия, вероятность достижения ремиссии при применении первого антидепрессанта составляет лишь 35–45% [80]. Даже в случае желаемого терапевтического ответа переносимость современных антидепрессантов зачастую определяет недостаточную приверженность пациентов лечению в долгосрочной перспективе [47, 50]. Учитывая то, что у значительной части пациентов не удается добиться оптимального результата, клиническая потребность в разработке антидепрессантов с новым механизмом действия по-прежнему остается очень высокой [2, 65].

Основные симптомы депрессии можно разделить на три группы: физические, эмоциональные и когнитивные. Роль когнитивных симптомов зачастую недооценивается, по этой причине когнитивной дисфункции не уделяется должного внимания в процессе терапии депрессии. В то же время, когнитивные расстройства, ассоциированные с депрессией, не только в значительной степени определяют качество жизни пациентов, но и влияют на их социальную, профессиональную и семейную состоятельность [13, 85]. У многих пациентов когнитивная дисфункция развивается задолго до манифестации клинических симптомов депрессии и продолжается в течение многих лет после достижения ремиссии, усугубляясь с каждым новым перенесенным депрессивным эпизодом [48]. Такая обособленная клиническая динамика, а также низкая чувствительность к тимоаналептической терапии [65] позволяют рассматривать когнитивные и аффективные нарушения как независимые клинические проявления депрессии. Даже в ремиссии пациентов по-прежнему могут беспокоить трудности концентрации внимания, вербализации мыслей, рассеянность, ухудшение памяти, медлительность, сложности с принятием решений, планированием дел и досуга, трудности с поддержанием и расширением социальных связей, проблемы с доведением дел до конца, откладывание

важных дел на потом, избегание трудностей, низкая фрустрационная толерантность, снижение творческих способностей и волевой дефицит. Таким образом, достижение ремиссии отнюдь не означает достижения функционального выздоровления – возвращения пациента к тому наиболее работоспособному и активному уровню функционирования, который предшествовал дебюту депрессии [13, 27, 48, 78, 85].

Недавно одобренный в РФ антидепрессант вортиоксетин (бринтелликс) – представитель нового фармакологического класса антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия. Вортиоксетин эффективен у пациентов, не ответивших на терапию СИОЗС(Н), и обладает дополнительным независимым прокогнитивным действием. Вортиоксетин является антидепрессантом сбалансированного действия и не вызывает астенических нарушений. Фармакологический профиль вортиоксетина также определяет его лучшую переносимость по сравнению с другими современными антидепрессантами по ряду параметров. В частности, вортиоксетин не нарушает сексуальные функции, не влияет на способность управлять транспортным средством, не имеет синдрома отмены, не провоцирует расстройства сна и не вызывает увеличения массы тела при длительном применении. Таким образом, применение вортиоксетина предоставляет новую возможность повышения качества проводимого лечения и улучшения приверженности долгосрочной терапии, направленной на достижение полного функционального выздоровления.

Настоящая работа посвящена обзору механизма действия и эффектов вортиоксетина, наблюдавшихся в доклинических и клинических исследованиях.

### Фармакологические свойства вортиоксетина

Вортиоксетин обладает фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов. Он ингибирует серотониновый транспортер (SERT) и связывается с пятью подтипами серотониновых рецепторов:

5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub>. В отношении 5-HT<sub>1A</sub> рецептора вортиоксетин выступает в роли полного агониста (эффективность агонизма E<sub>max</sub>=96% от серотонина), в отношении 5-HT<sub>1B</sub> – в роли функционального антагониста (частичного агониста с низкой E<sub>max</sub>=22% от серотонина) и в отношении 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторов – в роли антагониста. Основные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики вортиоксетина представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Фармакологические свойства вортиоксетина**

| ФАРМАКОДИНАМИКА                                       |                                               |                                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| Мишень                                                | Активность                                    | Аффинность (K <sub>i</sub> , нМ) |
| SERT                                                  | ингибитор                                     | 1,6                              |
| 5-НТ <sub>1A</sub>                                    | полный агонист                                | 15                               |
| 5-НТ <sub>1B</sub>                                    | частичный агонист (функциональный антагонист) | 33                               |
| 5-НТ <sub>1D</sub>                                    | антагонист                                    | 54                               |
| 5-НТ <sub>3</sub>                                     | антагонист                                    | 3,7                              |
| 5-НТ <sub>7</sub>                                     | антагонист                                    | 19                               |
| ФАРМАКОКИНЕТИКА                                       |                                               |                                  |
| Биодоступность                                        | 75%                                           |                                  |
| Влияние приема пищи на фармакокинетику                | отсутствует                                   |                                  |
| T <sub>max</sub>                                      | 7-11 ч                                        |                                  |
| T½                                                    | 66 ч                                          |                                  |
| C <sub>ss</sub> – равновесная плазменная концентрация | 2 недели                                      |                                  |
| Связь с белками                                       | 98 – 99%                                      |                                  |
| Активные метаболиты                                   | нет                                           |                                  |
| Метаболизм                                            | преимущественно CYP2D6                        |                                  |
| Активность CYP <sub>450</sub>                         | не ингибирует, не индуцирует                  |                                  |
| Sanchez et al. [69]                                   |                                               |                                  |

Вортиоксетин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 2,5 до 75 мг/сут. Метаболизируется до неактивных метаболитов с участием изоферментов CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 и CYP2B6. Наибольшее значение имеет CYP2D6, что необходимо учитывать при совместном применении с мощными ингибиторами этого изофермента. Сам вортиоксетин не ингибирует никакие изоферменты цитохрома P450.

Зависимость между дозой вортиоксетина, его плазменной концентрацией и степенью занятости SERT изучалась с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у здоровых добровольцев

в диапазоне доз от 2,5 до 60 мг/сут [4, 77]. Средняя степень занятости (оккупированности) SERT после многократного введения (в состоянии равновесной плазменной концентрации) составляла 50% для дозы 5 мг/сут, 65% для дозы 10 мг/сут и >80% для дозы 20 мг/сут. Согласно данным клинических исследований, антидепрессивная эффективность вортиоксетина наблюдается, начиная с дозы 5 мг/сут. В то же время для развития антидепрессивного действия в случае СИОЗС и СИОЗСН необходимо достичь степени занятости SERT не менее, чем на 80% [52]. Эта разница отражает вклад рецепторного взаимодействия вортиоксетина в его клиническую эффективность. Сопоставляя рецепторные аффинности (табл. 1) с данными ПЭТ, можно ожидать, что все мишени будут заняты вортиоксетином лишь в верхнем диапазоне терапевтических доз. В низких дозах вортиоксетин значимо оккупирует лишь SERT и 5-HT<sub>3</sub> рецепторы [68].

**Проблемы номенклатуры в современной психофармакологии**

Современная классификация психофармакологических агентов не является оптимальной и уже не отражает прогресса, достигнутого в понимании клинической актуальности их фармакодинамического профиля [87]. Проблема совершенствования номенклатуры встает все острее и в связи выходом на рынок препаратов с новыми механизмами действия. Разработка классификации психотропных средств, связывающей фармакодинамику с клиническими эффектами, является непростой задачей. Эта амбициозная инициатива осуществляется Европейской (ECNP), Американской (ACNP), Азиатской (AsCNP), Международной (CINP) коллегиями нейропсихофармакологии и Международным союзом фармакологии (IUPHAR) в сотрудничестве с представителями фарминдустрии. В разрабатываемой «NbN»-номенклатуре [Neuroscience-based Nomenclature], классификация производится только по фармакологическим мишеням и механизму действия (см. [nbomenclature.org](http://nbomenclature.org)), что принципиально отличает ее от действующей нозологически-ориентированной номенклатуры ВОЗ.

С целью совершенствования номенклатуры, инициативной группой из представителей ECNP, ACNP, AsCNP и CINP было проведено несколько опросов профильных специалистов. Опросы проводились в рамках специализированных сессий трех международных конгрессов (ECNP в 2011 г. в Париже и в 2012 г. в Вене, а также ЕРА в 2012 г. в Праге) и одного интернет опроса. В общей сложности было опрошено 1 232 специалиста (психиатры, неврологи, нейробиологи, фармакологи и др.). Вопросы касались адекватности существующих и предлагаемых терминов, механизмов действия психотропных средств и др. [86]. Для двух антидепрессантов, одновременно воздействующих на обратный

захват и рецепторы серотонина, были предложены разные термины. Для вилазодона, являющегося частичным агонистом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов и ингибитором обратного захвата серотонина, был выбран термин SPARI – Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitor (парциальный агонист и ингибитор обратного захвата серотонина). Для вортиоксетина ввиду множества каскадных эффектов на другие нейромедиаторные системы был выбран термин «мультимодальный нейротрансмиттерный энхансер (усилитель)» [multimodal neurotransmitter enhancer] [86].

Представленная на сайте nbomenclature.org информация пока во многом противоречива и требует терминологического уточнения. Согласно представленной на данный момент информации выделяют 10 модальностей. Мультимодальным считается фармакологический агент, механизм действия которого укладывается более чем в три модальности. Так, для механизма действия вортиоксетина актуальными являются пять модальностей: 1) ингибирование обратного захвата: SERT, 2) блокирование ионного канала: 5-HT<sub>3</sub> рецептор, 3) агонизм: 5-HT<sub>1A</sub> рецептор, 4) частичный агонизм: 5-HT<sub>1B</sub> рецептор и 5) антагонизм: 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторы.

### Механизм действия вортиоксетина

Влияние вортиоксетина на динамические характеристики нейротрансмиссии. Повышение синаптического уровня нейромедиатора возможно за счет влияния на несколько динамических характеристик нейротрансмиссии:

1) *синаптический клиренс* – скорость «очистения» синаптической щели от нейромедиатора, например, за счет его обратного захвата;

2) *синаптический выброс* – количество высвобождающегося нейромедиатора в момент прохождения импульса;

3) *частота импульсов* – количество «выбросов» нейромедиатора в единицу времени (частота разряда нейрона).

Эти характеристики для образного понимания можно обозначить как «длительность», «мощность» и «интенсивность» нейротрансмиссии. Эти динамические характеристики взаимосвязаны по принципу отрицательной обратной связи. Таким образом, усиление нейротрансмиссии за счет одних динамических характеристик приводит к ее снижению за счет других. Например, унимодальные антидепрессанты, такие как СИОЗС, повышают уровень нейромедиатора, снижая его синаптический клиренс. Это, в свою очередь, увеличивает его воздействие на 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1B</sub> рецепторы, локализующиеся на пресинаптической мембране серотонинергических нейронов. 5-HT<sub>1B/D</sub> рецептор сопряжен с ингибиторным G-белком (Gi) и тормозит высвобождение серотонина. Воздействуя на другие подтипы 5-HT рецепторов, в том числе расположенные на ГАМКергических нейронах, серотонин ингибирует серотони-

нергические нейроны дорсального ядра шва (DRN) и снижает частоту их спонтанных разрядов [8, 63, 64, 75]. Таким образом, активация контуров отрицательной обратной связи предотвращает возможность повышения серотонинергической трансмиссии под действием СИОЗС выше определенного предельного уровня, когда дальнейшее повышение дозы уже не сопровождается приростом концентрации серотонина в синаптической щели (эффект насыщения SERT).

В соответствии с приведенными динамическими характеристиками нейротрансмиссии, фармакологические мишени вортиоксетина можно разделить на 3 группы: 1) серотониновый транспортер (SERT); 2) 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> рецепторы; 3) 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> рецепторы.

5-HT<sub>1D</sub> рецептор является пресинаптическим ауторецептором, выполняющим роль отрицательной обратной связи в серотонинергическом синапсе, а 5-HT<sub>1B</sub>, кроме того, еще и пресинаптическим гетерорецептором, опосредующим ингибиторное влияние серотонина на нейротрансмиссию в других моноаминергических и холинергических синапсах. Далее мы подробно рассмотрим механизм влияния вортиоксетина на частоту разряда нейронов и роль 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторов в регуляции моноаминергической (серотонин, норадреналин, дофамин, гистамин) и холинергической нейротрансмиссии в коре головного мозга и гиппокампе.

«Сетевые» эффекты вортиоксетина. Частота спонтанных разрядов отдельно взятого нейрона в каждый конкретный момент времени зависит от результата суммации возбуждающих и тормозных ионных токов на его мембране. Активация ГАМКергических «входов» снижает, а глутаматергических – повышает вероятность генерации потенциала действия нейроном. Таким образом, снижение частоты разряда (торможение) нейрона происходит как в результате повышения активности ГАМКергических, так и в результате снижения активности глутаматергических входов. Глутамат является главным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Пирамидные нейроны представляют обширную популяцию глутаматергических нейронов коры головного мозга и гиппокампа. Различные подтипы пирамидных нейронов неокортекса образуют многочисленные связи с соседними нейронами и другими регионами коры головного мозга, осуществляя интеграцию поступающей информации [64]. Префронтальная кора (PFC) является частью неокортекса, обеспечивающей когнитивные функции, включая обучение, оперативную память, внимание, прогнозирование/планирование, а также целенаправленность и гибкость поведения [63]. Помимо этого, пирамидные нейроны глубоких слоев PFC посылают возбуждающие эфференты в подкорковые и стволовые структуры, где они образуют синапсы на телах и дендритах моноаминергических и холинер-

гических нейронов [63, 64]. Функцией этих нисходящих возбуждающих пирамидных влияний является поддержание достаточного уровня активности моноаминергических нейронов в покое. Активность пирамидных нейронов регулируется обширной популяцией ГАМКергических нейронов, локализующихся в более высоких слоях коры. ГАМКергические интернейроны ПФС являются гетерогенной популяцией нервных клеток, по-разному модулирующих активность пирамидных нейронов [15, 63]. Многочисленные разновидности вставочных ГАМКергических нейронов коры можно разделить на две основные популяции – экспрессирующие (PV+) и не экспрессирующие (PV–) белок парвальбумин [63]. Каждый PV+ интернейрон иннервирует порядка 200–1000 пирамидных нейронов [76]. PV+ интернейроны имеют регулярный паттерн биоэлектрической активности и образуют сети. Их функцией является не торможение, а синхронизация спайковой активности в группах пирамидных нейронов в пределах функциональных модулей, что приводит к генерации гамма-ритма, который рассматривается многими исследователями как механизм интеграции результатов обработки информации, выполняемых локальными участками мозга, определяющий, в частности, объем оперативной памяти [12, 26]. Другой многочисленной и гетерогенной популяцией ГАМКергических нейронов неокортекса являются PV– интернейроны. Они имеют нерегулярный характер биоэлектрической активности и оказывают тормозное влияние на пирамидные нейроны [63].

Прежде чем рассматривать влияние вортиоксетина на частоту разряда моноаминергических и холинергических нейронов, напомним о реципрокном характере отношений серотонинергической системы с другими моноаминергическими системами головного мозга [22, 79]. В частности, неспецифическое потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии под действием СИОЗС приводит к снижению уровня норадреналина и дофамина в коре головного мозга и лимбических структурах. Такой ингибиторный характер влияния серотонинергической системы определяется принципом строения этих нейронных сетей, предусматривающим наличие тормозного ГАМКергического звена в структуре контуров, соединяющих серотонинергический и катехоламинергический нейроны (рис. 1).

Локальные ГАМКергические интернейроны ствола мозга экспрессируют возбуждающие серотониновые рецепторы и непосредственно иннервируют тела моноаминергических нейронов. На уровне коры головного мозга и гиппокампа ингибиторное влияние серотонина на моноаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию опосредуется возбуждением PV– интернейронов, что приводит к торможению пирамидных нейронов. Кроме того, PV– интернейроны образуют тормозные аксо-аксо-

нальные синапсы на моноаминергических и холинергических терминалях, подавляя процесс экзоцитоза нейромедиатора (рис. 1).

Также следует отметить, что 5-НТ3 и 5-НТ7 рецепторы экспрессируются некоторыми локальными ГАМКергическими интернейронами ствола мозга и схожим образом контролируют активность моноаминергических и холинергических нейронов [7, 24, 31, 63].

Таким образом, ингибиторное влияние серотонина на частоту разряда моноаминергических и холинергических нейронов происходит как в результате повышения активности ГАМКергических, так и в результате снижения активности глутаматергических входов.

Влияние серотонина на нейрон может быть как возбуждающим (через 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ6 и 5-НТ7 рецепторы), так и ингибиторным (через 5-НТ1 и 5-НТ5 рецепторы), в зависимости от его рецепторного фенотипа. Кроме того, аффинность серотонина к различным подтипам серотониновых рецепторов сильно различается. Так, например, наиболее высокую аффинность серотонин имеет к 5-НТ1А рецепторам. В то же время, его аффинность к 5-НТ2А рецепторам в 2–6 раз, а к 5-НТ3 – на несколько порядков [63] ниже. Таким образом, возбуждающим или тормозным действием будет обладать серотонин на конкретный нейрон, зависит не только от соотношения тормозных и возбуждающих подтипов рецепторов на его мембране, но и от внеклеточной концентрации серотонина [74].

