

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ШИЗОФРЕНИИ В МОСКВЕ

Г.П. Костюк¹, А.Б. Шмуклер², С.А. Голубев¹ и исследовательская группа*

¹ ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы,
² Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Шизофрения является одним из наиболее распространенных психических заболеваний. Число зарегистрированных на конец года больных с данным диагнозом в Российской Федерации в 2013 году составляло 491 924 человек или 342,79 на 100 тысяч населения [5]. При этом по сравнению с 2005 годом данный показатель снизился на 4,6% в абсолютных цифрах и на 5,4% в относительных. В Центральном федеральном округе снижение составило 7,1% и 8,7% соответственно. В Москве число больных шизофренией за указанный период практически не изменилось (снижение составило менее 0,1%), однако в расчете на 100 тысяч населения уменьшение данного показателя достигло 10,2%. Для всей группы шизофренического спектра уменьшение в расчете на 100 тысяч населения в Российской Федерации составило 4,1%, в Центральном федеральном округе – 8,1%, в Москве – 10,2%.

Отмеченные тенденции обусловлены заметным сокращением числа больных с впервые установленным диагнозом шизофрении. Так, в Российской Федерации снижение количества этих пациентов составило 28,9% или в расчете на 100 тысяч населения – 29,5%; в Центральном федеральном округе – 33,5% и 34,7%, в Москве 22,2% и 30,1% соответственно. Причем данная довольно выраженная динамика не может быть объяснена изменением диагностических подходов: снижение показателей отмечается и при рассмотрении всей группы пациентов шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. В частности, число больных с впервые установленным диагнозом из данной категории уменьшилось в Москве за период с 2005 года по 2013 год на 22,4% или на 30,2% при

расчете на 100 тысяч населения, то есть практически в той же степени, что и число впервые диагностированных больных шизофренией.

Подобные тенденции требуют специального анализа, на что и было направлено представленное исследование.

Цель исследования: установление клинико-эпидемиологических и социо-демографических параметров когорты больных с впервые верифицированным в течение 2016 года диагнозом шизофрении (анализ массива данных сплошной выборки пациентов по г.Москва).

Материал и методы

В течение января-февраля 2017 года сплошным методом (в исследовании приняли участие все психоневрологические диспансеры города Москвы) была проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты) всех больных с впервые установленным в течение 2016 года диагнозом шизофрении. В исследование включались как пациенты, впервые обратившиеся за помощью к психиатрам в 2016 году, так и наблюдавшиеся ранее, но имевшие иной диагноз, который в 2016 году был изменен на диагноз шизофрении.

Данные регистрировались в специально разработанной карте, включающей клинико-организационные и социально-демографические показатели и позволяющей провести отдельный анализ для пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью и ранее наблюдавшихся в ПНД с другими диагнозами.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica for Windows 10.0.

Результаты

Общая численность группы составила 937 пациентов или 7,6 на 100 тысяч населения; из них

*Л.А. Бурягина, А.В. Масыкин, А.Э. Вайнштейн, М.Е. Левин, Л.Р. Фишер, Е.Б. Прыгова, В.М. Кумечко, М.Ю. Белова, Э.О. Гукасян, Д.Н. Киселёв, Е.В. Брюн, М.Е. Суевин, Н.Ю. Пашенко, Д.В. Целищев, М.В. Курмышев, Ю.И. Зязин, Д.В. Щербаков, А.И. Машошин, О.В. Кайзер, Т.Г. Пономарева, А.А. Перевертов, Г.А. Воложанина, А.М. Вдовенко.

мужчины – 49,3%, женщины – 50,7% выборки. В 66,1% наблюдений (619 чел.) диагноз шизофрении был установлен при первом обращении в психиатрическую службу города, в 33,9% (318 чел.) – диагностированию шизофрении предшествовали другие диагнозы (для больных в возрасте до 25 лет отсроченная верификация диагноза отмечалась в 49,5% случаев, 25–55 лет – 28,6%; старше 55 лет – 22,9%; различия между группой I, с одной стороны, и группами II и III – с другой статистически достоверны: $p < 0,001$). В 80,1% случаев диагноз был выставлен в стационарных условиях, остальным больным – амбулаторной службой.

Средний возраст первого обращения составлял $34,7 \pm 14,0$ лет, средний возраст установления диагноза шизофрении – $35,8 \pm 13,8$ лет. При этом, в случаях, когда данный диагноз устанавливался при первом обращении, возраст пациентов был выше ($36,7 \pm 13,8$ лет) по сравнению со случаями, когда первоначально выставлялись другие диагнозы ($33,9 \pm 13,6$ лет; $p > 0,05$).