Электрофизиологические исследования показывают, что результирующий эффект серотонина на активность PV– интернейронов – возбуждающий, а пирамидных – ингибиторный. Так, показано, что хроническое введение СИОЗС повышает активность ГАМКергической и снижает – глутаматергической нейротрансмиссии [29, 74]. В отличие от СИОЗС, введение вортиоксетина, напротив, снижает активность PV– интернейронов и повышает активность пирамидных нейронов [18, 64, 74] (см. рис. 2). Такое диаметрально противоположное влияние вортиоксетина и СИОЗС на активность глутаматергических эфферентов ПФС и гиппокампа, по-видимому, связано с его антагонизмом в отношении 5-НТ3 и агонизмом в отношении 5-НТ1А рецепторов, которые располагаются на телах и дендритах PV – интернейронов. Показано, что ГАМКергические интернейроны гиппокампа экспрессируют также 5-НТ7 рецепторы [82]. В ПФС также наблюдается высокий уровень экспрессии 5-НТ7 рецепторов, причем максимальная экспрессия наблюдается в слоях I–III. Здесь и располагаются PV– ГАМКергические интернейроны [58]. Паттерн экспрессии 5-НТ7 рецепторов в слоях префронтальной коры очень схож с паттерном экспрессии 5-НТ3 рецепторов, максимальная плотность которых также наблюдается в слоях I – III [25, 55, 66]. Это дает основания пред-

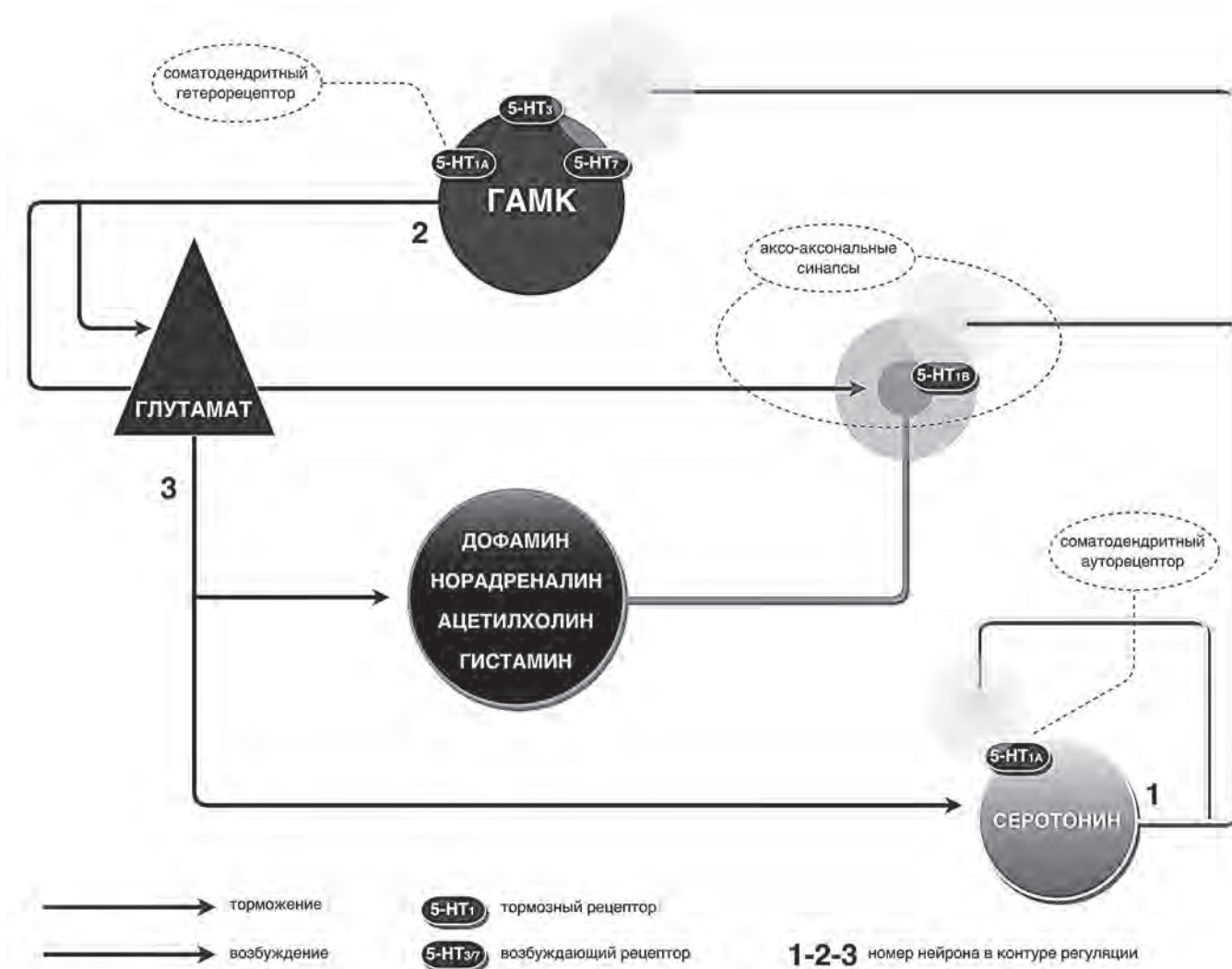


Рис. 1. Принципиальная схема взаимодействия серотонинергической системы с другими моноаминергическими и холинергическими системами головного мозга.

Примечания: Ингибиторное влияние серотонинергической системы на дофаминергическую, норадренергическую, гистаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в PFC и гиппокампе осуществляется, по крайней мере, через 3-нейронный контур. Для простоты их можно обозначить как 1-, 2- и 3-нейронный.

**1-нейронный контур:** серотонинергические нейроны образуют тормозные аксо-аксональные синапсы на пресинаптических окончаниях и ингибируют высвобождение дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина за счет активации ингибиторных пресинаптических 5-HT<sub>1B</sub> гетерорецепторов;

**2-нейронный контур:** через возбуждающие 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторы, серотонинергические нейроны активируют тормозные ГАМКергические интернейроны в коре, гиппокампе и подкорковых моноаминергических ядрах. В PFC эти интернейроны образуют тормозные аксо-аксональные синапсы и ингибируют высвобождение перечисленных нейромедиаторов за счет активации ГАМК рецепторов, локализующихся на пресинаптических терминалях. На уровне ствола мозга, ГАМКергические интернейроны образуют тормозные синапсы на телах моноаминергических нейронов, снижая их активность;

**3-нейронный контур:** в PFC и гиппокампе активация серотонином PV<sup>-</sup> интернейронов вызывает торможение пирамидных нейронов и снижает их фоновое возбуждающее влияние на частоту разряда соответствующих нейронов моноаминергических и холинергических нейронов.

полагать схожий паттерн распределения этих рецепторов и в популяциях ГАМКергических нейронов.

Эффект серотонина на активность ГАМКергических PV<sup>-</sup> интернейронов можно представить в виде результирующей возбуждающих и ингибиторных мембранных токов, вызванных активацией соответствующих рецепторов. В случае СИОЗС, возбуждающее влияние серотонина за счет стимуляции 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторов преобладает над ингибиторным эффектом стимуляции 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов [74]. В случае же вортиоксетина, 5-HT<sub>3</sub>

и 5-HT<sub>7</sub> рецепторы заблокированы и равновесие смещается в сторону ингибиторных эффектов активации 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов (рис. 2), во-первых, за счет прямого агонизма самого вортиоксетина и, во-вторых, за счет повышения уровня серотонина в результате ингибирования его обратного захвата и дезингибирования высвобождения. Устранение тормозного влияния ГАМКергических PV<sup>-</sup> интернейронов на пирамидные нейроны усиливает их нисходящее активирующее влияние на ствольные и подкорковые моноаминергические

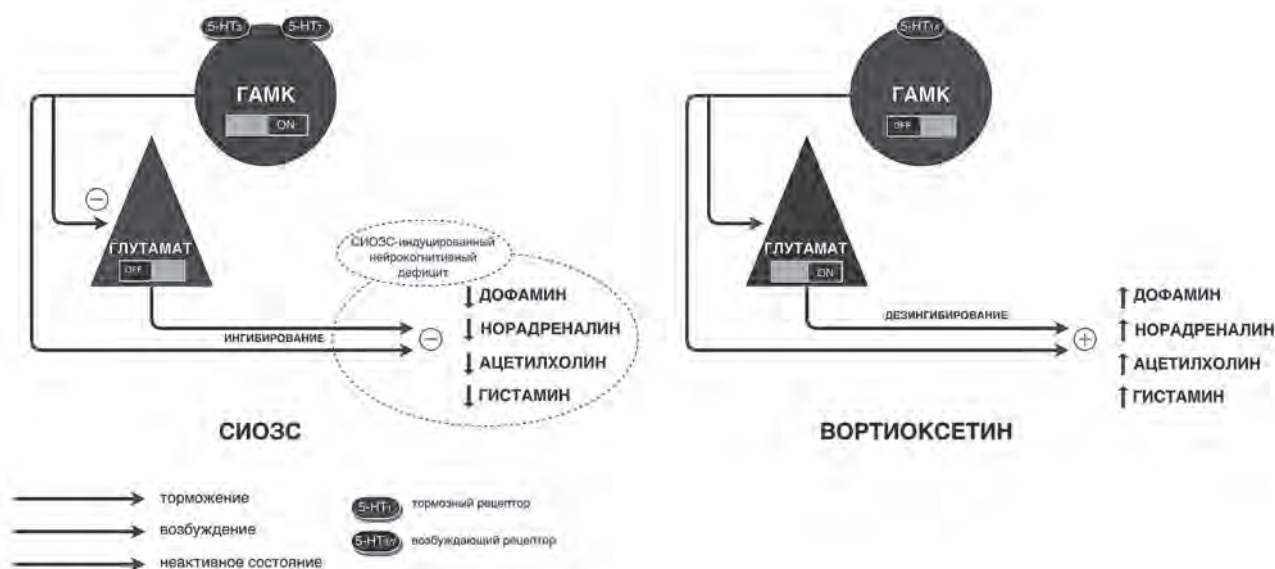


Рис. 2. Влияние СИОЗС и вортиоксетина на баланс ГАМКергической и глутаматергической нейротрансмиссии

и холинергические нейроны. Таким образом, в результате синергизма между блокадой 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> и стимуляцией 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов вортиоксетином, уровень четырех прокогнитивных нейромедиаторов — дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина в PFC и гиппокампе повышается, а не снижается, как в случае СИОЗС [74–76].

Ингибиторное влияние серотонина на уровень центральной катехоламинергической и холинергической нейротрансмиссии подтверждается и клинически. Общая неспецифическая активация серотонинергической нейротрансмиссии под действием СИОЗС часто сопровождается развитием нейрокогнитивного дефицита, проявляющегося когнитивными нарушениями и эмоционально-волевым дефицитом. В недавней работе D. Porovic и соавт. [65] исследовалась когнитивная переносимость длительного применения СИОЗС у пациентов с депрессивным и тревожным расстройством (с хорошим ответом на терапию). Более 20% пациентов сообщили о наличии когнитивных, аффективных и мотивационных симптомов, включая упадок сил, апатию, невнимательность, трудности концентрации внимания и нарушения памяти. Эти нарушения у большей части пациентов имели умеренную или тяжелую степень. Значимых различий в частоте симптомов между группой депрессивных и тревожных пациентов не наблюдалось, поэтому данные симптомы не являлись резидуальными симптомами депрессии, а были характерным побочным эффектом СИОЗС. Учитывая тот факт, что в данное исследование включались только пациенты с полным и стойким ответом на монотерапию СИОЗС, авторы полагают, что данные симптомы могут представлять еще большую актуальность для пациентов с неполным ответом на СИОЗС [65]. Помимо работы D. Porovic и соавт. [65], нам удалось найти ряд других публикаций, описыва-

ющих симптомы дефицита положительных эмоций и апатии, развивающихся в результате применения СИОЗС, в виде притупления как отрицательных так и положительных эмоций (радости, удивления, интереса, творческого вдохновения), снижения уверенности в себе, эмпатии, а также энергетического и гедонического потенциала. Следует еще раз подчеркнуть, что для данного синдрома характерна манифестация симптомов после начала применения СИОЗС, прямая зависимость выраженности симптомов от дозы и полное разрешение после отмены или снижения дозы СИОЗС.

Вортиоксетин, в отличие от СИОЗС, дозозависимо повышает внеклеточный уровень дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре и вентральном гиппокампе, но не в стриатуме [56, 57, 62]. В дополнение к этому, вортиоксетин также повышает внеклеточный уровень гистамина в медиальной префронтальной коре [57]. В соответствии с приведенными выше данными, показано, что вортиоксетин значительно превосходит СИОЗС по влиянию на нейропластичность/нейрогенез и процесс ветвления дендритов в гиппокампе [69].

**Влияние вортиоксетина на серотонинергическую нейротрансмиссию.** Влияние вортиоксетина на серотонинергическую нейротрансмиссию заслуживает отдельного рассмотрения. Оно складывается из прямого воздействия вортиоксетина на серотонинергический синапс и сетевого эффекта его взаимодействия с 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторами.

Как было сказано выше, 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> ауторецепторы, локализующиеся на серотонинергических нервных терминалях, выполняют функцию отрицательной обратной связи в масштабах синапса, угнетая высвобождение медиатора. Показано, что комбинация антагониста 5-HT<sub>1B</sub> рецепторов и СИОЗС приводит к более выраженному повы-

шению уровня серотонина в префронтальной коре, чем введение одного лишь СИОЗС [21]. Аналогичным образом антагонисты 5-HT<sub>1D</sub> рецепторов потенцируют серотонинергический эффект СИОЗС [67]. В соответствии с этим, вортиоксетин вызывает более выраженное повышение уровня серотонина в сравнении с СИОЗС за счет потенцирования его высвобождения [63, 73].

Соматодендритные 5-HT<sub>1A</sub> гетерорецепторы, локализованные в коре, гиппокампе и стриатуме, являются главным подтипом серотониновых рецепторов, ответственным за развитие антидепрессивного ответа на СИОЗС. Селективные агонисты постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> гетерорецепторов оказывают быстрое и выраженное антидепрессивное действие [9, 16, 46]. Другой, не менее важной популяцией 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов, являются соматодендритные ауторецепторы, локализующиеся на телах и дендритах серотонинергических нейронов в дорсальном ядре шва (DRN). Известно, что значимое ингибирование обратного захвата серотонина достигается уже через несколько часов после начала применения СИОЗС, тем не менее, развитие антидепрессивного эффекта обычно отсрочено на 2–3 недели. Это объясняется тем, что повышение уровня серотонина в переднем мозге, которое должно происходить в результате ингибирования его обратного захвата, компенсируется гомеостатическим снижением частоты разряда серотонинергических нейронов DRN. Аксоны серотонинергических нейронов дают возвратные ветви, заканчивающиеся синапсами на собственных телах и дендритах. Эти ветви выполняют гомеостатическую функцию отрицательной обратной связи, препятствующей повышению серотонинергической нейротрансмиссии. Показано, что экспрессия SERT в DRN в 2–4 раза выше, чем в других областях головного мозга [19]. Таким образом, в результате ингибирования обратного захвата уровень серотонина, в первую очередь, повышается в DRN. Вследствие стимуляции 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов активность серотонинергических нейронов падает настолько, что уровень серотонина в переднем мозге сначала может даже снижаться [70]. Электрофизиологические исследования показали, что нарастание уровня серотонина при хроническом введении СИОЗС происходит по мере восстановления активности серотонинергических нейронов, вследствие десенситизации 5-HT<sub>1A</sub> ауторецепторов DRN в течение 2–3 недель [8].

В связи с этим одной из стратегий совершенствования механизма действия антидепрессантов с целью ускорения наступления терапевтического эффекта стала идея о дополнении механизма действия СИОЗС способностью инактивировать соматодендритные 5-HT<sub>1A</sub> ауторецепторы. Идеи такого подхода происходят из клинических наблюдений, показавших, что добавление антагониста 5-HT<sub>1A</sub> ауторецепторов

пиндолола к СИОЗС ускоряет [10] и потенцирует антидепрессивный эффект [35]. В дальнейшем было показано, что 5-HT<sub>1A</sub> агонизм является еще более удачной стратегией усиления терапевтического эффекта, поскольку дополнительная стимуляция 5-HT<sub>1A</sub> ауторецепторов вызывает их быструю десенситизацию. Первым, вышедшим на рынок антидепрессантом с таким комбинированным механизмом действия, стал вилазодон (в РФ не зарегистрирован). Было показано, что вилазодон в два раза превосходит флуоксетин по способности повышать уровень серотонина в PFC и гиппокампе. Вортиоксетин, как и вилазодон, вызывает быструю (24 ч) десенситизацию 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов в DRN. Тем не менее, вилазодон не является агонистом постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> гетерорецепторов, поэтому не повышает уровень дофамина и норадреналина в PFC и гиппокампе [20, 34]. Вортиоксетин, в отличие от вилазодона, не селективен в отношении пресинаптических 5-HT<sub>1A</sub> ауторецепторов и стимулирует постсинаптические 5-HT<sub>1A</sub> гетерорецепторы, повышая уровень катехоламинов в префронтальной коре [83].

Едва ли не более важную роль в потенцировании серотонинергической нейротрансмиссии вортиоксетином играет его антагонизм в отношении 5-HT<sub>3</sub> рецепторов. Селективный антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов ондансетрон потенцирует вызванное СИОЗС повышение уровня серотонина. Так, добавление ондансетрона к циталопраму приводило к вдвое большему повышению уровня серотонина в медиальной префронтальной коре и вентральном гиппокампе по сравнению с одним лишь циталопрамом. Учитывая эксклюзивную экспрессию 5-HT<sub>3</sub> рецепторов ГАМКергическими нейронами, можно предположить, что влияние 5-HT<sub>3</sub> рецепторов на активность серотонинергических нейронов опосредовано активацией ГАМКергических нейронов в PFC и гиппокампе и осуществляется посредством 2- и 3-нейронных контуров [56, 60]. Также показано, что блокада 5-HT<sub>3</sub> рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе играет роль и в раннем (24 ч) восстановлении частоты спонтанных разрядов серотонинергических нейронов DRN. Так, скорость восстановления частоты спонтанных разрядов серотонинергических нейронов DRN при хроническом введении вортиоксетина и флуоксетина сильно различалась. Статистически значимых различий с контролем (плацебо) не наблюдалось в группе вортиоксетина уже через 24 ч, в то время как в группе флуоксетина – лишь через 14 дней [8].

Еще один ГАМКергический контур отрицательной обратной связи находится на уровне DRN и контролируется 5-HT<sub>7</sub> рецепторами. Повышение уровня серотонина в DRN в результате ингибирования SERT возбуждает локальные ГАМКергические интернейроны, экспрессирующие 5-HT<sub>7</sub> рецепторы [73]. Показано, что селективные антагонисты 5-HT<sub>7</sub> рецепторов оказывают антидепрессивное действие,

а в комбинации с СИОЗС дополнительно повышают внеклеточный уровень серотонина в префронтальной коре [11].

Описанные фармакодинамические эффекты вортиоксетина на серотонинергическую нейротрансмиссию можно резюмировать следующим образом:

- Влияние вортиоксетина на серотонинергический синапс не ограничивается ингибированием обратного захвата серотонина. Вортиоксетин также дезингибирует серотонинергическую нейротрансмиссию, усиливая высвобождение серотонина из пресинаптических нервных терминалей за счет блокады 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> ауторецепторов.

- Снижение частоты разряда серотонинергических нейронов на 50% наблюдается при рецепторной занятости вортиоксетином всего лишь 53% SERT. В то же время, аналогичное снижение, в случае флуоксетина достигалось лишь при занятости 90% SERT дней [8].

- На фоне введения вортиоксетина наблюдается раннее восстановление частоты спонтанных разрядов серотонинергических нейронов. Вортиоксетин вызывает быструю десенситизацию 5-HT<sub>1A</sub> ауторецепторов в DRN, а также блокирует 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторы, снижая тормозное влияние ГАМКергических нейронов на активность серотонинергических. Так, спустя всего лишь 24 ч от начала введения вортиоксетина частота разряда нейронов DRN уже статистически значимо не отличалась от контрольной группы. В то же время, для флуоксетина аналогичный период экспозиции составлял 2 недели. Кроме того, к концу второй недели введения вортиоксетина наблюдалась тенденция к повышению частоты разряда серотонинергических нейронов до значений, превышавших исходные (контрольные) [8].

В результате, при одинаковых значениях оккупированности SERT, вортиоксетин вызывает более раннее и более выраженное повышение уровня серотонина в коре головного мозга и гиппокампе чем СИОЗС [63]. Кроме того, вортиоксетин вызывает выраженное повышение уровня серотонина даже при низком (41%) уровне занятости SERT [56]. Таким образом, профиль серотонинергической активности вортиоксетина значительно отличается от СИОЗС, для развития терапевтического эффекта которых необходима занятость, по крайней мере, 80% SERT и длительное (2 нед.) введение.

### Эффекты вортиоксетина

**Доклинические исследования.** Показано, что вортиоксетин эффективен при использовании стандартных экспериментальных моделей тревоги и депрессии, в которых также эффективны СИОЗС(Н) [30]. Кроме того, вортиоксетин оказался эффективен в СИОЗС(Н)-нечувствительных моделях депрессии, в частности, в модели «острой отмены прогестерона» [43]. Как известно, острая отмена проге-

стерона вызывает физические и эмоциональные симптомы депрессии, включая тоску, ангедонию, тревогу, раздражительность и социальную изоляцию. Показано, что острая отмена прогестерона не сопровождается изменением уровня серотонина в РФС и гиппокампе, но связана с изменением ГАМКергической нейротрансмиссии [44]. В данной модели ондансетрон (антагонист 5-HT<sub>3</sub>) и флесиноксан (агонист 5-HT<sub>1A</sub>) обладают антидепрессивной активностью [44]. Таким образом, эффективность вортиоксетина в данной модели депрессии, вероятно, определяется именно этими мишенями. Помимо гормональной модели депрессии, вортиоксетин оказался эффективен в СИОЗС-нечувствительной модели депрессии у возрастных (12-месячных) мышей [45].

Вортиоксетин показал высокую эффективность в различных животных моделях когнитивных нарушений [56]. В частности, вортиоксетин, но не СИОЗС(Н), нивелировал нарушения памяти, вызванные истощением запасов серотонина р-хлорфенилаланином – ингибитором триптофангидроксилазы (ключевого фермента цепи синтеза серотонина) [23, 38]. Ондансетрон и флесиноксан также нивелировали нарушения памяти в данной модели [23]. Также вортиоксетин оказался эффективен в СИОЗС-нечувствительной модели нарушений визуально-пространственной памяти у возрастных (12-месячных) мышей [45]. Помимо этого, вортиоксетин устранял нарушения исполнительных функций, обучения и внимания, вызванные р-хлорфенилаланином [83] или антагонистом NMDA рецепторов – фенциклидином [64].

Исследования ЭЭГ показали выраженные различия эффектов вортиоксетина и СИОЗС(Н) на биоэлектрическую активность коры головного мозга. Количественный спектральный анализ ЭЭГ показал, что вортиоксетин повышает мощность  $\theta$  (4–8 Гц),  $\alpha$  (8–12 Гц) и  $\gamma$  (30–50 Гц) ритмов во фронтальной коре, дулоксетин не влияет на  $\theta$ - и  $\gamma$ -ритмы и снижает мощность  $\alpha$ -ритма, а эсциталопрам вообще не вызывает никаких изменений [42]. В этом же исследовании, ондансетрон и селективный 5-HT<sub>7</sub>-антагонист SB-269970 (занятость рецепторов  $\approx$  31–35%) повышали мощность  $\theta$ -ритма. Флесиноксан (занятость 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов  $\approx$  41%) повышал мощность  $\theta$ - и  $\gamma$ -ритмов [42]. Таким образом, взаимодействие вортиоксетина по крайней мере с 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторами определяет его способность потенцировать  $\theta$ -,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -осцилляции в префронтальной коре.

Показано, что 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторы играют важную роль в регуляции сна [1, 32, 54]. Так, стимуляция 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов способствует повышению уровня бодрствования. Кроме того, стимуляция 5-HT<sub>1A</sub> и блокада 5-HT<sub>7</sub> рецепторов укорачивает REM-фазу сна [12, 28, 32]. В исследованиях на животных показано, что введение селективного антагониста 5-HT<sub>7</sub> рецепторов предотвращает возникновение СИОЗС-индуцированных

микропробуждений во время сна (сон, прерываемый короткими 10-секундными эпохами бодрствования на ЭЭГ) – эквивалента наблюдаемой в клинике фрагментации сна при применении СИОЗС [12].

#### **Клиническая эффективность вортиоксетина.**

При большом депрессивном расстройстве, вортиоксетин в суточных дозах 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг изучался в 12 краткосрочных (6-, 8- и 12-недельных) и 1 долгосрочном рандомизированных двойных-слепых контролируемых клинических исследованиях. Из них 11 исследований были плацебо-контролируемыми, а в одном в качестве контроля использовался агомелатин. В 5 исследованиях помимо плацебо в качестве препарата сравнения использовался дулоксетин (60 мг/сут) и в 1 – венлафаксин (225 мг/сут). В 9 из них вортиоксетин показал статистически значимое превосходство над плацебо [53, 69]. Долгосрочное исследование противорецидивной эффективности показало, что частота рецидива депрессии на фоне длительного применения вортиоксетина была в два раза ниже, чем на фоне приема плацебо (13% vs 26%) [14].

Результаты, полученные в исследованиях эффективности вортиоксетина при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР), противоречивы. Из пяти исследований, вортиоксетин показал значительное превосходство над плацебо только в двух (одно из них было исследованием долгосрочной эффективности) [60]. Тем не менее, мета-анализ четырех краткосрочных исследований показал значимое превосходство вортиоксетина над плацебо, особенно у пациентов с тяжелой формой ГТР (общий балл по шкале HAM-A > 25) [61].

Эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных симптомов депрессии оценивалась в двух исследованиях – у взрослых (средний возраст менее 65 лет) [47] и у пожилых (средний возраст – 70,6 лет) [40]. Когнитивные функции оценивались посредством тестов Рея на слухоречевое заучивание (RAVLT) и шифрования цифровых символов (DSST) [40]. В тесте RAVLT как вортиоксетин, так и дулоксетин оказались статистически значимо эффективнее плацебо. В то же время в тесте DSST только вортиоксетин значимо превосходил плацебо. RAVLT характеризует показатели памяти, а DSST – исполнительные функции, скорость обработки информации и концентрацию внимания [69]. Ретроспективный и статистический анализ причинных связей показал, что улучшение когнитивных функций не являлось следствием антидепрессивного эффекта, а было независимым прямым эффектом вортиоксетина [40, 47, 69]. Более того, в равной степени выраженное улучшение когнитивных показателей наблюдалось и среди пациентов, не ответивших на терапию вортиоксетином [47].

Наличие у вортиоксетина дополнительного собственного прокогнитивного действия заставляет задуматься о его возможной эффективности при

синдроме дефицита внимания у взрослых, а также в отношении когнитивных и негативных симптомов шизофрении. На момент написания настоящей обзорной работы стартовало два, спонсируемых разработчиком, клинических исследования вортиоксетина по этим показаниям (соответственно, NCT02327013 и NCT02357797).

#### **Безопасность и переносимость вортиоксетина.**

В клинических исследованиях вортиоксетин хорошо переносился здоровыми добровольцами, а также взрослыми и пожилыми пациентами с депрессией. Частота выбывания пациентов из клинических исследований в связи с нежелательными явлениями в группе «вортиоксетин» была близка к таковой в группе «плацебо» [69]. Нежелательные реакции были легкой и умеренной степени тяжести, наблюдались в течение первых двух недель терапии и не требовали отмены препарата.

Единственной нежелательной побочной реакцией, наблюдавшейся в ходе клинических исследований, достигшей статистически значимых различий с плацебо, была тошнота, обычно легкой и умеренной степени тяжести [47]. У большинства пациентов тошнота наблюдалась только на первой неделе приема вортиоксетина. Риск возникновения тошноты зависел от дозы вортиоксетина и составлял 21% при использовании дозы 5 мг/сутки и 32% – 15–20 мг/сутки [41]. Таким образом, риск тошноты существенно превосходил этот показатель в группе «плацебо» (9%), но не превышал этот показатель в группах, получавших препараты сравнения – венлафаксин (33,6%) и дулоксетин (34,1%) [6]. Тошнота является очень частым побочным эффектом ингибиторов обратного захвата серотонина, а также селективных агонистов 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов [33]. Антагонизм вортиоксетина в отношении 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, по крайней мере частично, должен компенсировать его эметогенный потенциал, поскольку селективные антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов широко применяются в качестве противорвотных средств, в том числе снижают выраженность тошноты, вызванной СИОЗС [51].

Риска удлинения интервала QTc у здоровых добровольцев при продолжительном применении вортиоксетина в дозе 40 мг в сутки обнаружено не было [84].

**Сексуальная дисфункция.** В исследованиях вортиоксетина использовалась Аризонская шкала оценки сексуального опыта (ASEX). В клинических исследованиях вортиоксетина «сексуальная дисфункция» определялась как TESD – Treatment Emergent Sexual Dysfunction (сексуальная дисфункция, возникшая после начала лечения) и зарегистрированная не менее чем на двух последовательных визитах исследования. Ни в одной из групп, получавших различные дозы вортиоксетина (в диапазоне от 5 мг до 20 мг/сут) не наблюдалось статистически значимого повышения частоты TESD по сравнению с группой «плацебо» [37]. Совокупный анализ 7 краткосрочных исследований вортиоксетина, включивший 1 115 пациентов без сексу-

альной дисфункции до начала лечения, показал, что общая частота TESD клинически значимо не отличалась от плацебо и составляла 37% и 32% соответственно. В то же время, в группе дулоксетина (60 мг/сут) частота TESD была статистически значимо выше и составляла 48,2%. При использовании различных доз вортиоксетина наблюдалась зависимость частоты TESD от дозы препарата. В группе вортиоксетина 5 мг/сут, частота TESD была ниже, чем в группе плацебо, и составляла 25,7%, а в группе вортиоксетина 10 мг/сут была схожей с плацебо – 35,3%. Клинически значимое по сравнению с плацебо повышение частоты TESD наблюдалось в группе вортиоксетина 15 мг/сут – 42,9% и 20 мг/сут – 46,1% [37].

В исследовании переключения пациентов с TESD, находящихся в ремиссии на фоне приема СИОЗС, на вортиоксетин или эсциталопрам наблюдалось выраженное улучшение качества сексуального функционирования по большинству параметров краткой Шкалы изменений сексуального функционирования (CSFQ-14) во всех трех фазах интимной близости, при переключении на вортиоксетин по сравнению с переключением на эсциталопрам [38].

Одним из возможных объяснений отсутствия значимого отрицательного влияния вортиоксетина на качество сексуального функционирования могут служить данные доклинических исследований. Было показано, что добавление эффективного агониста 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов устраняет вызванные введением СИОЗС нарушения сексуального поведения у животных [3, 72]. Таким образом, дополнительная стимуляция 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов в условиях повышенного уровня серотонина может снижать его негативное влияние на сексуальные функции [59, 69]. Кроме того, важным, на наш взгляд, является то, что потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии вортиоксетином достигается при значительно меньшем уровне занятости SERT. Значимо меньший вклад снижения синаптического клиренса в общее потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии может обуславливать низкую частоту специфичных для СИОЗС побочных эффектов.

**Синдром отмены.** Симптомы, возникающие в результате одномоментной отмены вортиоксетина, исследовались в рамках трех клинических исследований и были схожими по частоте и выраженности с плацебо. Таким образом, возможна одномоментная отмена вортиоксетина. Отчасти это можно объяснить его длительным периодом полувыведения (66 ч) [69].

**Влияние на способность управлять транспортным средством.** В двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании у 24 здоровых добровольцев, вортиоксетин в дозе 10 мг/сут не отличался от плацебо по влиянию на способность управлять транспортным средством и психомоторные функции [81].

**Нарушения сна.** В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций, связанных со

сном (бессонница, ранняя бессонница, средняя бессонница, поздняя бессонница, гипосомния, диссомния, снижение качества сна), на фоне приема вортиоксетина составляла 2,0 – 5,1% и значимо не отличалась от плацебо (4,4%) [5], в отличие от СИОЗС(Н) [69].

Полисомнографическое исследование вортиоксетина обнаружило супрессию REM-сна у здоровых добровольцев [69]. По сравнению с пароксетином, при одном и том же уровне занятости SERT, вортиоксетин в значительно меньшей степени влиял на REM-сон.

Более подробная информация по безопасности и переносимости вортиоксетина представлена в российской инструкции по медицинскому применению препарата Бринтелликс.

### Заключение

Как известно, антидепрессанты, воздействующие более чем на одну нейротрансмиттерную систему, эффективны в отношении более широкого спектра симптомов депрессии. Однако СИОЗС(Н) вызывают повышение уровня норадреналина во всех структурах ЦНС и на периферии, в связи с чем вызывают симпатомиметические побочные эффекты. Альтернативной стратегией, предоставляющей возможности регионально-специфичного повышения уровня дофамина и норадреналина лишь в определенных структурах ЦНС, является дополнение механизма действия СИОЗС прямым воздействием на определенные рецепторы моноаминов. Вортиоксетин – антидепрессант с новым, мультимодальным механизмом действия, заключающимся в ингибировании обратного захвата серотонина и модуляции некоторых рецепторов серотонина. Прямое воздействие на 5-HT рецепторы приводит к отключению механизмов, сдерживающих моноаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре и гиппокампе – структурах ЦНС, играющих ключевую роль в регуляции настроения и когнитивных функций. В доклинических исследованиях вортиоксетин был эффективен в СИОЗС(Н)-нечувствительных моделях депрессивных, тревожных и когнитивных расстройств. Аналогичным образом, в клинических исследованиях вортиоксетин оказался эффективен у пациентов, не ответивших на предшествующую монотерапию первым антидепрессантом из группы СИОЗС или СИОЗС(Н). Известно, что в начале лечения, введение СИОЗС вызывает резкий спад активности серотонинергических нейронов дорсального ядра шва (DRN) за счет активации механизмов отрицательной обратной связи. Считается, что задержка антидепрессивного ответа на антидепрессанты группы СИОЗС связана с отсроченным восстановлением их активности. На фоне введения вортиоксетина, восстановление частоты разряда серотонинергических нейронов DRN до исходного уровня наблюдалось уже спустя 24 часа, в то время как на фоне введения СИОЗС для этого требовалось 2 недели. Отсроченное

начало антидепрессивного эффекта в клинических исследованиях вортиоксетина, в значительной степени может объясняться сроками установления терапевтической плазменной концентрации, ведь расчет рекомендованной суточной дозы зависит от периода полувыведения, который для вортиоксетина составляет 66 часов, соответственно время установления равновесной концентрации (C<sub>ss</sub>) составляет 2 недели. В сравнительных исследованиях, как у животных, так и у человека, было показано, что при одинаковых значениях занятости серотонинового транспортера (SERT), вортиоксетин вызывает значительно более выраженное и раннее повышение уровня серотонина в структурах ЦНС, чем СИОЗС. Кроме того, вортиоксетин не обнаруживает статистически значимого риска развития специфических

нежелательных побочных реакций, связанных с ингибированием обратного захвата серотонина, таких как сексуальная дисфункция. Способность повышать уровень трех прокогнитивных моноаминов (дофамина, норадреналина, гистамина) и ацетилхолина селективно в префронтальной коре и гиппокампе определяет особый прокогнитивный клинический профиль вортиоксетина. Прокогнитивное действие вортиоксетина является прямым и независимым от антидепрессивного. Учитывая высокую распространенность резидуальной когнитивной дисфункции, даже среди пациентов, находящихся в ремиссии, собственный прокогнитивный потенциал вортиоксетина особенно актуален в контексте достижения полного функционального выздоровления пациентов с депрессией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6, N 5. P. 341–351.
- Al-Harbi K.S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions // *Patient Preference Adherence*. 2012. Vol. 6. P. 369–388. doi:10.2147/PPA.S29716.
- Angoa-Pérez M., Kuhn D.M. Neuroanatomical dichotomy of sexual behaviors in rodents: a special emphasis on brain serotonin // *Behav. Pharmacol.* 2015. Vol. 26, N 6. P. 595–606. doi: 10.1097/FBP.0000000000000157.
- Areberg, J., Luntang-Jensen, M., Sogaard, B., Nilausen, D.O. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 110. P. 401–404.
- Baldwin D.S., Chrones L., Florea I. et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies // *J. Psychopharmacology*. 2016. Vol. 30, N 3. P. 242–252. doi:10.1177/0269881116628440.
- Baldwin D.S., Serenko M., Palo W., Lophaven S., Matz J. (2013). The safety and tolerability of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adults with major depressive disorder (MDD): a pooled analysis // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2013. Vol. 17, Suppl. 2. P. 16–17.
- Baumgarten H.G., Göthert M. Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS // Springer Science & Business Media, 2012.
- Bétry C., Pehrson A.L., Etiévant A., Ebert B., Sánchez C., Haddjeri N. The rapid recovery of 5HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5HT<sub>3</sub> receptor antagonism // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, N 5. P. 1115–1127.
- Blier P., Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995. Vol. 15. P. 217–222.
- Blier P., Bergeron R., de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors induces rapid antidepressant response // *Neuropsychopharmacology*. 1997. Vol. 16. P. 333–338.
- Bonaventure P., Dugovic C., Kramer M., De Boer P., Singh J., Wilson S., Bertelsen K., Di J., Shelton J., Aluisio L., Dvorak L., Fraser I., Lord B., Nepomuceno D., Ahnaou A., Drinkenburg W., Chai W., Dvorak C., Sands S., Carruthers N., Lovenberg T.W. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 342, N 2. P. 429–440. doi: 10.1124/jpet.112.193995. Epub 2012 May 8.
- Bonaventure P., Kelly L., Aluisio L. et al. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5HT)<sub>7</sub> receptors enhances 5HT neurotransmission, antidepressant-like behavior and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 3, N 2. P. 690–698.
- Bortolato B., Miskowiak K.W., Köhler C.A. et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? // *BMC Medicine*. 2016. Vol. 14. N 9. doi:10.1186/s12916-016-0560-3.
- Boulenger J.P., Loft H., Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder // *J. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 26, N 11. P. 1408–1416. doi: 10.1177/0269881112441866. Epub 2012 Apr 9.
- Carlén M., Meletis K., Siegle J.H. et al. A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior // *Molecular Psychiatry*. 2012. Vol. 17, N 5. P. 537–548. doi:10.1038/mp.2011.31.
- Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research // *CNS Drugs*. 2013. Vol. 27, N 9. P. 703–716. doi: 10.1007/s40263-013-0071-0.
- Dale E., Pehrson A.L., Jeyarajah T. et al. Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function // *CNS Spectrums*. 2016;21(2):143–161. doi:10.1017/S1092852915000425.
- Dale E., Zhang H., Leiser SC, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus // *J. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 28, N 10. P. 891–902. doi:10.1177/0269881114543719.
- Dankoski EC, Wightman RM. Monitoring serotonin signaling on a subsecond time scale // *Frontiers Integrative Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 44. doi:10.3389/fnint.2013.00044.
- Dawson LA, Watson JM. Vilazodone: a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist/serotonin transporter inhibitor for the treatment of affective disorders // *CNS Neurosci. Ther.* 2009. Vol. 15, N 2. P. 107–117.
- De Groote L., Klompmaekers A.A., Olivier B., Westenberg H.G. Role of extracellular serotonin levels in the effect of 5-HT<sub>1B</sub> receptor blockade // *Psychopharmacology*. 2003. Vol. 167. P. 153–158.
- Dremencov E., El Mansari M., Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // *J. Psychiatry Neurosci.* 2009. Vol. 34, N 3. P. 223–229.
- du Jardin K.G., Jensen J.B., Sanchez C., Pehrson A.L. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. P. 160–171.
- Engleman E.A., Rodd Z.A., Bell R.L., Murphy J.M. The Role of 5-HT<sub>3</sub> Receptors in Drug Abuse and as a Target for Pharmacotherapy // *CNS Neurol. Dis. Drug Targets*. 2008. Vol. 7, N 5. P. 454–467.
- Gehlert D.R., Gackenheim S.L., Wong D.T., Robertson D.W. Localization of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the rat brain using [3H] LY278584 // *Brain Res.* 1991. Vol. 5, N 1. P. 149–154.
- Gonzalez-Burgos G., Lewis D.A. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 944–961.
- Goodwin G.M. Major depressive disorder: treat the disability, not the diagnosis // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. Vol. 76, N 6. P. 830–831. doi: 10.4088/JCP.15com09857.
- Grace K.P., Liu H., Horner R.L. 5-HT<sub>1A</sub> receptor-responsive pedunculopontine tegmental neurons suppress REM sleep and respiratory motor activity // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32, N 5. P. 1622–1633. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5700-10.2012.
- Gronier B.S., Rasmussen K. Electrophysiological effects of acute and chronic olanzapine and fluoxetine in the rat prefrontal cortex // *Neurosci. Lett.* 2003. Vol. 3, N 3. P. 196–200.
- Guilloux J.P., Mendez-David I., Pehrson A., Guizard B.P., Reperant C., Orvoen S., Gardier A.M., Hen R., Ebert B., Miller S., Sanchez C., David D.J. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice // *Neuropharmacology*. 2013. Vol. 73. P. 147–159.
- Hauser S.R., Hedlund P.B., Roberts A.J., Sari Y., Bell R.L., Engleman