Манифестные варианты заболевания наблюдались у большинства больных – 77,1% (табл. 1). Преобладала параноидная форма, диагностированная у 63,9% всех обследованных. Следует отметить, что более

четверти пациентов (26,7%) был выставлен диагноз шизофрении, не относящийся к шифру F20, а кодируемый с использованием других рубрик расстройств шизофренического спектра (F21–F25), в том числе относящийся к категориям «острые и преходящие психотические расстройства» (6,9%), «шизоаффективное расстройство» (7,6%) и «шизотипическое расстройство» (11,6%).

В наблюдениях, когда верификации шизофрении предшествовали другие диагнозы, только в половине случаев они соответствовали категории расстройств шизофренического спектра (табл. 2). В остальных наблюдениях выставлялись другие диагнозы, причем «задействованы» были практически все рубрики МКБ-10.

Значительная часть больных (62,3%), которым диагноз шизофрении был выставлен после предшествующего наблюдения по поводу других психических расстройств, в этот период госпитализировались в психиатрическую больницу (табл. 3), причем около четверти из них (23,9%) как минимум 2 раза, а 11,3% – свыше двух раз (в отдельных наблюдениях 6 и даже 7 раз). Длительность госпитализаций, как правило, составляла 1–2 месяца и сокращалась при каждом последующем стационарном лечении (среднее

Таблица 1

Распределение больных по формам и вариантам течения шизофрении

Рубрика	Шифр МКБ-10	Диагноз	Численность внутри рубрик		Общая численность (n=937)	
			Абс. число	%	Абс. число	%
F20	F20.0x	Параноидная шизофрения	599	63,9	687	73,3
	F20.1x	Гебефреническая шизофрения	3	0,3		
	F20.2x	Кататоническая шизофрения	1	0,1		
	F20.3x	Недифференцированная шизофрения	18	1,9		
	F20.5x	Остаточная шизофрения	6	0,6		
	F20.6x	Простой тип шизофрении	16	1,7		
	F20.8x	Другой тип шизофрении	44	4,7		
	F20.9	Шизофрения неуточнённая	1	0,1		
F21	F21.1	Латентная шизофрения	4	0,4	109	11,6
	F21.3	Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	52	5,6		
	F21.4	Псевдопсихопатическая (психопатоподобная) шизофрения	39	4,2		
	F21.5	«Бедная симптомами» шизофрения	14	1,5		
F22	F22.02	Паранойальная шизофрения	3	0,3	5	0,5
	F22.03	Паранойальная шизофрения с сензитивным бредом отношения	2	0,2		
F23	F23.x3	Приступообразная шизофрения без ассоциированного стресса	63	6,7	65	6,9
	F23.x4	Приступообразная шизофрения при наличии ассоциированного острого стресса	2	0,2		
F25	F25.01	Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, маниакальный тип	8	0,9	71	7,6
	F25.11	Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, депрессивный тип	20	2,1		
	F25.21	Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, биполярный тип	43	4,6		

Диагнозы, предшествовавшие верификации шизофрении

Шифр МКБ-10	Нозологическая группа	Количество человек	%
F00–09	Органические психические расстройства	43	13,5
F21–29	Шизотипические и бредовые расстройства	158	49,6
F30–39	Аффективные расстройства	31	9,8
F40–48	Невротические расстройства	31	9,8
F50–59	Поведенческие синдромы	6	1,9
F60–69	Расстройства личности	21	6,6
F70–79	Умственная отсталость	14	4,4
F80–89	Расстройства психического развития	9	2,8
F90–98	Неуточнённое психическое расстройство	5	1,6
Все шифры	Все диагнозы	318	100,0

число госпитализаций $1,73 \pm 1,2$, средняя продолжительность – $46,6 \pm 35,8$ дней).

Таблица 3

Показатели лечения в стационаре

№ госпитализации	Количество пациентов	Средняя длительность госпитализаций (дни)
1-я госпитализация	198	$55,3 \pm 44,4$
2-я госпитализация	76	$50,2 \pm 44,9$
3-я госпитализация	37	$48,2 \pm 30,4$
4-я госпитализация	15	$39,4 \pm 19,1$
5-я госпитализация	11	$37,1 \pm 23,5$
6-я госпитализация	4	$28,3 \pm 10,4$
7-я госпитализация	2	$29,5 \pm 9,2$

При этом, только у 69,8% больных по экспертной оценке врачей клиническое состояние определялось ремиссией различного качества (лишь у 20,5% пациентов она была полной, а у 26,9% отмечалось становление ремиссии). В остальных наблюдениях сохранялись признаки психотического состояния.