- E.A. The 5-HT<sub>7</sub> receptor as a potential target for treating drug and alcohol abuse // *Frontiers Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 448. doi:10.3389/fnins.2014.00448.
32. Hedlund P.B. The 5-HT<sub>7</sub> receptor and disorders of the nervous system: an overview // *Psychopharmacology.* 2009. Vol. 206, N 3. P. 345–354. doi:10.1007/s00213-009-1626-0.
33. Heiser J.F., Wilcox C.S. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists as antidepressants: pharmacological rationale and evidence for efficacy // *CNS Drugs.* 1998. Vol. 10. P. 343–353.
34. Hughes Z.A., Starr K.R., Langmead C.J., Hill M., Bartoszyk G.D., Hagan J.J., Middlemiss D.N., Dawson L.A. Neurochemical evaluation of the novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 75, N 1–2. P. 49–57.
35. Isaac M.T. Review: combining pindolol with an SSRI improves early outcomes in people with depression // *Evid. Based Ment. Health.* 2004. Vol. 7, N 4. P. 107.
36. Jacobsen P.L., Mahableshwarkar A.R., Chen Y., Chrones L., Clayton A.H. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction // *J. Sex Med.* 2015b. Vol. 12, N 10. P. 2036–2048. doi: 10.1111/jsm.12980. Epub 2015 Aug 31.
37. Jacobsen P.L., Mahableshwarkar A.R., Palo W.A., Chen Y., Dragheim M., Clayton A.H. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis // *CNS Spectr.* 2015a. Vol. 17. P. 1–12.
38. Jensen J.B., du Jardin K.G., Song D., Budac D., Smagin G., Sanchez C., Pehrson A.L. Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct 5-HT receptor modulation // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. P. 148–159.
39. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27, N 4. P. 215–223. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
40. Katona C.L., Katona C.P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder // *Neuropsychiatric Disease Treatment.* 2014 Vol. 10. P. 349–354. doi:10.2147/NDT.S39544.
41. Kelliny M., Croarkin P.E., Moore K.M., Bobo W.V. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature // *Therapeutics Clinical Risk Management.* 2015. Vol. 11. P. 1193–1212. doi:10.2147/TCRM.S55313.
42. Leiser S.C., Pehrson A.L., Robichaud P.J., Sanchez C. Multimodal antidepressant vortioxetine increases frontal cortical oscillations unlike escitalopram and duloxetine – a quantitative EEG study in rats // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171, N 18. P. 4255–4272. doi:10.1111/bph.12782.
43. Li Y., Pehrson A.L., Budac D., Sánchez C., Gulinello M. A rodent model of premenstrual dysphoria: progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants // *Behav. Brain Res.* 2012. Vol. 234. P. 238–247.
44. Li Y., Raaby K.F., Sanchez C., Gulinello M. Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats // *Behav. Brain Res.* 2013a. Vol. 256. P. 520–528.
45. Li Y., Sanchez C., Gulinello M. Memory impairment in old mice is differentially sensitive to different classes of antidepressants // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013b. Vol. 23, Suppl. 2. P. S282.
46. Lladó-Pelfort L., Assié M.-B., Newman-Tancredi A., Artigas F., Celada P. Preferential in vivo action of F15599, a novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, at postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors // *Br. J. Pharmacology.* 2010. Vol. 160, N 8. P. 1929–1940. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00738.x.
47. Masand P.S. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25, N 8. P. 2289–2304.
48. McIntyre R.S., Cha D.S. Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder: Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities. Cambridge: University Press, 2016. 370 p.
49. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17, N 10. P. 1557–1567. doi:10.1017/S1461145714000546.
50. McMahon F.J. Prediction of treatment outcomes in psychiatry—where do we stand? // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014. Vol. 16, N 4. P. 455–464.
51. McManis P.G., Talley N.J. Nausea and vomiting associated with selective serotonin reuptake inhibitors – incidence, mechanisms and management // *CNS Drugs.* 1997. Vol. 8. P. 394–402.
52. Meyer J. H., Wilson A.A., Sagrati S., Hussey D., Carella A., Potter W.Z., Ginovart N., Spencer E.P., Cheok A., Houle S. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161. P. 826–835.
53. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H., Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine // *Hum. Psychopharmacology.* 2014. Vol. 29, N 5. P. 470–482. doi:10.1002/hup.2424.
54. Monti J.M., Jantos H. Activation of the serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor in the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 15, N 4. P. 940–947. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.024. Epub 2008 Jan 11.
55. Morales M., Battenberg E., Bloom F.E. Distribution of neurons expressing immunoreactivity for the 5HT<sub>3</sub> receptor subtype in the rat brain and spinal cord // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 4, N 3. P. 385–401.
56. Mørk A., Pehrson A., Brennum L.T., Nielsen S.M., Zhong H., Lassen A.B., Miller S. Westrich L., Boyle N.J., Sánchez C., Fischer C.W., Liebenberg N., Wegener G., Bundgaard C., Hogg S., Bang-Andersen B., Stensbøl T.B. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 340, N 3. P. 666–675. doi: 10.1124/jpet.111.189068. Epub 2011 Dec 9.
57. Mørk A., Montezinho L.P., Miller S., Trippodi-Murphy C., Plath N., Li Y., Gulinello M., Sanchez C. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. Vol. 105. P. 41–50.
58. Neumaier J.F., Sexton T.J., Yracheta J., Diaz A.M., Brownfield M. Localization of 5-HT<sub>7</sub> receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression // *J. Chem. Neuroanat.* 2001. Vol. 21, N 1. P. 63–73.
59. Oosting R.S., Chan J.S., Olivier B., Banerjee P., Choi Y.K., Tarazi F. Differential effects of vilazodone versus citalopram and paroxetine on sexual behaviors and serotonin transporter and receptors in male rats // *Psychopharmacol.* 2016. Vol. 233, N 6. P. 1025–1034. doi: 10.1007/s00213-015-4198-1. Epub 2016 Jan 13.
60. Orsolini L., Tomassetti C., Valchera A., Iasevoli F., Buonaguro E.F., Vellante F., Fornaro M., Fiengo A., Mazza M., Vecchiotti R., Perna G., de Bartolomeis A., Martinotti G., Di Giannantonio M., De Berardis D. New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine // *Exp. Rev. Neurother.* 2016. Vol. 16, N 5. P. 483–495. doi: 10.1586/14737175.2016.1173545. Epub 2016 Apr 18.
61. Pae C.U., Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S., Serretti A. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Psychiatr. Res.* 2015. Vol. 64. P. 88–98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017. Epub 2015 Mar 11.
62. Pehrson A.L., Cremers T., Bétry C., van der Hart M.G., Jørgensen L., Madsen M., Haddjeri N., Ebert B., Sanchez C. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23, N 2. P. 133–145. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006. Epub 2012 May 20.
63. Pehrson A.L., Jeyarajah T., Sanchez C. Regional distribution of serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects of the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission // *CNS Spectr.* 2016. Vol. 21, N 2. P. 162–183. doi: 10.1017/S1092852915000486. Epub 2015 Aug 7.
64. Pehrson A.L., Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction // *CNS Spectrums.* 2014. Vol. 19, N 2. P. 121–133. doi:10.1017/S1092852913000540.
65. Popovic D., Vieta E., Fornaro M., Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants // *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 1. N 173. P. 211–215. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.008. Epub 2014 Nov 15.
66. Puig M.V., Santana N., Celada P., Mengod G., Artigas F. In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT<sub>3</sub> receptors // *Cerebr. Cortex.* 2004. Vol. 14, N 12. P. 1365–1375.
67. Pullar I.A., Boot J.R., Broadmore R.J., Eyre T.A., Cooper J., Sanger G.J., Wedley S., Mitchell S.N. The role of the 5-HT<sub>1D</sub> receptor as a presynaptic autoreceptor in the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 493. P. 85–93.
68. Riga M.S., Sánchez C., Celada P., Artigas F. Involvement of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission // *Neuropharmacology.* 2016. Vol. 108. P. 73–81. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.023. Epub 2016 Apr 20.
69. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data // *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 145. P. 43–57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001. Epub 2014 Jul 9.
70. Scorza C., Silveira R., Nichols D.E., Reyes-Parada M. Effects of

- 5-HT-releasing agents on the extracellular hippocampal 5-HT of rats. Implications for the development of novel antidepressants with a short onset of action // *Neuropharmacology*. 1999. Vol. 38, N 7. P. 1055–1061.
71. Snoeren E.M., Veening J.G., Olivier B., Oosting R.S. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in female rats: a review // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014a. Vol. 121. P. 43–52. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.017. Epub 2013 Nov 22.
  72. Snoeren E.M., Veening J.G., Olivier B., Oosting R.S. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014b. Vol. 121. P. 102–114. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.007. Epub 2013 Nov 15.
  73. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>7</sub> receptors) // *CNS Spectr.* 2015a. Vol. 20, N 2. P. 93–97. doi: 10.1017/S1092852915000139.
  74. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release // *CNS Spectr.* 2015b. Vol. 20, N 4. P. 331–336. doi: 10.1017/S1092852915000334. Epub 2015 Jun 11.
  75. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT<sub>7</sub> receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine // *CNS Spectr.* 2015c. Vol. 20, N 5. P. 455–449. doi: 10.1017/S1092852915000346. Epub 2015 Jun 30.
  76. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters // *CNS Spectr.* 2015d. Vol. 20, N 6. P. 515–519. doi: 10.1017/S1092852915000358. Epub 2015 Jun 11.
  77. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT<sub>1A</sub> receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. P. 1190–1198.
  78. Stotland N.L. Recovery from depression // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2012. Vol. 35, N 1. P. 37–49.
  79. Szabo S.T., Montigny C. de., Blier P. Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers // *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 126, N 3. P. 568–571. doi:10.1038/sj.bjp.0702343.
  80. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 178. P. 234–241.
  81. Theunissen D., Street A.M., Hojer A., Vermeeren A., van Oers J.G. Ramaekers. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 93. P. 493–501.
  82. Tokarski K., Kusek M., Hess G. 5-HT<sub>7</sub> receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 6, N 5. P. 535–540.
  83. Wallace A., Pehrson A.L., Sánchez C., Morilak D.A. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17, N 10. P. 1695–1706. doi:10.1017/S1461145714000571.
  84. Wang Y., Nomikos G.G., Karim A. et al. Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study // *Clin. Pharm. Drug Dev.* 2013. Vol. 2. P. 298–309.
  85. Woo Y.S., Rosenblatt J.D., Kakar R., Bahk W.-M., McIntyre R.S. Cognitive Deficits as a Mediator of Poor Occupational Function in Remitted Major Depressive Disorder Patients // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2016. Vol. 14, N 1. P. 1–16. doi:10.9758/cpn.2016.14.1.1.
  86. Zohar J., Nutt D.J., Kupfer D.J., Moller H.J., Yamawaki S., Spedding M., Stahl S.M. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24, N 7. P. 1005–1014. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.004. Epub 2013 Sep 18.
  87. Zohar J., Stahl S., Moller H.J., Blier P., Kupfer D., Yamawaki S., Uchida H., Spedding M., Goodwin G.M., Nutt D. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25, N 12. P. 2318–2325. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.019. Epub 2015 Sep 7.

## ВОРТИОКСЕТИН: МЕХАНИЗМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ф.Ш. Шагиахметов, П.К. Анохин, И.Ю. Шамакина

Вортиоксетин – антидепрессант с новым механизмом действия. Помимо ингибирования обратного захвата серотонина, вортиоксетин непосредственно связывается с пятью подтипами серотониновых рецепторов (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub>). В отличие от СИОЗС, эффект которых определяется неспецифической стимуляцией всех подтипов серотониновых рецепторов, вортиоксетин более «селективен» в отношении 5-HT<sub>1A</sub> рецептора – главного подтипа, ответственного за развитие антидепрессивного эффекта. Антагонистический характер взаимодействия вортиоксетина с серотониновыми рецепторами, стимуляция которых клинически нежелательна, определяет его лучшую переносимость по сравнению с СИОЗС. Важным результатом блокады возбуждающих 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub> и стимуляции ингибиторных 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов является эффект вортиоксетина на моноаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре и гиппокампе, обуславливающий наличие проког-

нитивной активности препарата. Вортиоксетин значительно превосходит СИОЗС по влиянию на процесс нейрогенеза в гиппокампе. В клинических исследованиях вортиоксетин обнаруживал исключительно хорошую переносимость, не уступал по эффективности СИОЗС и СИОЗСН, и был эффективен у пациентов, не ответивших на терапию этими антидепрессантами. Важным преимуществом вортиоксетина перед СИОЗС и СИОЗСН представляется отсутствие такого побочного эффекта как сексуальная дисфункция. Таким образом, эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных симптомов депрессии в сочетании с отсутствием значимого влияния на качество сексуальных и психомоторных функций представляет высокую клиническую актуальность.

**Ключевые слова:** вортиоксетин, бринтелликс, серотониновый рецептор, когнитивная дисфункция, клиническая эффективность, безопасность, переносимость.

## VORTIOXETINE: MULTIMODALITY MECHANISMS AND CLINICAL EFFICACY

F.Sh. Shaghiakhmetov, P.K. Anokhin, I.Yu. Shamakina

Vortioxetine is an antidepressant with a new mechanism of action. Besides inhibiting serotonin reuptake, vortioxetine directly binds to five subtypes of serotonin receptors (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>7</sub>). While SSRI drugs provide non-specific stimulation of all serotonin receptors, vortioxetine is more 'selective' towards 5-HT<sub>1A</sub> receptor that appears to play a key role in antidepressive effect. Antagonistic relation of vortioxetine to serotonin receptors that should not be stimulated for clinical purpose makes it better tolerated in comparison with SSRI drugs. Due to inhibition of excitatory 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>7</sub> and stimulation of inhibitory 5-HT<sub>1A</sub> receptors vortioxetine influences monoaminergic and cholinergic neurotransmission in prefrontal cortex and hippocampus that leads to procognitive effect of this

medication. Vortioxetine is superior to SSRI in influencing the neurogenesis in hippocampus. Clinical trials showed that vortioxetine is very well tolerated, its efficacy is similar to that of SSRI and SNRI and it is effective in patients that do not respond to other antidepressants. An important advantage of vortioxetine is absence of sexual dysfunction – a common side effect in patients treated with SSRI and SNRI. The efficacy of vortioxetine for cognitive symptoms of depression in combination with absence of significant negative effects on the quality of sexual and psychomotor function make this medication important for clinical practice.

**Key words:** vortioxetine, brintellix, serotonin receptor, cognitive dysfunction, clinical efficacy, safety, tolerability.

**Шагиахметов Фарид Шамильевич** – аспирант лаборатории психофармакологии научно-исследовательского института наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

**Анохин Петр Константинович** – младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии научно-исследовательского института наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

**Шамакина Инна Юрьевна** – кандидат биологических наук, зав. лабораторией психофармакологии научно-исследовательского института наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

## СТАЦИОНАРНАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ: ДЕИНСТИТУЦИОНАЛИЗАЦИЯ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ В СТРАНАХ СЕВЕРНОЙ АМЕРИКИ И ЕВРОПЫ

А.Б. Шмуклер<sup>1</sup>, И.Я. Гурович<sup>1</sup>, Г.П. Костюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,  
<sup>2</sup>ГБУЗ ПКБ №3 ДЗМ

В настоящее время психиатрическая помощь в Российской Федерации находится на этапе реформирования. В значительной степени это касается стационарной службы, хотя, безусловно, не исчерпывается исключительно данным направлением. Следует отметить, что процессы сокращения числа психиатрических коек в российской психиатрии начались более 15 лет назад, отражая текущую потребность в данном виде помощи, и в последние годы приобрели целенаправленный характер административной реформы. В этих условиях чрезвычайно важным является оценить аналогичные явления, получившие название деинституционализации и происходившие в зарубежных странах на протяжении последних 50 лет.

Следует отметить, что процесс деинституционализации не ограничивается только сокращением числа психиатрических коек и представляет собой сложный комплекс организационных мероприятий, направленных на улучшение качества оказания психиатрической помощи. В настоящее время, на основе анализа многолетнего опыта деинституционализации в различных странах мира, выделяют ряд ее признаков [28]:

- 1) выписка пациентов из психиатрических больниц с оказанием им помощи в психиатрических отделениях общесоматических стационаров или внебольничной психиатрической службой;
- 2) обеспечение доступности всех форм внебольничной психиатрической помощи;
- 3) развитие плана интеграции психиатрической и общесоматической служб;
- 4) в случаях обострения психических заболеваний, осуществление помощи в психиатрических отделениях общесоматических больниц и/или внебольничной психиатрической службой;
- 5) возможность осуществления психотропной терапии в общесоматических больницах и учреждениях, работающих во внебольничных условиях;
- 6) доступность психиатрической помощи в учреждениях первичной медицинской помощи;

7) обучение основам психиатрической помощи персонала общесоматических больниц и учреждений первичной медицинской помощи;

8) внедрение при оказании психиатрической помощи мультидисциплинарного полипрофессионального подхода;

9) обеспечение доступности психиатрической помощи;

10) наличие законодательства в области оказания психиатрической помощи;

11) синхронизация психиатрического и полицейского законодательства;

12) обеспечение взаимодействия между психиатрической службой и другими государственными службами, которые могут участвовать в оказании помощи психически больным (как и всем другим гражданам);

13) обеспечение адекватного и ясного финансирования внебольничной психиатрической службы;

14) обеспечение преемственности помощи между учреждениями, осуществляющими первичную, вторичную и третичную психиатрическую помощь;

15) создание координирующего органа для наблюдения за выполнением наиболее важных решений;

16) стимулирование участия потребителей психиатрической помощи в обсуждении вопросов ее осуществления;

17) внедрение процесса повышения качества оказания психиатрической помощи (например, аккредитация и мониторинг);

18) обеспечение помощи по территориальному принципу.