К моменту установления диагноза шизофрении у пациентов уже отмечалась выраженная социальная дезадаптация. Хотя 70,6% больных имели образование не ниже среднего специального, почти половина пациентов (47,9%) не работали и не учились, не имея группы инвалидности. Инвалидность по психическому заболеванию, несмотря на непродолжительный срок наблюдения в психоневрологическом диспансере, была определена 20,5% пациентов. При этом отмечались существенные различия между числом больных с инвалидностью по психическому заболеванию в случаях, когда диагноз шизофрении был установлен сразу (15,2%) и когда этому диагнозу предшествовали другие (30,9%; $p < 0,05$). Наоборот, значительно большее количество пациентов из первой подгруппы по сравнению со второй не работали, не имея инвалидности (51,7% vs 40,6%; $p < 0,05$). Таким образом, общее число больных с трудовой дезадаптацией

в указанных группах существенно не отличалось (66,9% vs 71,5%).

Только 23,1% обследованных больных состояли в браке, 14,4% были разведены, а 62,5% – никогда не были замужем или женаты. Различия по данному показателю в зависимости от времени установления диагноза не обнаруживалось. Дети были у 30,5% пациентов (30,7% и 30,3% по подгруппам).

69,0% включенных в анализ больных находились в группе диспансерного наблюдения, однако регулярно посещали ПНД только половина пациентов (51,9%), причем при отсроченной диагностике шизофрении этот показатель был выше, чем при первичной (62,9% vs 46,2%; $p < 0,001$). При этом 23,5% больных вообще не посещали ПНД (12,6% при отсроченной диагностике и 29,1% при первичной; $p < 0,001$).

По экспертной оценке врачей, участвующих в исследовании, 56,2% больных принимали назначенную терапию регулярно и только 26,1% были полностью некомплаентны, причем почти 2/3 пациентов (63,5%), диагноз шизофрении которым устанавливался отсрочено, полностью выполняли назначенный режим лечения по сравнению с 52,5% больных, которым диагноз выставлялся при первом обращении ($p < 0,05$); не принимали препараты 18,6% и 29,9% больных соответственно ($p < 0,05$).

43,9% пациентов находились на монотерапии (в т.ч. 28,8% получали атипичный антипсихотик); 3,1% больных принимали комбинацию 2 и более атипичных антипсихотиков, 7,0% – 2 и более традиционных нейролептиков и 21,6% – комбинацию атипичных и традиционных антипсихотиков.

Обсуждение

Полученные эпидемиологические данные соответствуют наметившейся в последние годы тенденции к снижению выявления шизофрении как в Российской Федерации в целом, так и в большинстве регионов. Представленные данные демонстрируют, что в Москве, начиная с 2013 года, количество выявленных случаев шизофрении сократилось на 19,1%: с 9,4 [5] до 7,6 на 100 тысяч населения, что в 2 раза меньше

результатов, полученных в международных эпидемиологических исследованиях [11]. В 2/3 случаев диагноз шизофрении был установлен при первом обращении в психиатрическую службу города, причем для лиц старшего возраста этот показатель достоверно выше, чем для молодых (до 25 лет) пациентов, что, по-видимому, связано с попыткой выставить «реабилитационный» диагноз этой категории больных.

Возраст первого обращения в психиатрическую службу города оказался достаточно высоким, что расходится с данными других исследований [6–8]. По-видимому, это связано с тем, что эти пациенты до обращения в государственные психиатрические учреждения наблюдались у представителей других специальностей (в т.ч. психологов) или получали помощь у психиатров частных клиник.

Косвенно на наличие выраженных психических нарушений и признаков течения процесса до установления диагноза шизофрении указывает значительное число госпитализаций, имеющих место в этот период у существенного количества больных и свидетельствующий о выраженности имеющихся расстройств, а также наблюдаемый у больных высокий уровень социально-трудовой дезадаптации: несмотря на непродолжительный срок наблюдения в ПНД, более 20% больных имели группу инвалидности по психическому заболеванию, а почти половина обследованных были безработными; в целом, свыше 2/3 пациентов уже на этом, начальном этапе болезни были дезадаптированы в трудовом отношении, что соответствует количеству инвалидизированных больных шизофренией, состоящих под наблюдением ПНД более длительный период времени. При этом обращает на себя внимание значительное число больных не работающих, но, тем не менее, не имеющих группы инвалидности. Также невелико число пациентов, состоящих в браке и имеющих детей.