К сожалению, понимание необходимости соблюдения описанных выше подходов пришло лишь с опытом осуществления деинституционализации, и в ряде стран отклонения от их соблюдения в большей или меньшей степени нивелировало преимущества проводимых реформ с развитием негативных последствий.

Процесс деинституционализации впервые начался в США в начале 60-х годов XX века (до этого проис-

ходил неуклонный рост числа больных, находившихся в государственных психиатрических клиниках: с 1903 по 1950 гг. их количество увеличилось со 150 тыс. чел. до 512 тыс. чел. и продолжало расти в последующие несколько лет) [23]. Первоначально борьба за выписку пациентов из психиатрических стационаров была связана с антипсихиатрическим движением: утверждалось, что изменения личности, отмечающиеся у хронически психически больных, являются артефактом длительного больничного пребывания и исчезнут, как только у бывших обитателей психиатрических лечебниц появится возможность интегрироваться в общество. Однако, неожиданным образом, данные идеи нашли поддержку у специалистов в области психического здоровья. Этому, в частности, способствовало появление психотропных средств (хлорпромазин был зарегистрирован управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration – FDA) в 1954 году), что позволило выписать из переполненных психиатрических больниц ранее длительно находившихся в них пациентов. Кроме того, этот же период характеризовался значительной активностью федерального правительства: в 1955 году была организована Объединенная комиссия по вопросам психического здоровья и психическим заболеваниям, которая, оценив потребность и ресурсы в области психиатрии, выработала рекомендации для национальной программы США, обосновав в своем заключительном отчете 1961 г. концепцию общественно ориентированной психиатрической помощи, положенной в основу Акта об Общественных центрах психического здоровья, подписанного Президентом Джоном Кеннеди в 1963 году.

Максимальное количество пациентов, находившихся в психиатрических больницах США, было зарегистрировано в 1955 году – 558 922 человек [23] или 338 на 100 тысяч человек населения [17]. В течение последующих 10 лет их число постепенно медленно уменьшалось (примерно на 1,5% в год). Резкий скачок произошел за период с 1965 по 1980 год: количество стационарных пациентов сократилось на 71%, наиболее интенсивно за 1969–1976 гг., когда сокращение числа больных, находившихся в стационарах, составляло в среднем 10% в год (как за счет активной выписки пациентов, так и уменьшения уровня госпитализации). В 1980 году количество «резидентов» государственных психиатрических больниц составило 138 тысяч (25% от «исходного» уровня 1955 г.) при 375 тыс. поступлений в год и высоком уровне повторных госпитализаций (так называемые «вращающиеся двери») [23]. Из них 156 тысяч (42%) стационаризований были добровольными и 219 тысяч (58%) – недобровольными. К 2000 году число больных, находившихся в каждый данный момент в психиатрических больницах США составляло 59,4 тысяч человек, то есть 22 на 100 тысяч населения (в некоторых штатах значительно меньше: например, в Калифорнии – 2 психиатрические койки

на 100 тысяч населения, не считая коек для принудительного лечения) [14].

Следует отметить, что причины интенсификации процессов деинституционализации лежали не только в клинической и гуманитарной сферах, но в значительной степени обуславливались финансовыми проблемами, обострившимися в этот период. Это способствовало сокращению показаний для направления пациентов в стационар, в частности в недобровольном порядке, ограничив их преимущественно случаями, когда они представляли непосредственную опасность для себя или окружающих [23, 34]. Так, с 1972 по 1980 гг. общее число госпитализаций сокращалось на 7% в год, причем добровольные госпитализации уменьшились на 21%, а предписанные в судебном порядке выросли на 5%, главным образом, за счет роста случаев принудительного лечения (на 81%); частота недобровольной госпитализации (так называемого «гражданского задержания») за этот период практически не изменилась (снижение < 1%).

Одновременно происходило и перераспределение структуры стационарной психиатрической службы: если в 1970 году подавляющее большинство коек были государственными, то в дальнейшем произошло значительное сокращение их относительного количества: до 65% в середине 80-х и далее до 35% в 2002 году [40]. При этом число частных коммерческих клиник составляло только 14% (однако число выписанных из них больных достигало 28%, что говорит о более коротких сроках лечения); остальные частные клиники являлись некоммерческими.

Пик снижения государственного сектора в психиатрии пришелся на 1990 год [34], когда 50 тысяч коек функционировало в психиатрических отделениях общесоматических больниц и 45 тысяч коек – в частных психиатрических клиниках (следует отметить, что оплата пребывания в психиатрической больнице в США не зависит от формы ее собственности или от того, в структуре какого учреждения – психиатрического или общесоматического, они развернуты: например, в 2006 году 60% стоимости пребывания в психиатрическом стационаре было оплачено по программам Medicaid и Medicare<sup>1</sup>). В силу экономических и управленческих причин к 2002 году число психиатрических коек в общесоматических больницах снизилось до 40 тысяч, а в частных психиатрических клиниках – до 25 тысяч.

В 2010 году в США число государственных психиатрических коек для длительного пребывания больных составляло 43318 или 14,1 на 100 тысяч населения [15]. По экспертной оценке для оказания помощи имею-

---

<sup>1</sup> Medicaid – государственная программа оплаты медицинских услуг беднейшим слоям населения США; Medicare – государственное страховое покрытие для оплаты медицинских услуг пожилым (> 65 лет) и инвалидам (по программе Medicare оплачиваемый срок лечения в течение всей жизни не должен превышать 190 дней).

щимся в США 14,8 млн. человек с психическими расстройствами необходимо 50 коек на 100 тысяч населения, в то время как в некоторых штатах их число в 10 раз меньше (не достигает 5 на 100 тыс. нас.) [38]. Следует подчеркнуть, что еще более 30 лет назад, в разгар процесса деинституционализации, высказывалось мнение, что определенная часть больных (15 чел. на 100 тыс. населения) нуждается в длительной психиатрической госпитализации [12]. Недавние расчеты подтвердили данную точку зрения: число коек для пациентов с длительными сроками госпитализации должно составлять 12,4 на 100 тысяч населения [35].

Подчеркивается, что существует группа пациентов, клиническое состояние которых не может быть стабилизировано в достаточной степени, чтобы они могли удерживаться во внебольничных условиях (многие из них совершают правонарушения и попадают в тюрьмы), что требует увеличения числа психиатрических коек для больных со средними и длительными сроками госпитализации. В настоящее время общая нехватка психиатрических коек в национальном масштабе оценивается в размере 110,8 тысяч (35,9 на 100 тыс. нас.) [15], и решение этой задачи представляется маловыполнимым из финансовых соображений (койко-день в государственном секторе в 2002 г. составлял 365,3 долларов США [39]), однако, по мнению ряда специалистов [15], увеличение коечного фонда до указанного значения потребует только 30% от суммы содержания психиатрических пациентов в системе исполнения наказаний, чего при проведении адекватного лечения можно было бы избежать.

Длительность пребывания психически больных в стационаре административно ограничивается «медицинской необходимостью», что на деле оборачивается существенным сокращением сроков лечения, которые не позволяют в достаточной мере стабилизировать симптоматику и приводят к повторным госпитализациям [34]. Кроме того, отмечается рост обращений в экстренную психиатрическую службу по поводу «острых состояний»: в частности, с 1992 по 2003 гг. их число увеличилось с 1,4 млн. до 2,5 млн. Следует также обратить внимание на произошедшее впервые за несколько десятилетий существенное увеличение (на 21%) количества поступлений в психиатрические больницы в 2002–2005 гг. [19], которое объясняется, главным образом, неадекватным функционированием амбулаторной психиатрической службы.

Необходимо отметить, что процесс деинституционализации в США, как уже отмечалось, стартовал после принятия Акта об общественных центрах психического здоровья (ОЦПЗ). Их аналоги существовали и до этого: в частности, в 1954 году в США насчитывалось 1 234 амбулаторных психиатрических клиник [17]. Однако решение данного вопроса на законодательном уровне позволило открыть широкое финансирование для их создания и развития. В задачи ОЦПЗ кроме осуществления амбулаторной помощи входило обеспечение частичной госпитализации (дневные стационары), оказание неотложной помощи, консультации и психообразование для населения прикрепленной территории (75 тыс. – 200 тыс. чел.). Вместе с тем, парадоксальным образом, не было налажено взаимодействие между психиатрическими больницами и ОЦПЗ, которым не было вменено в обязанность наблюдение за выписанными пациентами (ОЦПЗ предпочитали обслуживать «новых» больных), оказавшимися в данной ситуации без надлежащей помощи, что способствовало высокому уровню повторных госпитализаций и другим негативным последствиям деинституционализации. Так, в 1985 году среди выписанных больных 29% были повторно госпитализированы и только 6% получали регулярную помощь в ОЦПЗ (большинство пациентов не посещали ОЦПЗ на протяжении 5 и более лет, что указывает на потерю контактов с психиатрической службой) [6].

Фактически, в условиях недостаточного развития амбулаторной психиатрической службы вместо деинституционализации в США произошла трансинституционализация – перевод пациентов из одних «институтов» в другие. Согласно отчетным данным (2011 г.), в 2008–2009 гг. среди 10,4 млн. человек с тяжелыми психическими расстройствами 401,3 тысяч человек (3,9%) проживали в различных учреждениях социального обслуживания; 459,5 тысяч человек (4,4%) в местах лишения свободы; 623,5 тысяч человек (6%) были бездомными; 189 тысяч человек (1,8%) находились в психиатрических больницах (табл. 1) [5]. Таким образом, хотя популяция госпитализированных больных сократилась почти в 3 раза (с 539 тыс. чел. до 189 тыс. чел.), их число в различных «институтах» вне психиатрических больниц (социальных учреждениях, местах лишения свободы) составило 860,5 тысяч человек, то есть вместе с госпитализированными пациентами превысило 1 млн. человек, что почти в 2

Таблица 1

**Трансинституционализация психически больных в США (2008–2009 гг.; модифицировано из [5])**

| Место нахождения пациентов    | Число больных    |                                                       |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|
|                               | Абс. (тыс. чел.) | % от общего числа психически больных (10,4 млн. чел.) |
| Социальные учреждения (всего) | 401,3            | 3,9                                                   |
| в том числе                   |                  |                                                       |
| дома сестринского ухода       | 217,5            | 2,1                                                   |
| резиденциальные учреждения    | 183,8            | 1,8                                                   |
| Места лишения свободы         | 459,5            | 4,4                                                   |
| Бездомные                     | 623,5            | 6,0                                                   |
| Психиатрические больницы      | 189,0            | 1,8                                                   |
| Всего                         | 1673,3           | 16,1                                                  |

раза больше контингента «старых» психиатрических больниц в период их «расцвета» (если учитывать бездомных, в том числе проживающих в приютах, указанное увеличение еще больше – в 3 раза).

Описанные явления проявились практически сразу же после интенсификации процессов деинституционализации. Согласно государственным отчетным данным, в США в период с 1984 по 1988 гг. число психически больных, находившихся в приютах для бездомных, выросло с 19% до 34% от всех резидентов данных учреждений [17]. В 2005 году из 1,5 млн. человек, находившихся в домах сестринского ухода, 9%–20% (в среднем 14,5% или 217,5 тыс. чел.) страдали тяжелыми психическими расстройствами, причем их число неуклонно увеличивалось среди вновь поступающих лиц [5]. От ¼ до ½ бездомных имели психиатрический диагноз.

В 2000 году 16–24% заключенных (310–465 тыс. чел.) составляли лица с тяжелыми психическими расстройствами (расчетное количество в 2010 г. – 378 тыс. чел.), причем рядом авторов прямо указывается на непосредственную связь между сокращением психиатрических коек с невозможностью своевременно поступить в стационар при недостаточности амбулаторного лечения и ростом психически больных в тюрьмах [14, 15]. Особенно отчетливо это проявляется в частном коммерческом психиатрическом секторе, увеличение числа коек в котором связано с ростом заключенных, имеющих психиатрические проблемы [40]. Эти клиники крайне неохотно берут таких пациентов и быстро их выписывают.

Динамика правонарушений среди психически больных демонстрирует отчетливый рост в период наиболее интенсивных мероприятий по их выписке: если в 1947 году только 15% психически больных, ранее лечившихся в психиатрическом стационаре, имели, как минимум, один привод в полицию, то в 1968 году их количество увеличилось до 32%, а в 1975 году – до 40% [11]. В 2004 году 35% пациентов психиатрических стационаров находились там по решению суда, причем в некоторых больницах их количество постоянно росло и в части случаев превышало 50%, а в отдельных штатах (Калифорния)

достигало 90%, оставляя на «гражданскую» психиатрию лишь 1,5 койки на 100 тысяч населения [5].

Еще одним отрицательным последствием проведенной в США деинституционализации является рост суицидов среди психически больных [39]. В частности, расчетные данные показывают, что сокращение 1 психиатрической койки в государственном секторе приводит к увеличению уровня суицидов на 0,025 на 100 тысяч населения в год, то есть 45 дополнительных суицидов в год в масштабах всей страны (при этом рост коек в частных психиатрических клиниках не компенсирует эти последствия). Однако развитие внебольничного сектора психиатрической помощи нивелирует эффект сокращения коечного фонда.

В Канаде процессы деинституционализации стали развиваться вскоре после американских, однако происходили не во всех провинциях одновременно. Так называемая ранняя деинституционализация осуществлялась в Британской Колумбии, Альберте, Саскачеване, Онтарио и Новой Шотландии; «поздняя» деинституционализация началась в 90-е годы XX века в Манитобе, Квебеке, Нью-Брансуике, Островах Принца Эдуарда и Ньюфаунленде. В результате, начиная с 1994/1995 гг. среднее количество дней, проведенных пациентами в психиатрических больницах, снизилось с 418 на 1 000 человек населения<sup>2</sup> до 215 (1998/1999 гг.) и, далее, до 99 на 1 000 человек населения (2002/2003 гг.) [33]. Соответственно, в этот период в провинциях, в которых процессы деинституционализации наиболее интенсивно происходили в 70–80 годы, данное снижение было менее интенсивным (в некоторых из них, например, в Альберте, удельное число койко-дней в последние годы даже немного увеличилось), а провинции второго этапа деинституционализации уменьшали число коек значительно активнее (табл. 2). В целом, число

<sup>2</sup> Данный коэффициент, не являющийся широко употребляемым в статистических отчетах и интегрирующий в одном показателе количество госпитальных коек и длительность лечения пациентов, важен для расчета затрат на организацию стационарной службы, позволяя быстро рассчитать количество необходимых ресурсов, исходя из населения обслуживаемой территории.

Таблица 2

**Деинституционализация в психиатрических больницах Канады (модифицировано из [33])**

| Провинция                    | Среднее количество дней стационарного лечения на 1000 человек населения |               |               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
|                              | 1994/1995 гг.                                                           | 1998/1999 гг. | 2002/2003 гг. |
| Британская Колумбия*         | 109,4                                                                   | 77,3          | 87,5          |
| Альберта*                    | 166,9                                                                   | 102,3         | 115,4         |
| Саскачеван*                  | 133,3                                                                   | 85,3          | 46,1          |
| Онтарио*                     | 144,8                                                                   | 110,2         | 93,0          |
| Новая Шотландия*             | 108,9                                                                   | 42,7          | 37,6          |
| Манитоба                     | 1109,1                                                                  | 227,3         | 128,5         |
| Квебек                       | 597,4                                                                   | 316,5         | 171,1         |
| Нью-Брансуик                 | 440,5                                                                   | 237,6         | 83,1          |
| Острова Принца Эдуарда       | 601,0                                                                   | 76,4          | 35,1          |
| Ньюфаунленд                  | 767,0                                                                   | 185,5         | 189,1         |
| Средний показатель по стране | 417,8                                                                   | 214,9         | 98,7          |

Примечание: \* – ранняя деинституционализация.

психиатрических коек в Канаде к 2013 году составило 31 на 100 тысяч населения [37].

Следует отметить, что процессы сокращения числа психиатрических коек происходили не только в собственно психиатрических стационарах, но и в психиатрических отделениях общесоматических больниц (за исключением Квебека, табл. 3): среднее количество дней лечения снизилось со 176 на 1 000 человек населения (1994/1995 гг.) до 127 (1998/1999 гг.) и, далее, до 118 на 1 000 человек населения (2002/2003 гг.) [33]. Обращает на себя внимание, что объем психиатрической помощи в общесоматических стационарах, в конечном итоге, превысил таковой в психиатрических больницах (соответственно 118 и 99 на 100 тыс. человек населения – превышение составляет 20%), причем этот перевес наблюдался в большинстве провинций.

Чрезвычайно важным является происходившее перераспределение ресурсов из стационарного сектора во внебольничный с развитием так называемой общественно ориентированной службы психического здоровья, опирающейся как на активно поддерживаемые в период деинституционализации многочисленные амбулаторные психиатрические программы (в т.ч. развитие бригад интенсивного лечения в сообществе), так и на другие ресурсы сообщества (социальные службы, службы трудоустройства, защищенного жилья, благотворительные программы и пр.). Однако, согласно специально проведенным исследованиям, доступ к профессиональной психиатрической помощи, несмотря на очевидный рост (29,5% в 1994/1995 гг.; 38,7% в 1998/1999 гг.; 76,2% в 2002/2003 гг.) остается недостаточным [33], особенно с учетом нередко непродолжительности такой помощи и зачастую невозможности получить ее непосредственно в момент обращения (существуют «листы ожидания»).

В государствах **Европы** процесс деинституционализации имеет различную длительность, находясь на различных стадиях развития и интенсивности осуществления. В связи с этим представляется инте-

ресным сравнительный анализ проводимых реформ в различных странах (в исследование включены 30 стран: Австрия, Бельгия, Болгария, Великобритания, Венгрия, Германия, Греция, Дания, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Кипр, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, Турция, Финляндия, Франция, Чешская Республика, Швеция, Эстония) [28].

Результаты анализа показали, что полностью закрыты «старые» специализированные психиатрические больницы (существуют только психиатрические койки в больницах общего типа) в 2 странах: Исландии и Италии. В Дании закрытие больниц не происходило; в 20 странах этот процесс находится на начальной стадии и в 7 – имеет достаточную степень развития (при этом остается не вполне ясным, являются ли сохраняющиеся психиатрические стационары «старыми» больницами или вновь организованными современными специализированными клиниками).

Возможность оказания помощи психически больным в общесоматической сети имеется во всех странах, в том числе в 23 (77%) из них – как для больных с невротическими, так и психотическими расстройствами, а в четырех – только для пациентов невротического уровня (по остальным 3 государствам контингент больных не уточняется).

Широкая доступность резиденциального/поддерживаемого жилья отмечается в 19 странах (63%), подобная возможность ограничена в 5 и полностью отсутствует в 6 государствах (Дания, Франция, Литва, Норвегия, Швеция и Турция). Четкое определение финансовых ресурсов для психиатрической службы присутствует в 22 странах (70%). Распределение по количеству специалистов, оказывающих психиатрическую помощь (психиатры, клинические психологи, медицинские сестры, социальные работники) выявило недостаток персонала в большинстве (63%) стран: этот показатель составлял менее 135 на 100 тысяч населения (среднее значение по всем странам – 44).