Таким образом, истинный дебют заболевания в описанных случаях, безусловно, произошел значительно раньше первого обращения в ПНД, скорее всего, до 30-летнего возраста. Имеющиеся данные свидетельствуют, что средний срок продромального этапа болезни составляет около 5 лет, а в ряде случаев значительно больше [3]. Было показано, что у больных в этот период отмечается спектр неспецифических психопатологических расстройств (аффективных, неврозо- и психопатоподобных, субпсихотических транзиторных форпост-синдромов), сопровождающихся отчетливым социальным снижением, так что к моменту манифестации заболевания накапливается комплекс социальных проблем, в значительной степени являющихся следствием отсроченного оказания психиатрической помощи. В частности, известно выраженное влияние первых лет болезни на клинико-социальные и нейробиологические исходы шизофренического процесса, что ставит задачу раннего выявления имеющихся расстройств и комплексного оказания психиатрической помощи [1, 9, 10].

Полученные данные (только половина больных регулярно посещали ПНД, и более 40% были частично или полностью некомплаентны) свидетельствуют о необходимости интенсификации диспансерного наблюдения данной категории больных и улучшения их комплаентности. Крайне важным является установление доверительных отношений и терапевтического альянса между пациентами и врачом, переход от патернализма к тактике партнерства, адресное применение как психофармакотерапии, так и психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации [2, 4]. Своевременный и адекватный подбор терапии на этапе первого эпизода шизофрении может обеспечить скорейшее купирование продуктивной симптоматики и профилактику рецидивов, способствовать достижению оптимального уровня социального функционирования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. (ред.). Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М.: Медпрактика-М, 2010. 544 с.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. (ред.). Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. М., 2015. 420 с.
3. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 179 с.
4. Каледя В.Г., Маричева М.А., Бархатова А.Н., Попович У.О. Субъективное отношение к болезни и психотерапевтические стратегии при первом психотическом приступе у юношей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т.113, № 10. С. 23–28.
5. Кекелидзе З.И., Казаковцев Б.А. (ред.). Эпидемиологические показатели и показатели деятельности психиатрических служб в Российской Федерации. М., 2015. 572 с.
6. Киселев А.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний. Рига, 1988. 236 с.
7. Ротштейн В.Г. Шизофрения: возраст начала заболевания (клинико-эпидемиологическое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 12. С. 37–42.
8. Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т.22, № 2. С. 10–15.
9. Alvarez-Jimenez M., Parker A.G., Hetrick S.E. et al. Preventing the Second Episode: A Systematic Review and Meta-Analysis of Psychosocial and Pharmacological Trials in First-Episode Psychosis // Schizophr. Bull. 2011. Vol. 37. P. 619–630.
10. Lauronen E. Course of illness, outcome and their predictors in schizophrenia (The Northern Finland 1966 Birth Cohort study) // Acta Universitatis Oulensis D Medica 910, Oulun Yliopisto, Oulu. 2007. 115 p.
11. McGrath J., Saha S., Welham J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia // B. M. C. Med. 2004. Vol. 2. P. 13.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ШИЗОФРЕНИИ В МОСКВЕ

Г.П. Костюк, А.Б. Шмуклер, С.А. Голубев и исследовательская группа

В работе проведен анализ ряда клинико-эпидемиологических и социо-демографических параметров сплошной когорты пациентов (г.Москва) с впервые установленным в 2016 году диагнозом шизофрении. Выявлено, что в 33,9% случаев (318 чел.) диагностированию шизофрении предшествовали другие диагнозы. Возраст первого обращения в психиатрическую службу города оказался достаточно высоким, что, видимо, связано с тем, что пациенты на манифестном этапе стремились избегать обращения в государственные психиатрические учреждения. До установления диагноза шизофрении у многих больных отмечено значительное количество госпитализаций,

а также выявлен высокий уровень социально-трудовой дезадаптации, что свидетельствует о выраженности имеющихся расстройств. Полученные данные указывают на необходимость интенсификации диспансерного наблюдения данной категории больных и улучшения их комплаентности, а также оптимизации терапевтических тактик, подходов к психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации.

Ключевые слова: шизофрения, первый психотический эпизод, возраст манифестации, комплаентность, социально-трудовая дезадаптация, психосоциальная терапия и реабилитация.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS OF SCHIZOPHRENIA IN MOSCOW

G.P. Kostyuk, A.B. Shmukler, S.A. Golubev and Study Group

The analysis of a number of clinical-epidemiological and social-demographic parameters of non-selective cohort of patients (Moscow) with newly diagnosed schizophrenia (2016) was carried out. It is revealed that other psychiatric diagnoses were stated earlier than the diagnosis of schizophrenia in 33.9% cases (318 patients). Age of the first admission in the city psychiatric service was quite high probably because the patients at the initial stage of the disease tried to avoid treatment in public psychiatric institutions. Before the diagnosis of schizophrenia, many patients have had a significant number of

hospitalizations and the high level of social and occupational maladjustment, which indicates the severity of existing disorders. The results show the necessity to intensify the dispensary observation of these patients, improve their compliance and optimization of therapeutic tactics and approaches to psychosocial therapy and psychosocial rehabilitation.

Key words: schizophrenia, first psychotic episode, age of manifestation, compliance, social and occupational maladjustment, psychosocial therapy and rehabilitation.

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: george.kostyuk@gmail.com

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского психиатрии – филиала ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru

Голубев Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы «Психоневрологический диспансер №1»; e-mail: color1982@bk.ru

САМООЦЕНКА ГЕДОНИЧЕСКИХ И АКТИВАЦИОННЫХ АСПЕКТОВ МОТИВАЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ЕЕ СВЯЗЬ С НЕГАТИВНЫМИ СИМПТОМАМИ

М.В. Алфимова, Т.В. Лежейко, М.И. Болгов, Д.В. Тихонов, В.Е. Голимбет

ФГБНУ Научный центр психического здоровья

Мотивация представляет собой совокупность психических процессов, посредством которых инициируется и поддерживается целенаправленная деятельность [28]. Она включает в себя выбор поведения, ведущего к желаемому исходу, и активирующий компонент, обеспечивающий инициацию и упорство в осуществлении действий [32, 36].

Мотивационный дефицит при шизофрении изучают с различными целями и с различных теоретических позиций в течение многих лет [1–3]. В последние годы наблюдается оживление интереса к нему. Это связано с попытками найти пути к лечению негативного синдрома, поскольку нарушения побудительной мотивации рассматривают как один из двух его компонентов (вместе с экспрессивным) и как важную детерминанту функционального исхода [3, 12, 35]. Предложен целый ряд гипотез о ключевом дефекте, лежащем в основе амотивированности больных. В качестве ее источников указывают на дефицит способности предвкушать приятное событие, ошибки в оценке вероятности получения награды, низкую эффективность обучения на основе положительного подкрепления, особенности принятия решения о целесообразности действия в результате подсчета соотношения необходимых усилий и ценности стимула [5, 6, 23, 35, 40, 45].

Так, рядом авторов была высказана гипотеза о том, что у больных шизофренией снижено предвкушение предстоящих событий (антиципирующее удовольствие, Ант), то есть мотивирующий компонент гедонической способности, в то время как непосредственное переживание удовольствия от происходящего (консумматорное удовольствие, Кон) сохранно [22]. Это вызвало волну экспериментальных работ, направленных на проверку данной гипотезы [23]. Кроме того, был создан опросник Времени переживания удовольствия (Temporal Experience of Pleasure Scale – TEPS), дифференцирующий Ант и Кон компоненты гедонической способности [13]. С его помощью в нескольких исследо-

ваниях было подтверждено снижение у больных шизофренией Ант при сохранности Кон [10, 11, 14, 25, 26, 30, 46]. Однако в целом данные оказались противоречивыми. G.P.Strauss и соавт. [39, 42] обнаружили у больных снижение Кон при сохранности Ант, другие авторы – снижение обоих компонентов гедонической способности [24, 27, 44], третьи не выявили каких-либо значимых изменений [31, 37]. В экологическом и лабораторном экспериментах было продемонстрировано повышение Ант у больных относительно контроля [15, 43]. Кроме того, пока не удалось получить убедительных доказательств в пользу связи антиципирующего удовольствия с негативным синдромом. В ряде работ Ант действительно коррелировало с негативными симптомами, в частности с показателем ангедонии по шкале SANS [8, 14, 26, 30, 44]. Однако были выявлены также корреляции не с негативными, а с позитивными симптомами [7, 42]. В некоторых случаях связи Ант с клинической симптоматикой отсутствовали [24, 30, 31]. Аналогичная ситуация сложилась с изучением мотивационной системы активации поведения (BAS или САП), оценки которой по опроснику BIS/BAS высоко коррелируют с показателями TEPS. В ряде работ у больных нашли повышение оценок по шкале Система торможения поведения (BIS или СТП), чувствительной к аверсивным стимулам, при интактности системы активации [4, 19, 34, 38, 42]. В то же время I.F.Tso и соавт. [44] выявили снижение САП у больных относительно контроля, а D.A.Shlosser и соавт. [37] не обнаружили разницы между пациентами и здоровыми ни по СТП, ни по САП. Возможно, противоречивость данных объясняется гетерогенностью больных, в результате чего в относительно небольших выборках та или иная особенность части больных может проявляться на общегрупповом уровне. В соответствии с этим L.Reddy и соавт. [33] показали, что можно выделить пять подгрупп пациентов с разным соотношением СТП и САП и эти группы различаются клинической симптоматикой.