Таблица 3

**Деинституционализация в психиатрических отделениях общесоматических больниц Канады (модифицировано из [33])**

| Провинция                    | Среднее количество дней стационарного лечения на 1 000 человек населения |               |               |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
|                              | 1994/1995 гг.                                                            | 1998/1999 гг. | 2002/2003 гг. |
| Британская Колумбия          | 326,5                                                                    | 320,0         | 91,4          |
| Альберта                     | 159,5                                                                    | 92,8          | 89,4          |
| Саскачеван                   | 142,1                                                                    | 78,2          | 79,3          |
| Онтарио                      | 117,2                                                                    | 60,9          | 58,6          |
| Новая Шотландия              | 91,2                                                                     | 96,7          | 70,4          |
| Манитоба                     | 166,4                                                                    | 155,6         | 141,6         |
| Квебек                       | 329,0                                                                    | 126,8         | 317,1         |
| Нью-Брансуик                 | 169,0                                                                    | 137,3         | 122,2         |
| Острова Принца Эдуарда       | 166,2                                                                    | 116,2         | 126,6         |
| Ньюфаундленд                 | 94,3                                                                     | 86,6          | 85,1          |
| Средний показатель по стране | 176,1                                                                    | 127,1         | 118,2         |

Таблица 4

**Число психиатрических коек в различных странах Европы (Eurostat, 2015; цит. по [3, 31])**

| Страна             | Число психиатрических коек на 100 тыс. населения (2011 г.) | Уровень уменьшения числа психиатрических коек за период 1993–2011 гг. |
|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Бельгия            | 175                                                        | –                                                                     |
| Мальта             | 143                                                        | –19,4%                                                                |
| Нидерланды         | 139 (2009 г.)                                              | –21,6%                                                                |
| Латвия             | 129                                                        | –50,4%                                                                |
| Германия           | 121                                                        | –12,6%                                                                |
| Литва              | 111                                                        | –32,6%                                                                |
| Хорватия           | 105                                                        | –2,0%                                                                 |
| Чешская Республика | 101                                                        | –                                                                     |
| Франция            | 89                                                         | –49,5%                                                                |
| Люксембург         | 85 (2010 г.)                                               | –                                                                     |
| Греция             | 80 (2009 г.)                                               | –27,5%                                                                |
| Австрия            | 78                                                         | – 34,2%                                                               |
| Румыния            | 78                                                         | –18,4%                                                                |
| Словакия           | 77                                                         | –15,1%                                                                |
| Финляндия          | 71                                                         | –50,6%                                                                |
| Словения           | 66                                                         | –18,9%                                                                |
| Ирландия           | 66                                                         | –75,2%                                                                |
| Польша             | 63                                                         | –11,8%                                                                |
| Болгария           | 63                                                         | –31,9%                                                                |
| Дания              | 57 (2010 г.)                                               | –40,2%                                                                |
| Португалия         | 55                                                         | –37,7%                                                                |
| Эстония            | 54                                                         | –71,2%                                                                |
| Великобритания     | 53                                                         | –43,6%                                                                |
| Швеция             | 47                                                         | –72,4%                                                                |
| Испания            | 38                                                         | –46,9%                                                                |
| Венгрия            | 33                                                         | –                                                                     |
| Кипр               | 21                                                         | –85,2%                                                                |
| Италия             | 10                                                         | –88,2%                                                                |

В целом, согласно указанным критериям, наиболее развитой в плане продвижения процессов деинституционализации является Великобритания, следом идут Финляндия, Германия, Нидерланды и Исландия; на последнем месте с большим отставанием стоит Турция, низкие показатели отмечаются в Польше, Испании, Литве и Болгарии [28]. При этом, однако, следует отметить, что данная оценка не учитывает такой важный критерий, как доступность и объем внебольничной психиатрической помощи, что значительно снижает информативность полученных результатов.

В период с 2000 по 2011 гг. число психиатрических коек в 28 странах Евросоюза снизилось с 97,3 до 58,2 на 100 тысяч населения [Eurostat, 2015; цит. по 31]. При этом сокращение было весьма неравномерным [3]: от 2% в Хорватии до 88,2% в Италии (табл. 4). Различия по количеству оставшихся коек в отдельных странах весьма значительны, достигая в крайних точках 17,5 раз (10 на 100 тыс. нас. в Италии и 175 – в Бельгии).

Таблица 5

**Уровень госпитализаций в различных странах Европы (база данных ВОЗ, 2015; цит. по [31])**

| Страна             | Число психиатрических госпитализаций больных шизофренией на 1000 чел. населения |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Дания              | 0,02                                                                            |
| Великобритания     | 0,29                                                                            |
| Мальта             | 0,30                                                                            |
| Чешская Республика | 0,63                                                                            |
| Словения           | 0,73                                                                            |
| Словакия           | 0,80                                                                            |
| Люксембург         | 0,84                                                                            |
| Польша             | 1,20                                                                            |
| Хорватия           | 1,47                                                                            |
| Финляндия          | 1,48                                                                            |
| Румыния            | 1,53                                                                            |
| Литва              | 1,72                                                                            |
| Латвия             | 3,12                                                                            |

Таблица 6

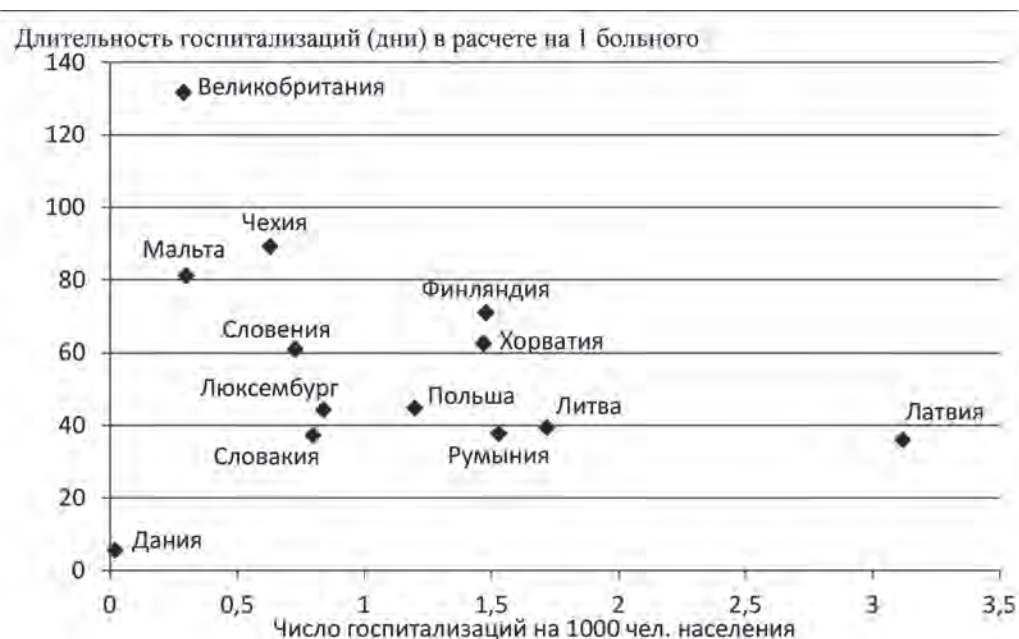
**Длительность госпитализаций больных шизофренией в различных странах Европы (база данных ВОЗ, 2015; цит. по [31])**

| Страна             | Длительность госпитализаций (дни) в расчете на 1 больного шизофренией |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Дания              | 5,5                                                                   |
| Латвия             | 36,0                                                                  |
| Словакия           | 37,3                                                                  |
| Румыния            | 37,8                                                                  |
| Литва              | 39,4                                                                  |
| Люксембург         | 44,4                                                                  |
| Польша             | 44,8                                                                  |
| Словения           | 61,0                                                                  |
| Хорватия           | 62,5                                                                  |
| Финляндия          | 70,9                                                                  |
| Мальта             | 81,2                                                                  |
| Чешская Республика | 89,2                                                                  |
| Великобритания     | 131,7                                                                 |

Некоторые страны (Бельгия, Мальта, Нидерланды) по-прежнему опираются на стационарную помощь. Более того, в ряде из них (Хорватия, Германия, Латвия, Литва) отмечается обратная тенденция с увеличением числа психиатрических коек. В других – чрезмерное сокращение стационарного звена вызывает озабоченность: в частности, высказывается мнение о кризисе психиатрической службы Англии вследствие перегруженности психиатрической койки. При этом сохраняется огромный разброс по территориям: в Лондоне количество коек в 10 раз больше, чем на юго-востоке страны [31].

Уровень госпитализаций (в частности, больных шизофренией) также обнаруживает существенные колебания: от практически нулевого значения в Дании до многократного превышения данного показателя в Латвии по сравнению с другими странами (табл. 5).

Длительность пребывания больных в стационаре также значительно различается (табл. 6), причем



Соотношение числа и длительности госпитализаций больных шизофренией в странах Европы [31]

данный показатель далеко не всегда соответствует числу поступлений в стационары (рисунок): например, в Великобритании низкое удельное количество госпитализаций больных шизофренией контрастирует с довольно высокой относительной длительностью их госпитализаций; обратное соотношение наблюдается в Латвии [31].

Как видно, соблюдение формальных критериев принципов деинституционализации не всегда соответствует качественным показателям оказания помощи. Так, формальный лидер по показателям деинституционализации в Европе – Великобритания (см. выше) обнаруживает чрезвычайно высокий уровень длительности госпитализаций (131,7 дней) при одном из самых низких их удельном количестве – 0,29 на 1 000 человек населения (рисунок). В то же время, Латвия, также входящая в число формальных лидеров по продвижению процессов деинституционализации, обнаруживает обратные тенденции, занимая «ведущее» положение по числу госпитализаций (3,12 на 1 000 чел. нас.), но имея относительно низкую их длительность в расчете на 1 больного (36 дней). Указанные особенности требуют конкретного рассмотрения деталей осуществляемых реформ в каждой из стран.

В **Англии** общее число стационарных психиатрических коек, относящихся к национальной службе здравоохранения<sup>3</sup>, в 1988 году составляло 63 012

<sup>3</sup> Существует также относительно небольшой, но играющий существенную роль, сектор частной психиатрии, 50% коечного фонда которого используется, чтобы снизить нагрузку на государственные стационарные психиатрические учреждения; другая половина оказывает психиатрическую помощь лицам, имеющим страховку [21].

(166,1 на 100 тыс. нас.) [13]. Анализ динамики их снижения за период до 1997 года выявил уменьшение количества коек, профилированных для длительной госпитализации, при незначительном снижении числа краткосрочных коек и росте количества коек в судебно-психиатрических отделениях [36].

Тенденция к уменьшению стационарных психиатрических коек в Англии сохранялась и последующие годы: с 1998 года по 2012 год их число уменьшилось на 39% (с 37 000 до 22 268) [10], то есть по сравнению с 1988 годом в абсолютных цифрах сокращение составило 65%, в расчете на 100 тысяч населения – 68%. В 2012 году коечная обеспеченность в Великобритании составляла 53 (колебания по различным регионам – от 30,8 до 85,6) на 100 тысяч населения.

Статистически значимое снижение поступления касалось больных шизофренией, биполярным расстройством, депрессией, обсессивно-компульсивным расстройством и деменцией. В то же время наблюдался рост поступлений больных с посттравматическим стрессовым расстройством, расстройством пищевого поведения и алкоголизмом. Снизилась длительность стационарного лечения (за исключением шизофрении). Кроме того, за указанный период увеличился уровень недобровольных поступлений. Так, в течение 20 лет (1988–2008 гг.) число недобровольных госпитализаций выросло с 40,2 до 65,7 в год на 100 тысяч населения [13]. В среднем, в Англии и Уэльсе около 30% психиатрических госпитализаций являются недобровольными, достигая 57% во внутренних районах Лондона [21].

Указывается, что до 30% больных, получающих краткосрочное лечение, не могут быть своевременно выписаны вследствие проблем с жильем и 19% – из-за

отсутствия адекватной семейной поддержки; 33% пациентов, получающих длительное лечение, блокируют психиатрические койки вследствие жилищных проблем и 41% – из-за недостатка реабилитационных учреждений [21]. 27% больных госпитализируются повторно в течение 5-летнего периода; из них для 9% пациентов длительность госпитализации составляет не менее 1 года.

Другой страной, в которой, согласно проведенному анализу, были соблюдены формальные критерии осуществления процесса деинституционализации, была **Финляндия**. Максимальное количество психиатрических коек в стране отмечалось в 1975 году – 420 на 100 тысяч населения [26]. В 2000 году их число сократилось в 5,5 раз – до 76 на 100 тысяч населения. Параллельно укреплялись ресурсы во внебольничной психиатрической службе: в 1982–1992 гг. увеличение составило 84% и число специалистов, работающих в этой сфере, достигло 51 на 100 тысяч населения. Психиатрия стала второй по популярности профессией среди молодых врачей.

Согласно закону о психиатрической помощи (1991 г.), ее приоритетом являлось внебольничное обслуживание [26]. Подчеркивалась необходимость оказания помощи на интегративной основе в тесном сотрудничестве различных служб и налаживание системы супервизии. Указывалось на важность возможности получения больными поддерживаемого жилья в сообществе и обеспечения условий жизни, препятствующих повторным госпитализациям. Специальное внимание уделялось недобровольным формам помощи.

Несмотря на заявленные цели, в этот период отмечался некоторый «откат» назад по количеству привлеченных во внебольничную службу ресурсов при дальнейшем небольшом снижении числа психиатрических коек (71 на 100 тыс. нас. в 2011 г.). Соотношение количества госпитализированных пациентов к числу психиатрических коек с 80-х годов выросло в 3,5 раза (около 6 в 2005 г.) [30]. При этом отмечается, что, несмотря на сокращение числа психиатрических коек, количество пациентов, получающих стационарное психиатрическое лечение, не изменилось; сократилась лишь длительность госпитализаций [26]. Соответственно, увеличилась нагрузка на стационарную и амбулаторную службу. Так, число амбулаторных визитов в 1990–1998 гг. возросло на 110%, достигнув 1,6 млн. (число визитов к частным психиатрам увеличилось на 31%).

Параллельно (90-е гг.) произошла административная децентрализация психиатрической службы, когда она стала относиться к местным органам здравоохранения с соответствующей финансовой ответственностью, различающейся в отдельных районах [26]. В 2010 году амбулаторная психиатрическая помощь в половине районов обеспечивалась местными медицинскими учреждениями в рамках первичного медицинского обслуживания. При этом,

только 21% психиатров работало в амбулаторной службе для взрослых пациентов в возрасте до 65 лет (47% – в стационарной). Отмечался высокий уровень (не менее 1/3) незанятых ставок. Сократилось количество молодых врачей, специализирующихся в области психиатрии.

В **Нидерландах** максимально количество психиатрических коек (28 тыс.) отмечалось в 1955 году [27]. К 1990 году их число сократилось до 22 800, оставаясь стабильным до 1996 года. Однако к 2003 году было сокращено еще 2 200 (10%) коек. Таким образом, в этот период их число составляло 125 на 100 тысяч населения, но в 2009 году увеличилось до 139 на 100 тысяч населения. Следует обратить внимание, что уменьшение коечного фонда осуществлялось преимущественно за счет пациентов с длительными сроками госпитализации (более 5 лет) путем их перевода в учреждения для оказания помощи пожилым больным и лицам с инвалидностью.

Процесс уменьшения числа психиатрических коек в Нидерландах был тесно переплетен с развитием региональных институтов амбулаторной психиатрической помощи. Так, в 1993 году каждая из функционирующих на региональном уровне общепсихиатрических больниц тесно взаимодействовала, как минимум, с одним региональным амбулаторным психиатрическим учреждением и, кроме того, с региональными учреждениями, обеспечивающими поддерживаемое проживание [27]. Декларировался приоритет внебольничной психиатрической помощи и, по возможности, ее приближение к месту жительства пациента.

В период между 1988 и 2000 гг. в Нидерландах был организован 31 региональный центр психиатрической помощи с обслуживаемой территорией от 80 тысяч до 400 тысяч жителей (в среднем 170 тыс.). Количество коек в них варьировало от 14 до 117 (в среднем 43,8), число поступлений 85–473 (в среднем 234). 47% этих учреждений имели мобильные бригады и оказывали 24-часовую помощь и 3/4 – помощь на дому.

Основными концептуальными посылами были «дегоспитализация», децентрализация, индивидуализированный подход и осуществление реабилитационных мероприятий [27]. На практике эта концепция воплотилась в виде оказания помощи в учреждениях, осуществляющих широкий спектр экстрамуральных программ, в том числе оказание помощи на дому и поддерживаемое самостоятельное проживание. Предполагалось, что значительная часть краткосрочных госпитализаций будет замещена помощью в региональных центрах психического здоровья, причем половина расходов на обеспечение стационарного лечения будет переведена на оказание помощи в дневных стационарах и на дому, что улучшит ее доступность, преемственность и увеличит внимание к реабилитации хронически больных. Таким образом, койки перестают быть

основой лечения, за счет «разделения» проживания и собственно оказания психиатрической помощи.

Еще одним важным аспектом новой организационной парадигмы являлось вовлечение в оказание помощи врачей общей практики и полипрофессиональные связи с больницами, домами сестринского ухода и учреждениями для инвалидов по психическому заболеванию [27].

Другим государством с сохраняющимся большим количеством психиатрических коек является **Бельгия** (175 на 100 тыс. нас. в 2011 г.), которая находится только в начале пути реформ. Проект реформирования психиатрической службы в этой стране предполагает 5 основополагающих принципов: 1) деинституционализация (приоритет оказания помощи во внебольничных условиях со стремлением, по возможности, не использовать госпитального лечения); 2) «инклюзия» (социальная реабилитация и социально-личностное восстановление пользователей психиатрической помощи); 3) «де-категоризация» (использование всех ресурсов сообщества, имеющихся в распоряжении других служб, которые могли бы быть полезными пациентам); 4) интенсификация стационарного лечения (сокращение длительности стационарного лечения при сохранении неотложной помощи) и 5) «консолидация» (сбережение материальных ресурсов для осуществления современной общественно-ориентированной помощи) [24]. Указывается, что помощь пациентам должна осуществляться на основе «индивидуального ведения случая» (так называемый кейс менеджмент) с использованием мобильных и реабилитационных бригад, а также резиденциальных отделений с интенсивной помощью. При этом подчеркивается важность создания «сети», интеграции взаимодействующих служб, оказывающих помощь психически больным. Объединение этих двух направлений (деинституционализации с диверсификацией форм помощи и интеграции) является ключевым аспектом реформы психиатрической службы в Бельгии.

Большое количество психиатрических коек сохраняется и в **Германии** (121 на 100 тыс. нас.) [31]. Деинституционализация в этой стране пошла по пути не столько закрытия психиатрических больниц (закрыты были лишь отдельные из них), сколько реструктуриализации, сокращения размеров, ориентации на оказании «острой» помощи на региональном уровне и развития психиатрических отделений в общесоматических больницах, а также многочисленных внебольничных форм помощи [9].