Нужно отметить, что система активации поведения не является однородной. Она включает в себя как эмоциональный компонент, в том числе антиципирующее удовольствие, так и поведенческие/активационные компоненты, отражающие готовность действовать и прилагать усилия. За редким исключением [37, 44] в исследованиях шизофрении эти компоненты САП отдельно не рассматривались. И в целом особенности оценки и приложения усилий больными стали изучаться сравнительно недавно, преимущественно с помощью экспериментальных приемов, позволяющих исследовать процессы принятия решения на основании соотношения необходимой работы и ценности стимула. Эти исследования основаны на гипотезе о том, что причиной редукции целенаправленного поведения у больных шизофренией является переоценка стоимости необходимых усилий. Испытуемого обычно просят выбрать легкую или трудную задачу, причем вероятность и величина выигрыша варьируются. Было показано, что больные реже, чем здоровые, выбирают трудные, требующие приложения более значительных усилий задачи, и эти различия особенно заметны при высоком вознаграждении и высокой вероятности выигрыша [17, 18]. Хотя есть основания полагать, что Ант и выбор трудных задач связаны между собой, по крайней мере, у здоровых испытуемых [16], точный механизм отказа от требующих усилий видов активности при шизофрении еще должен быть выбран из возможных альтернатив: переоценки больными стоимости усилий и недооценки ими вознаграждающего эффекта стимула [17].

Таким образом, данные относительно характера, степени нарушений гедонических и активационных (готовность действовать и прилагать усилия) компонентов мотивации и их связи с негативной симптоматикой остаются противоречивыми, что требует дальнейшего изучения.

Цель настоящей работы заключалась в сравнительном анализе компонентов гедонической способности и систем активации и торможения поведения у больных шизофренией и здоровых, а также в оценке связи между этими особенностями мотивационной системы больных и негативной симптоматикой с использованием большой выборки пациентов и контрольных испытуемых (всего 311 чел.). На основании имеющихся данных и описанных выше теоретических представлений мы предполагали, что (1) при шизофрении снижено антиципирующее удовольствие и количество прилагаемых усилий, а также, возможно, гиперактивирована система торможения поведения; (2) снижение антиципирующего удовольствия и количества прилагаемых усилий коррелируют с выраженностью негативной симптоматики.

Материал и методы

Обследовано 152 больных с расстройствами шизофренического спектра, находившихся на

лечении в НЦПЗ или ПБ №1 г.Москвы (89 жен., средний возраст $34,98 \pm 11,82$ года). Большая часть больных (80%) страдала основными формами шизофрении (F20 по МКБ-10), остальные имели диагнозы F21.3, F23 или F25. В контрольную группу вошли 159 здоровых испытуемых без наследственной отягощенности по шизофрении (97 жен., средний возраст $36,87 \pm 13,28$ лет). Статистически значимые различия между группами по полу и возрасту отсутствовали. Критериями исключения при отборе испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания, черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, возраст младше 16 и старше 65 лет.

Оценка мотивации больных проводилась в рамках большого молекулярно-генетического изучения шизофрении. Испытуемые заполнили батарею психологических тестов и сдали биологические образцы для последующего выделения ДНК. Исследование было одобрено Этическим комитетом НЦПЗ. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Для оценки активизирующих аспектов мотивации использовали Опросник К.Карвера и Т.Уайта (BIS/BAS) в адаптации Г.Г.Князева. Опросник состоит из 24 пунктов, включая четыре отвлекающих. Остальные пункты образуют шкалы, оценивающие системы торможения и активации поведения. Пункты BIS отражают чувствительность к отрицательным сигналам, то есть тревогу («Если я думаю, что должно случиться что-то неприятное, я обычно начинаю сильно нервничать»). BAS состоит из трех шкал. Реактивность на стимулы награды (Reward Responsiveness) отражает склонность реагировать повышением энергии и положительными эмоциями в ситуациях, связанных с наградой («Если я вижу возможность осуществить то, что мне хочется, я сразу возбуждаюсь»). Драйв (Drive) – упорство в достижении цели («Я стараюсь изо всех сил, чтобы получить то, что хочу»). Поиск развлечений (Fun-seeking) – импульсивное стремление к удовольствию («Я обожаю новые ощущения и то, что меня возбуждает»). Ответы даются по 4-х балльной системе: от 1 – «для меня совершенно верно» до 4 – «для меня совершенно неверно». Баллы подсчитываются таким образом, что более высокие оценки отражают большую активацию соответствующей системы.

Для измерения гедонического аспекта мотивации использовали Шкалу времени переживания удовольствия (TEPS) D.E.Gard и соавт. [13] в собственной адаптации. Шкала состоит из 18 пунктов, которые отражают интенсивность предвкушения (шкала Ант, «Если в моей жизни намечается радостное событие, я жду его с огромным нетерпением») и наслаждения (Кон, «Я испытываю удовольствие от чашки горячего кофе или чая холодным утром»). Ответы даются по

6-ти балльной шкале: от «абсолютно не согласен» до «абсолютно согласен».

Для клинической оценки амотивированности применяли Шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS) в адаптации С.Н. Мосолова и Шкалу оценки апатии Р.Мерина (AES) в авторизованном переводе А.А. Варламова. В последнем случае использовали форму для самооценки пациентом. AES включает 18 пунктов, ответы на которые даются по 4-х балльной системе таким образом, что выраженной апатии соответствуют низкие оценки AES. Данные AES получены для 148 больных, PANSS – для 102 больных.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12.0. Анализируемые показатели были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и визуально. Оценки негативных симптомов (PANSS Н) и апатии (AES общий балл) имели нормальное распределение. Из психологических показателей только оценки по шкале Ант имели нормальное распределение, поэтому дальнейший анализ психологических шкал проводили с помощью непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, корреляции Спирмана) с поправкой Бонферрони на множественность сравнений (т.е. в случае межгрупповых сравнений – на количество анализируемых шкал, $p=6$). Уровень значимости различий принимали равным 0,05.

Результаты

Влияние пола и возраста. В группе больных имелись номинальные – не выдержавшие поправки на множественность сравнений – различия между мужчинами и женщинами по показателям Ант, Кон и СТП, а также корреляция СТП с возрастом. Здоровые мужчины и женщины значимо различались по шкале СТП ($z=4,51$, $p_{\text{корр}}=0,001$). Кроме того, оценки по поиску развлечений у них коррелировали с возрастом ($r_0=-0,28$; $p_{\text{корр}}=0,002$). Учитывая эти данные и тот факт, что для шкал TEPS характерны гендерные различия [13], для дальнейшего анализа оценки TEPS и BIS/BAS были стандартизованы с помощью средних и стандартных отклонений контрольной группы с учетом пола.

Межгрупповые различия. Больные отличались от здоровых повышением оценок по шкалам Драйв и Поиск развлечений (табл. 1). Следует отметить, что имелось множество корреляций между всеми шестью шкалами в обеих группах. Для того чтобы оценить их взаимосвязь и сократить число анализируемых переменных, провели факторный анализ стандартизованных оценок методом главных компонент с вращением VARIMAX. Было получено два значимых фактора со сходными нагрузками в группах. Факторы были интерпретированы как активационный, включавший шкалы САП, и эмоциональный (табл. 2). Последний опреде-

лялся как уровнем антиципирующего и консуматорного удовольствия, так и активностью системы торможения (тревожным аффектом), то есть выраженностью эмоциональных реакций в целом. Поскольку факторная структура в обеих группах была аналогичной, для каждого испытуемого вычислили значения факторов, полученных для всей выборки. Сравнение больных и здоровых по факторным оценкам подтвердило данные для отдельных шкал: больные характеризовались значимо более высокой выраженностью активационного компонента и несущественным снижением эмоционального (табл. 1).

Связь оценок TEPS и BIS/BAS с клиническими проявлениями амотивированности. Корреляции общепсихологических и клинических показателей амотивированности представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, с негативными симптомами отрицательно коррелировали оценки по шкалам Кон и Реактивность на стимулы награды, отражающим способность испытывать положительные эмоции в определенных ситуациях (корреляции пограничные и не выдержали поправку на множественность сравнений), а оценки по шкалам, измеряющим готовность действовать и прилагать усилия – Поиск развлечений и Драйв – с симптомами связаны не были. В то же время и гедонические и активационные компоненты мотивации коррелировали с показателями апатии. При этом общий балл по Шкале оценки апатии был значимо связан с выраженностью негативного ($r=-0,33$, $p_{\text{корр}}=0,003$), но не позитивного или общего синдромов PANSS.