В 1991 году количество психиатрических коек в объединенной Германии составляло 80 275 (104 на 100 тыс. нас.) [29]. В 2003 году число собственно психиатрических коек для взрослых сократилось на 1/3 – до 54 088 (65,5 на 100 тыс. нас.); из них 60% (32 324 койки или 39,1 на 100 тыс. нас.) оставались в 190 психиатрических больницах, а 40% (21 764

койки или 26,3 на 100 тыс. нас.) относились к 215 психиатрическим отделениям общесоматических больниц. Следует отметить, что в этот же период стационарную психиатрическую помощь оказывали также и другие структуры: имелось 7 299 судебно-психиатрических коек (8,1 на 100 тыс. нас.), для помощи детям и подросткам было выделено 4 669 коек, психосоматические койки составляли 3183 (4,6 на 100 тыс. нас.). Таким образом, хотя с конца 60-х годов XX века число коек в психиатрических больницах Германии уменьшилось на 50% [1], с учетом всех видов стационарной помощи сокращение коек, в целом, оказалось относительно небольшим: с 1993 по 2011 гг. – 12,6% [3].

В дневных и/или ночных стационарах для взрослых было выделено 8 539 мест (10,3 на 100 тыс. нас.) [29]. Существовало 523 департамента для оказания амбулаторной помощи взрослым пациентам и 80 для детей и подростков, а также 586 структур, осуществляющих социально-психиатрическую помощь в амбулаторных условиях. В 42 реабилитационных центрах имелось 827 мест (1 на 100 тыс. нас.) для проведения лечебно-реабилитационных мероприятий; 236 лечебно-трудовых мастерских предоставляли 23 836 мест (28,8 на 100 тыс. нас.); имелось 15 тысяч мест в психосоматических реабилитационных центрах (32,6 на 100 тыс. нас.). Защищенное жильё предоставлялось для 63 427 пациентов (77,1 на 100 тыс. нас.). Вместе с тем, указывается на недостаток диверсифицированных резиденциальных и реабилитационных форм помощи [1].

Наряду с сокращением длительности пребывания в стационаре отмечается рост числа госпитализаций [29]. Так, в 1991 году средняя продолжительность стационарного психиатрического лечения в Германии составляла 126,3 дня, в 1992 году – 105,9; в 1993 году – 79,4; в 1994 году – 69,3, а в 2003 – уже 45,2 дня. За этот же период уровень госпитализаций вырос на 71,5% (с 494 до 847 на 100 тыс. нас.). Процент недобровольных госпитализаций, однако, несколько снизился: с 15,8% до 14,0%.

Число психиатрических коек во **Франции**, согласно отчетным данным (2011 г.), составляет 89 на 100 тысяч населения, причем их число сократилось вдвое за последние 2 десятилетия. Большинство из них относятся к государственному сектору (60 на 100 тыс. нас.), сокращение которого было еще больше – 60% [18]. Считается, что госпитализируются в течение года примерно 15% больных, причем 18% от этого количества – недобровольно. Около ¼ всех госпитализаций осуществляется в частные психиатрические клиники (возмещение затрат на лечение в частном секторе различается, «теоретически» достигая 70%). Число практикующих психиатров составляет 20 на 100 тысяч населения (из них 11 работает в государственных учреждениях).

Еще ниже количество психиатрических коек в **Дании**: в 2010 их число составляло 57 на 100 тысяч

населения, снизившись по сравнению с 1993 году на 40,2% (Eurostat, 2015; цит. по [31] и [3]). По другим данным [2], количество коек для взрослых составляет 68 на 100 тысяч населения (колебания по различным регионам страны составляют от 47 до 100), сократившись с середины 70-х годов XX века в 3 раза (в этот период было около 200 коек на 100 тыс. нас.). При этом количество поступлений не изменилось, но значительно снизилась длительность госпитализаций (на 35% к 2000 г.) и чрезвычайно высокой оставалась повторность поступлений: до 20% в течение месяца после выписки (2010 г.). Параллельно выросло количество коек для принудительного лечения.

Амбулаторная психиатрическая помощь при «малых» психических расстройствах в Дании осуществляется преимущественно врачами общей практики. Кроме того, в стране с населением 5,5 млн человек в амбулаторных условиях работают 150 практикующих психиатров (при первом обращении к психиатру пациент в 85% случаев должен ждать приема свыше 3 мес., а в 45% случаев – свыше 6 мес.). «Вторичная» специализированная психиатрическая помощь оказывается в психиатрических больницах и амбулаторных учреждениях, к которым относятся общественные центры психического здоровья и ряд специализированных клиник: клиники, оказывающие помощь пациентам с впервые возникшими психотическими состояниями, психотерапевтические клиники, центры, специализирующиеся на лечении обсессивно-компульсивного расстройства, аффективных расстройств и расстройств тревожного спектра, а также интенсивного амбулаторного обслуживания психотических пациентов с низким комплаенсом и судебно-психиатрических больных. Их количество остается крайне недостаточным: так, лист ожидания для больных с первым психотическим эпизодом в ряде районов составляет 1 год. Следует, правда отметить, что в настоящее время существует «политическая гарантия лечения»: если пациент направлен в амбулаторную службу «вторичного сектора», помощь должна быть оказана в течение 2 месяцев (если это невозможно, пациент направляется в частный сектор, «пропускная способность» которого также ограничена). Общее количество психиатров составляет 13 на 100 тысяч населения.

Еще 55 лет назад (в 1961 г.) количество психиатрических коек в **Ирландии** было чрезвычайно велико – 730 на 100 тысяч населения: практически каждый семидесятый житель страны в возрасте старше 24 лет находился в больнице; 40% всех стационарных коек были заняты психически больными [37]. Однако в дальнейшем число психиатрических коек значительно сократилось, составляя в 2001 году 136 на 100 тысяч населения, а в 2013 году – 52 на 100 тысяч населения, то есть за 50 лет почти в 15 раз (этот показатель примерно соответствует таковому в Северной Ирландии (46) и Уэльсе (52), но ниже, чем в Шотландии – 80 на 100 тыс. нас.).

Перепись психически больных, находившихся в психиатрических больницах на 31 марта 1963 года, выявила 19 801 пациента; уровень госпитализации был в 2,5 раза выше, чем в Англии и Уэльсе [37]. Через 8 лет, в 1973 году количество больных, находившихся психиатрических стационарах составляло 16 661, в 1981 году – 13 984, в 1991 году – 8 207, в 2001 году – 4 321 и в 2013 году – 2 401 (сокращение по сравнению с 1963 г. на 88%).

Из всех стационарных психиатрических коек 574 (24%) относились к частным учреждениям, 1827 – к государственным, в том числе 718 размещались в «острых» отделениях общесоматических больниц (в 2013 г. существовало 21 такое отделение, в которое осуществлялось 73% всех поступлений в государственные стационары; 20% госпитализировались недобровольно), а 850 – в психиатрических больницах и отделениях длительного пребывания (что соответствует числу больных с многолетним пребыванием в стационаре – см. ниже), причем 12% лечились недобровольно.

Параллельно сокращалось число пациентов с длительным, практически многолетним пребыванием в стационаре («жителей» больниц). Согласно проведенной переписи больных, в 1971 году их число с длительностью пребывания в психиатрическом стационаре более 2 лет составляло 71%, в том числе свыше 5 лет – 58% [37]. В 2001 году количество пациентов с длительностью лечения в стационаре от 1 до 5 лет регистрировалось на уровне 18%, а свыше 5 лет – 36% (всего 54%); в 2013 году – 15% и 22% соответственно (всего 37%), причем 6% больных находилось в стационаре более 25 лет. Таким образом, число больных с многолетним пребыванием в стационаре за 50 лет сократилось почти вдвое, оставаясь, однако, все еще на очень высоком уровне. Число больных с короткими сроками лечения (менее 1 месяца) с 1971 года по 2013 год выросло с 8% до 32%.

Следует отметить имеющийся в Ирландии высокий уровень обеспеченности местами в дневных стационарах [20]: уже в 1981 году их число составляло 34 на 100 тысяч населения (планировалось создать 128 мест в дневных стационарах и дневных программах помощи психически больным на 100 тыс. нас., однако данные о том, достигнут ли этот чрезвычайно высокий показатель, в доступной литературе отсутствуют).

Целью реформы психиатрической службы 1980–1990-х гг. в **Испании** было смещение акцента помощи со стационарных во внебольничные условия, сопровождающееся уменьшением числа психиатрических коек и длительности госпитализаций психически больных [22]. В результате по коечной обеспеченности страна занимает одну из самых низких позиций в Европе: 38 на 100 тысяч населения (2011 г., снижение с 1993 г. составило почти 50%). При этом отмечается рост числа госпитализаций: так, если в

1980 году количество стационаров больных с диагнозом шизофрении составляло 371 на 100 тысяч населения, то к 2004 году увеличилось в 1,6 раза – до 589 на 100 тысяч населения [32]. Изменилась и структура оснований для направления в больницу: число плановых госпитализаций больных шизофренией несколько уменьшилось (с 224 до 171 на 100 тыс. нас., т.е. на 23%), а экстренных резко возросло (с 147 до 417 на 100 тыс. нас., т.е. на 280%), составляя 71% всех госпитализаций. Средняя длительность госпитализаций снизилась в 4,2 раза (со 148 до 35 дней). В 2000–2004 гг. для 73% стационарных больных шизофренией длительность однократного пребывания в больнице составляла менее 30 дней; 20% лечились от 1 до 3 месяцев, 6% – от 3 до 12 месяцев и 1% – свыше 12 месяцев (после 1999 г. пациентов с длительностью стационарного лечения свыше 5 лет не было).

Сходные данные отмечаются и в **Швейцарии** [16]. Так, за период с 1991 года по 2004 год в кантоне Цюрих регистрировался рост общего числа психиатрических госпитализаций в 2,5 раза (с 3 900 до 9 636 в год); для психозов – в 2 раза (с 679 до 1 362 в год). При этом средняя длительность госпитализаций уменьшилась с 45 дней (1977 г.) до 17 дней (2004 г.); для больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с 48 до 23 дней. Одновременно развивалась амбулаторная психиатрическая помощь: количество учреждений, оказывающих такую помощь увеличилось с 4 до 10, параллельно практически удвоилось количество психиатров. Однако это мало сказалось на помощи больным шизофренией: с 1995 года по 2004 год относительное число амбулаторных обращений больных шизофренией снизилось с 19,2% до 14,8%.

Наиболее радикальное сокращение числа психиатрических коек произошло в **Италии**. Максимальное количество пациентов в психиатрических больницах страны находилось в 1963 году – 91 868 человек (161 на 100 тыс. нас.) [7]. В 1978 г. их количество несколько снизилось, тем не менее, оставаясь на достаточно высоком уровне – 78 538 человек. В том же 1978 году был принят специальный законодательный акт (Закон 180), направленный на реформирование психиатрической службы.

Реформа 1978 года включала следующие компоненты: 1) постепенное закрытие всех психиатрических больниц с прекращением всех новых поступлений; 2) организация небольших (до 15 коек) психиатрических отделений в общесоматических больницах; 3) организация центров психического здоровья в сообществе, обслуживающих определенную территорию; 4) установление строгой регуляции процедуры недобровольной госпитализации [25].

С 1978 года по 1987 год число стационарных психиатрических больных сократилось на 53%, тем не менее, в 1996 году сохранялись все психиатрические больницы, существовавших в 1978 году (за

исключением «флагманского» региона – Триесты, где больница была закрыта в 1980 г.), в которых находилось 17 068 пациентов [7, 25]. Только угроза правительства применить административные и финансовые санкции возымела действие: в последующие 2 года были закрыты 26 больниц, и в 1998 году лишь 7 704 пациента (13 на 100 тыс. нас.) все еще находились в 50 сохранившихся психиатрических больницах (39 государственных и 11 частных). Кроме того, 6 459 выписанных пациентов государственных и 587 частных психиатрических больниц были размещены в различных резиденциальных учреждениях, в некоторых случаях созданных в тех же бывших больницах.

Следует отметить, что кроме «старых» психиатрических больниц пациенты в этот период получали стационарное лечение в 320 психиатрических отделениях больниц общего профиля (4 084 койки или 7 на 100 тыс. нас., при этом национальный стандарт составляет 10 психиатрических коек в общесоматических больницах на 100 тыс. нас.), в 19 университетских клиниках (404 койки) и 65 частных стационарных психиатрических учреждениях (5 595 коек, 9 на 100 тыс. нас.) – всего 10 083 «острых» коек для краткосрочного лечения, из которых 40,5% размещались в общесоматических больницах [7].

Таким образом, в 1998 году в Италии насчитывалось 17 087 коек (30 на 100 тыс. нас.). Кроме того, имелось 942 места в дневных стационарах и 481 дневной центр с соответствующими программами дневного пребывания, 1 377 негоспитальных резиденциальных учреждений, предоставляющих 17 343 места для поддерживаемого проживания, 433 «социальных предприятия» для защищенного трудоустройства, на которых работало 3 942 пациента [7]. В этот же период функционировали 1 132 амбулаторные клиники и 695 общественных центров психического здоровья, оказывающих помощь на полипрофессиональной основе (психиатр, психолог, социальный работник, медицинская сестра) в 12-часовом режиме 5–6 дней в неделю.

В последующие годы сохранялось сокращение ресурсов стационарной психиатрической службы. По данным на 2007 год, все психиатрические больницы были закрыты [8]. В 2006 году количество психиатрических отделений общесоматических больниц уменьшилось по сравнению с 1998 годом на 17% (с 320 до 266), а число коек в них – на 14,3% (с 4 084 до 3 498). Также уменьшилось количество частных стационаров (с 65 до 54 – на 17%), а их «мощность» сократилась на 13,1% (с 5 595 до 4 862 коек). В целом, количество «острых» коек в 2006 году составляло 8 975, то есть за 8 лет сократилось более чем на 1 100 (11%). Одновременно отмечался рост числа учреждений, оказывающих дневную помощь (на 20–27% в зависимости от их вида).

В 2011 году число психиатрических коек в Италии составляло всего 10 на 100 тысяч населения (сокращение по сравнению с 1993 г. 88,2%) [3, 31].

Результаты радикальной психиатрической реформы в Италии оценивают по-разному: разброс мнений чрезвычайно велик – от положительного [7, 8] до скептического [25]. При этом следует отметить, что в тех районах страны, в которых в большей степени развиты внебольничные формы психиатрического лечения и реабилитации качественные показатели помощи обнаруживают отчетливую тенденцию к улучшению.

В целом, следует отметить, что несмотря на отличающиеся (иногда довольно значительно) подходы к проведению процесса деинституционализации в различных странах мира, можно выделить ряд ее существенных характеристик, определяющих качество оказания психиатрической помощи.

**1. Сокращение числа психиатрических коек должно носить постепенный характер с параллельным активным развитием внебольничной психиатрической службы.** При этом, чем ниже коечная обеспеченность, тем в большей степени должны быть развиты, доступны и приближены к населению интенсивные формы оказания помощи во внебольничных условиях, в частности, обеспечивающие ежедневную кризисную помощь в круглосуточном режиме (24 часа 7 дней в неделю), в том числе и на дому у пациентов.

**2. Сокращение длительности госпитализации целесообразно осуществлять дифференцированно.** В случаях развитой и приближенной к населению внебольничной службы для значительной части больных, длительность лечения может быть относительно непродолжительной. Однако существует категория пациентов с затяжным течением обострений и/или резистентностью к терапии, особенности симптоматики у которых (например, стойкие суицидальные мысли или обусловленное психопатологическими переживаниями агрессивные намерения в адрес ближайшего окружения) требуют более длительного наблюдения и лечения в стационаре.

**3. Обеспечение преемственности между различными этапами оказания психиатрической помощи:** больница – дневной стационар – амбулаторная служба.

**4. Психиатрическая служба в условиях деинституционализации должна предоставлять спектр максимально приближенных к месту жительства пациентов различных внебольничных форм психиатрической помощи:**

а) основанное на территориальном принципе регулярное наблюдение больных, а также их поддерживающее, профилактическое лечение и купирование амбулаторных обострений симптоматики;

б) осуществление лечения в условиях дневного стационара;

в) интенсивные виды лечения (в условиях дневного стационара, а в отдельных случаях на дому) в случаях выраженных обострений симптоматики, не требующей, однако, обязательной госпитализации пациентов, а также в случаях активного течения заболевания, обуславливающего их частые и длительные госпитализации;

г) разнообразные дифференцированные психосоциальные программы, включая психосоциальные воздействия направленного, а также опосредованного и общего характера. Данные мероприятия должны осуществляться на всех связанных друг с другом этапах оказания психиатрической помощи: в стационаре (в том числе, но не только, в специального организуемых реабилитационных отделениях), в реабилитационных отделениях во внебольничных условиях, а также амбулаторно.

**5. Необходимо использование всех ресурсов вне психиатрической службы, в которых нуждаются психиатрические пациенты,** включая ресурсы общего здравоохранения, социальных служб, службы труда и занятости и др. Существенное значение имеет развитие организаций потребителей психиатрической помощи и их родственников, а также работа со средствами массовой информации, в том числе для уменьшения стигматизации и самостигматизации пациентов и психиатрической службы в целом.

**6. Критериями качества проводимой деинституционализации среди других критериев качества оказания психиатрической помощи являются динамика повторности и длительности госпитализаций, количество недобровольных госпитализаций (их рост указывает на недостатки работы внебольничной службы), динамика числа суицидов психически больных и совершенных ими противоправных действий.**

Реформирование психиатрической службы должно быть направлено на повышение ее клинико-социальной и экономической эффективности, понимаемой, в конечном итоге, как достижение максимально возможного клинического и социально-личностного восстановления больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer M., Kunze H. Von Cranach M., Fritze J., Becker T. Psychiatric reform in Germany // Acta Psychiatr. Scand. 2001. Vol. 410, Suppl. P. 27–34.
2. Bauer J., Okkels N., Munk-Jorgensen P. State of psychiatry in Denmark // Int. Rev. Psychiatry, 2012. Vol. 24. N 4. P. 295–300.
3. Blüml V., Waldhör T., Kapusta N.D., Vyssoki B. Psychiatric hospital bed numbers and prison population sizes in 26 European Countries: A critical reconsideration of the Penrose hypothesis // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, N 11: e0142163. doi:10.1371/journal.pone.0142163
4. Chow W.S., Priebe S. Understanding psychiatric institutionalization: a conceptual review // BMC Psychiatry. 2013. Vol. 13. P. 169–182.
5. Davis L., Fulginiti A., Krieger L., Brekke J.S. Deinstitutionalization? Where have all the people gone? // Curr. Psychiatr. Rep. 2012. Vol. 14. P. 259–269.
6. Gelberg J.C., Linn L., Leake B.D. Mental health, alcohol and drug use, and criminal history among homeless adults // Am. J. Psychiatry. 1988. Vol. 145, N 2. P. 191–196.
7. Girolamo G., Cozza M. The Italian psychiatric reform: A 20-year perspective // Int. J. Law Psychiatry. 2000. Vol. 23, N 3–4. P. 197–214.
8. Girolamo G., Bassi M., Neri G., Ruggeri M., Santone G., Picardi A.

- The current state of mental health care in Italy: problems, perspectives, and lessons to learn // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007. Vol. 257. P. 83–91.
9. Coldefy M. The evolution of psychiatric care systems in Germany, England, France and Italy: Similarities and differences // *Questions d'économie de la santé*. 2012. N 18. [www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/](http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/)
  10. Green B.H., Griffiths E.C. Hospital admission and community treatment of mental disorders in England from 1998 to 2012 // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2014. Vol. 36. P. 442–448.
  11. Grunberg F., Klinger B.I., Grumet B. Homicide and deinstitutionalization of the mentally ill // *Am. J. Psychiatry*. 1977. Vol. 134. P. 685–687.
  12. Gudeman J.E., Shore M.F. Beyond deinstitutionalization: a new class of facilities for the mentally ill // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 311, N 13. P. 832–836.
  13. Keown P., Weich S., Bhui K.S., Scott J. Association between provision of mental illness beds and rate of involuntary admissions in the NHS in England 1988–2008: ecological study // *BMJ*. 2011. Vol. 343. d3736 doi: 10.1136/bmj.d3736
  14. Lamb R.H., Weinberger L.E. The shift of psychiatric inpatient care from hospitals to jails and prisons // *J. Am. Acad. Psychiatry Law*. 2005. Vol. 33, N 4. P. 529–534.
  15. Lamb R.H., Weinberger L.E. Some perspectives on criminalization // *J. Am. Acad. Psychiatry Law*. 2013. Vol. 41, N 2. P. 287–293.
  16. Lay B., Nordt C., Rössler W. Trends in psychiatric hospitalisation of people with schizophrenia: A register-based investigation over the last three decades // *Sch. Res.* 2007. Vol. 97. P. 68–78.
  17. Lee Pow J., Baumeister A.A., Hawkins M.F., Cohen A.S., Garand J.C. Deinstitutionalization of American public hospitals for the mentally ill before and after the introduction of antipsychotic medications // *Harvard Rev. Psychiatry*. 2015. Vol. 23, N 3. P. 176–187.
  18. Leguay D., Boyer P. The organization of psychiatric care in France: Current aspects and future challenges // *Int. Rev. Psychiatry*. 2012. Vol. 24, N 4. P. 363–368.
  19. Manderscheid R.W., Atay J.E., Crider R.A. Changing trends in State psychiatric hospital use from 2002 to 2005 // *Psychiatr. Serv.* 2009. Vol. 60, N 1. P. 29–34.
  20. McClelland R., Webb M., Mock G. Mental Health Services in Ireland // *Int. J. Law Psychiatry*. 2000. Vol. 23, N 3–4. P. 309–328.
  21. McCulloch A., Muijen M., Harper H. New Developments in Mental Health Policy in the United Kingdom // *Int. J. Law Psychiatr.* 2000. Vol. 23, N 3–4. P. 261–276.
  22. Medel-Herrero A., Amate J. M., Saz-Parkinson Z., Gomez-Beneyto M. Changing trends in hospitalization rates associated with psychosis: Spain, 1980–2009 // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2015. Vol. 50. P. 1843–1855.
  23. Morrissey J.P., Goldman H.H. Care and treatment of the mentally ill in the United States: Historical developments and reforms // *Ann. Am. Acad. Pol. Soc. Sci.* 1986. Vol. 484. P. 12–27.
  24. Nicaise P., Dubois V., Lorant V. Mental health care delivery system reform in Belgium: The challenge of achieving deinstitutionalisation whilst addressing fragmentation of care at the same time // *Hlth. Policy*. 2014. Vol. 115. P. 120–127.
  25. Pycha R., Giupponi G., Schwitzer J., Duffy D., Conca A. Italian psychiatric reform 1978: milestones for Italy and Europe in 2010? // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 261, Suppl 2. P. S135–S139.
  26. Pylkkänen K. Finnish psychiatry—Past and present // *Nord. J. Psychiatry*. 2012. Vol. 66. Suppl. 1. P. 14–24.
  27. Ravelli D.P. Deinstitutionalisation of mental health care in the Netherlands: towards an integrative approach // *Int. J. Integr. Care*. 2006. Vol. 6. PMID: PMC1480375
  28. Salisbury T.T., Killaspy H., King M. An international comparison of the deinstitutionalisation of mental health care: Development and findings of the Mental Health Services Deinstitutionalisation Measure (MENDit) // *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 54–63.
  29. Salize H.J., Rossler W., Becker T. Mental health care in Germany: Current state and trends // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007. Vol. 257. P. 92–103.
  30. Salokangas R.K.R., Helminen M., Koivisto A.-M., Rantanen H., Oja H., Pirkola S., Wahlbeck K., Joukamaa M. Incidence of hospitalised schizophrenia in Finland since 1980: decreasing and increasing again // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2011. Vol. 46. P. 343–350.
  31. Samele C., Urquía N. Psychiatric inpatient care: where do we go from here? // *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2015. Vol. 24. P. 371–375.
  32. Saz-Parkinson Z., Medel A., Cediél-García P., Castellote J., Bouza C., Amate J.M. Trends on schizophrenia admissions during the deinstitutionalisation process in Spain (1980–2004) // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2011. Vol. 4. P. 1095–1101.
  33. Sealy P.A. The impact of the process of deinstitutionalization of mental health services in Canada: An increase in accessing of health professionals for mental health concerns // *Soc. Work Publ. Hlth.* 2012. Vol. 27. P. 229–237.
  34. Sharfstein, S.S., Dickerson F.B. Hospital psychiatry for the twenty-first century // *Hlth. Affairs*. 2009. Vol. 28, N 3. P. 685–688.
  35. Trudel J.F., Lesage A. Care of patients with the most severe and persistent mental illness in an area without a psychiatric hospital // *Psychiatr. Serv.* 2006. Vol. 57, N 12. P. 1765–1770.
  36. Turner T. The history of deinstitutionalization and reinstitutionalization // *Psychiatry*. 2004. Vol. 3. P. 9–12.
  37. Walsh D., Daly A., Moran R. The institutional response to mental disorder in Ireland: censuses of Irish asylums, psychiatric hospitals and units 1844–2014 // *Ir. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 185. P. 761–768.
  38. Yohanna D. Deinstitutionalization of people with mental illness: Causes and consequences // *Amer. Med. Ass. J. Ethics*. 2013. Vol. 15, N 10. P. 886–891.
  39. Yoon J., Bruckner T.A. Does deinstitutionalization increase suicide? // *Hlth. Serv. Res.* 2009. Vol. 44, N 4. P. 1385–1405.
  40. Yoon J. Effect of increased private share of inpatient psychiatric resources on jail population growth: Evidence from the United States // *Soc. Sci. Med.* 2011. Vol. 72. P. 447–455.

## СТАЦИОНАРНАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ: ДЕИНСТИТУЦИОНАЛИЗАЦИЯ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ В СТРАНАХ СЕВЕРНОЙ АМЕРИКИ И ЕВРОПЫ

А.Б. Шмуклер, И.Я. Гурович, Г.П. Костюк

В обзоре рассматриваются особенности осуществления деинституционализации в странах Северной Америки и Европы. На основе анализа многолетнего опыта ее проведения выделен ряд общих признаков и существенных характеристик, влияющих на качество

оказания психиатрической помощи.

**Ключевые слова:** психиатрическая помощь, психиатрическая больница, деинституционализация, внебольничная психиатрия.

## INPATIENT PSYCHIATRIC CARE: DEINSTITUTIONALIZATION AND ITS CONSEQUENCES IN NORTHERN AMERICA AND EUROPE

A.B. Shmukler, I.Ya. Gurovich, G.P. Kostyuk

The authors review specific features of the deinstitutionalization procedure in the countries of Northern America and Europe. On the basis of long-term observation of this process, the authors formulate a number of common features and significant characteristics that play an important

role in the quality of psychiatric care provision.

**Key words:** psychiatric care, psychiatric hospital, deinstitutionalization, outpatient psychiatric care

**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 им. В.П.Сербского» Минздрава России, e-mail: ashmukler@yandex.ru

**Гурович Исаак Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, e-mail: prof.gurovich@gmail.com

**Костюк Георгий Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 3 им. В.А.Гиляровского» ДЗМ, главный внештатный специалист-психиатр Департамента здравоохранения города Москвы.

# РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ГЛАВНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПСИХИАТРИИ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РФ С УЧАСТИЕМ ГЛАВНОГО ВНЕШТАТНОГО СПЕЦИАЛИСТА-ЭКСПЕРТА ПО ПСИХИАТРИИ РОСЗДРАВНАДЗОРА 9 ИЮНЯ 2016 Г.

*Санкт-Петербург*

Задача модернизации психиатрической службы и обеспечения доступности медицинской помощи диктуют необходимость повышения качества медицинского обслуживания и расширения использования передовых технологий медицинской науки и практики в сложившихся на текущий момент социально-экономических условиях. На совещании обсуждался широкий круг проблем в связи с современным состоянием психиатрической службы в регионах СЗФО и России в целом.

Особое внимание на совещании было уделено проблеме лекарственного обеспечения. Согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации № 2782-р от 31.04.2014 «Об утверждении перечня жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», в 2016 году значительная часть пациентов, имеющих право на лекарственное обеспечение в рамках льготного лекарственного обеспечения по федеральной программе, осталась без государственной поддержки в связи с тем, что из списка ЖНВЛП исключены клоzapин (азалептин), карбонат линия, фенибут, хлорпротиксен, ламотриджин, несмотря на то, что эти препараты выпускаются отечественными производителями и входят в большинство стандартов специализированной медицинской помощи при психических расстройствах – как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Как и в прошлом году, участники совещания отмечают наиболее значимые трудности, с которыми сталкиваются психиатрические службы регионов: недостаточный уровень финансирования; дефицит профессиональных кадров и недостатки в системе вузовской подготовки специалистов в области психического здоровья; проблемы в системе последипломного профессионального образования и повы-

шения квалификации, отвечающей современным требованиям подготовки специалиста; недостаточное материально-техническое обеспечение психиатрической службы (несоответствие зданий и помещений нормативным требованиям, дефицит современного диагностического оборудования и т.п.); недостаточное лекарственное обеспечение; дефицит научно-методической литературы по основным направлениям реформирования психиатрической службы, в том числе, по вопросам обеспечения, управления и контроля качества психиатрической помощи; недостаток нормативных и организационно-распорядительных документов МЗ РФ по целому ряду вопросов организации психиатрической помощи; несовершенство стандартов оказания психиатрической помощи и клинических рекомендаций; неразработанность вопросов взаимодействия психиатрических учреждений с фондами ОМС.

В ходе обсуждения проблем организации психотерапевтической помощи было констатировано, что в ряде регионов психотерапевтическая помощь оказывается малодоступной для нуждающихся в ней пациентов. В частности, в настоящее время в Санкт-Петербурге за счет средств бюджета города пациенты с психическими расстройствами и расстройствами поведения могут получить амбулаторную психотерапевтическую помощь в полном объеме только в психотерапевтических кабинетах ПНД и психотерапевтическом центре ГПНДС №7. В то же время, в «Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2016 год на плановый период 2017 и 2018 годов» психотерапия как метод лечения пациентов с психическими, психосоматическими расстройствами и расстройствами поведения, в качестве отдельной бюджетной статьи не рассматривается. Приказ МЗ и СР РФ от 15 мая 2012 г. N 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-сани-

тарной помощи взрослому населению» вводит в штат поликлиники психотерапевтический кабинет, что позволяет развивать психотерапевтическую помощь в условиях поликлиники, в том числе пациентам психосоматического профиля. Однако, в связи с тем, что не урегулирован вопрос финансирования психотерапевтической помощи, психотерапевтические кабинеты поликлиник оказывают однократную консультативную помощь пациентам психосоматического профиля, оплачиваемую из средств ТФОМС. Бюджетное финансирование оказания психотерапевтической помощи больным с психическими расстройствами не предусмотрено. Это лишает возможности получать курсовую психотерапевтическую помощь лицам, нуждающимся в ней.

Опыт организации психотерапевтического центра в республике Башкортостан показывает, что грамотно организованная работа психотерапевтического центра увеличивает доступность психиатрической и психотерапевтической помощи населению, позволяет оказывать ее в нестигматизирующих условиях, а также снижает нагрузку на психиатрические стационары за счет расширения объемов своевременно оказанной внебольничной помощи.

С 1 января 2014 года в законодательстве Российской Федерации были пересмотрены подходы к **определению условий труда в качестве вредных и (или) опасных** (ФЗ N426 «О специальной оценке условий труда»). Согласно данному закону, при оценке условий труда сотрудников психиатрических учреждений не учитываются психоэмоциональное напряжение, возможность агрессии со стороны пациентов и некоторые другие факторы. Поэтому, согласно тем сведениям, которые поступают из регионов, в большинстве случаев условия труда врачей-психиатров и других медицинских работников признаются допустимыми (класс 2), то есть не имеющими вредность (класс 3) или опасность (класс 4). В связи с этим, **Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева** инициировал научную работу по изучению реальной трудовой нагрузки и ее влияния на эффективность работы врачей психиатров и психотерапевтов, их состояние здоровья и качество жизни. Целью исследования является сбор и анализ данных, на основании которых станет возможной разработка и передача в Минздрав России обоснованных предложений о трудовых нормативах, исходя из реально сложившихся условий медицинской практики.

В ходе совещания особое внимание было уделено проблемам детской психиатрии, в частности, вопросам диагностики и лечения раннего детского аутизма. Во многих регионах имеет место гипердиагностика детского аутизма, а диагноз выставляется не специалистами-психиатрами, а неврологами, педиатрами и даже логопедами. Отмечаются сложности использования большинства психотропных препаратов в детской практике, многие препараты

не разрешены к применению у детей и подростков до 18 лет, существует недостаток доказательных данных педиатрических клинических исследований, что зачастую на практике приводит к назначению психотропных препаратов детям по незарегистрированным показаниям.

Участники совещания высказывают озабоченность тем, что значительная часть психически больных страдают от стигматизации в большей степени, чем от самих проявлений болезни. Социальные последствия стигматизации проявляются в трудностях образования и трудоустройства, получения социальной и медицинской помощи, сокращении круга общения и т.п. Стигматизация является ключевым вопросом взаимодействия врача и пациента во всех странах. Вместе с тем, по данным научных исследований, недостаточно ясны причины, по которым больной становится восприимчивым к стигме, причины стойкости самостигматизации у лиц, которые в прошлом перенесли психическое расстройство, а также причины низкой эффективности существующих дестигматизационных программ. Таким образом, изучение стигматизации и самостигматизации представляется важной задачей современной психиатрии, решение которой может способствовать снижению актуальности многих социальных и личностных проблем психически больных, создать условия для повышения эффективности лечебного процесса.

Сложившаяся ситуация требует координации усилий по осуществлению целого ряда мероприятий, связанных с решением многочисленных задач, нуждающихся в аналитической проработке и принятии организационных решений. К первоочередным вопросам, вынесенным на обсуждение, относятся: повышение качества медицинской помощи; подготовка врачебных кадров на основе оптимальных учебных программ, повышение компетенции врачей; повышение степени удовлетворенности населения качеством медицинских услуг; создание эффективных технологий психиатрической помощи без дополнительных субсидий.

Участники совещания решили:

1. Обратиться в Российское общество психиатров по следующим вопросам:

1.1. Инициировать обращение в Министерство здравоохранения РФ о включении препаратов *клозопин (азалептин)*, *карбонат линия*, *фенибут*, *хлорпротиксен*, *ламотриджин* в перечень жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов и федеральную программу льготного лекарственного обеспечения.

1.2. Подготовить обращение в Министерство здравоохранения РФ с заявлением о включении в «Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения», в перечень медицинских организаций и их структурных подразделений, оказывающих медицинскую помощь при психических расстройствах и расстрой-

ствах поведения (п.11.) – *отделения первого эпизода и психосоматического отделения* с соответствующими приложениями, регламентирующими правила организации их работы, рекомендуемые штатные нормативы и стандарты оснащения.

1.3. Осуществлять контроль над разработкой и своевременным обновлением *стандартов психиатрической помощи, а также клинических рекомендаций по диагностике и лечению психических расстройств.*

1.4. Инициировать разработку Порядка оказания психиатрической помощи лицам, страдающим психическими расстройствами, к которым применены принудительные меры медицинского характера.

1.5. Создать рабочую группу по вопросам специальной оценки условий труда работников психиатрической службы – врачей, среднего и младшего медицинского персонала, лиц с немедицинским образованием, участвующих в оказании психиатрической помощи.

1.6. В рамках научно-практических форумов и конференций организовать работу мультидисциплинарных *секционных заседаний и круглых столов* по проблемам детской психиатрии.

2. С целью повышения уровня профессиональных знаний, навыков и компетенции специалистов психиатрических служб организовать в регионах СЗФО на регулярной основе образовательные циклы профессиональной подготовки, переподготовки и тематического усовершенствования, исходя из их актуальных потребностей.

Регионы: формирование запросов до апреля каждого года.

Профильные кафедры – СЗГМУ им. И.И. Мечникова, медицинский факультет СПбГУ, НИПНИ им. В.М. Бехтерева: организация и проведение циклов на клинических базах и в выездном формате.

3. Продолжить работу по изучению распространенности психических расстройств в СЗФО, опубликовать и предоставить в ведущие психиатрические учреждения регионов СЗФО сборник аналитических материалов по психиатрической заболеваемости в 2000–2014 гг. Ежегодно обновлять базу данных по учетной психиатрической заболеваемости населения СЗФО на основе данных официальной статистической отчетности.

НИПНИ им. В.М. Бехтерева: наполнение и поддержка базы данных, подготовка и издание сборников аналитических материалов.

Регионы: ежегодное предоставление актуальной статистической информации.

4. Провести в СЗФО в рамках соответствующих программ ВОЗ исследования стигматизации психически больных и факторов риска суицидального поведения.

НИПНИ им. В.М. Бехтерева: координация исследований.

Регионы: сбор и предоставление данных, участие в проведении полевых исследований, анкетирование и опросы пациентов.

5. Развивать научно-практическое сотрудничество между региональными психиатрическими службами СЗФО и НИПНИ им. В.М. Бехтерева, внедрять научные разработки в практическую деятельность.

Регионы: формирование запросов и определение тематики.

НИПНИ им. Бехтерева: разработка методических рекомендаций и пособий по актуальным для регионов темам, помощь по их внедрению в практику, участие в совместных научных форумах и рабочих совещаниях, регулярное информирование психиатрических служб регионов об актуальных вопросах и новостях психиатрического сообщества.

6. В рамках договоров о научно-практическом сотрудничестве между СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева и психиатрическими учреждениями регионов СЗФО развивать телекоммуникационные технологии оказания дистанционной психиатрической помощи (отложенные телеконсультации и консультации в режиме реального времени), организовать онлайн-консультирование с возможностью последующей госпитализации пациентов в клиники СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева за счет средств федерального бюджета (профиль «Психиатрия») и фонда ОМС (профиль «Неврология», в т.ч. эпилепсия).

7. Обратиться в Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга для внесения изменений в «Территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов» о рассмотрении психотерапии в качестве метода лечения пациентов с психическими, психосоматическими расстройствами и расстройствами поведения с *бюджетным финансированием* данного вида помощи в амбулаторных условиях.

**Н.Г. Незнанов**

*Главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, Президент Российского общества психиатров, Директор ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России*

**Лиманкин О.В.**

*Главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора по СЗФО РФ, Главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»*