Учитывая результаты факторного и корреляционного анализа, а также литературные данные о связи гедонических и активационных аспектов мотивации [16], мы предположили, что гедонические компоненты могут влиять на готовность действовать и прилагать усилия, а последние, в свою очередь, на негативные симптомы, но не непосредственно, а через специфические для патологических состояний симптомы апатии. Гипотезу проверяли методом моделирования структурными уравнениями. Описанную «последовательную» модель сопоставляли с полной моделью и моделью, в которой гедонические и активационные компоненты независимы (рис. 1). Согласно Akaike Information Criterion «последовательная» модель имела преимущество перед двумя другими ($AIC=0,37$ против 0,40 для полной и 0,83 для модели с независимыми гедоническим и активационными компонентами мотивации) и в отличие от них характеризовалась удовлетворительными параметрами соответствия эмпирическим данным: $\chi^2=10,32$, $df=8$, $p=0,24$; $RMSEA=0,06$; $SRMSR=0,05$; $CFI=0,98$. (Требуемые параметры: p для $\chi^2>0,05$; $RMSEA<0,06$, $SRMR<0,08$, $CFI>0,95$ [21]).

Гетерогенность больных и здоровых. Для проверки гипотезы о том, что слабые межгрупповые различия по гедонической способности обусловлены

Таблица 1

Стандартизованные средние значения психологических показателей мотивации в группах больных шизофренией и здоровых

Показатель ¹	Больные n=152	Здоровые n=159	Значимость различий ²
TEPS Ант	0,12 ±1,16	-0,03±1,10	ns
TEPS Кон	-0,12±1,22	0,04±1,10	ns
BAS Реактивность на стимулы награды	-0,00±1,09	0,00±1,00	ns
BAS Поиск развлечений	0,30±0,95	-0,00±1,00	z=-2,64, p _{корр} =0,0495
BAS Драйв	0,33±0,88	0,00±0,77	z=-3,85, p _{корр} =0,0007
BIS	-0,05±1,13	-0,02±1,02	ns
Фактор 1. Активационный	0,19±1,04	-0,18±0,92	t=3,32, p _{корр} =0,002
Фактор 2. Эмоциональный	-0,07±1,02	0,07±0,98	ns

Примечания: ¹ – показатели шкал стандартизованы на среднее и стандартное отклонение контрольной группы с учетом пола; ² – для отдельных шкал использовали критерий Манна-Уитни; для факторов, оценки по которым имели нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента; факторные нагрузки представлены в табл. 2.

Таблица 2

Факторные нагрузки в группах больных и здоровых

Показатель	Общая выборка		Больные		Здоровые	
	Ф Ак	Ф Эм	Ф Ак	Ф Эм	Ф Ак	Ф Эм
TEPS Ант		0,68	0,50	0,61		0,79
TEPS Кон		0,71		0,69		0,78
BAS Реактивность на стимулы награды	0,66		0,69		0,71	
BAS Поиск развлечений	0,72		0,73		0,67	
BAS Драйв	0,88		0,86		0,87	
BIS		0,70		0,73		0,54
Доля объясняемой дисперсии	0,32	0,30	0,35	0,26	0,30	0,33

Примечания: Ф Ак – активационный фактор, Ф Эм – эмоциональный фактор, нагрузки <0,05 не показаны.

Таблица 3

Корреляции оценок TEPS и BIS/BAS с клиническими показателями амотивированности

Показатель	Среднее	TEPS Ант	TEPS Кон	BAS PH	BAS PP	BAS Д	BIS
Длительность болезни	10,20±9,58	0,08	0,20*	0,03	0,01	-0,16	0,21*
Возраст манифестации	25,72±8,48	0,01	0,05	-0,09	0,02	0,01	-0,19*
PANSS П	31±10	0,02	0,18	0,12	0,00	0,19	-0,28**
PANSS Н	21±9	-0,16	-0,23*	-0,22*	-0,14	-0,08	0,04
PANSS О	44±23	-0,11	0,01	0,05	-0,11	0,04	0,01
AES Общий балл	41,45±9,05	0,19*	0,18*	0,33***	0,10	0,35***	-0,06

Примечания: в таблице представлены корреляции Спирмана, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001. PANSS П, Н и О – оценки позитивного, негативного и общего синдромов по шкале PANSS. BAS PH, PP и Д – шкалы BAS Реактивность на стимулы награды, Поиск развлечений и Драйв, AES – Шкала оценки апатии. Длительность болезни и возраст манифестации оценивались в годах.

гетерогенностью больных, а именно снижением Ант и/или Кон только в подгруппе пациентов, провели кластерный анализ пациентов методом k-сортировки. Было получено два кластера, численностью 77 и 75 человек, которые значимо различались по всем мотивационным показателям, за исключением СТП (табл. 4). При этом первая группа характеризовалась снижением гедонических параметров, а вторая –

повышением всех переменных относительно среднего контрольной группы. Между кластерами не было различий по полу, возрасту, возрасту манифестации, длительности заболевания, выраженности позитивных и общих симптомов. Однако «гипогедонический» кластер продемонстрировал более выраженные негативные симптомы и симптомы апатии (табл. 5).

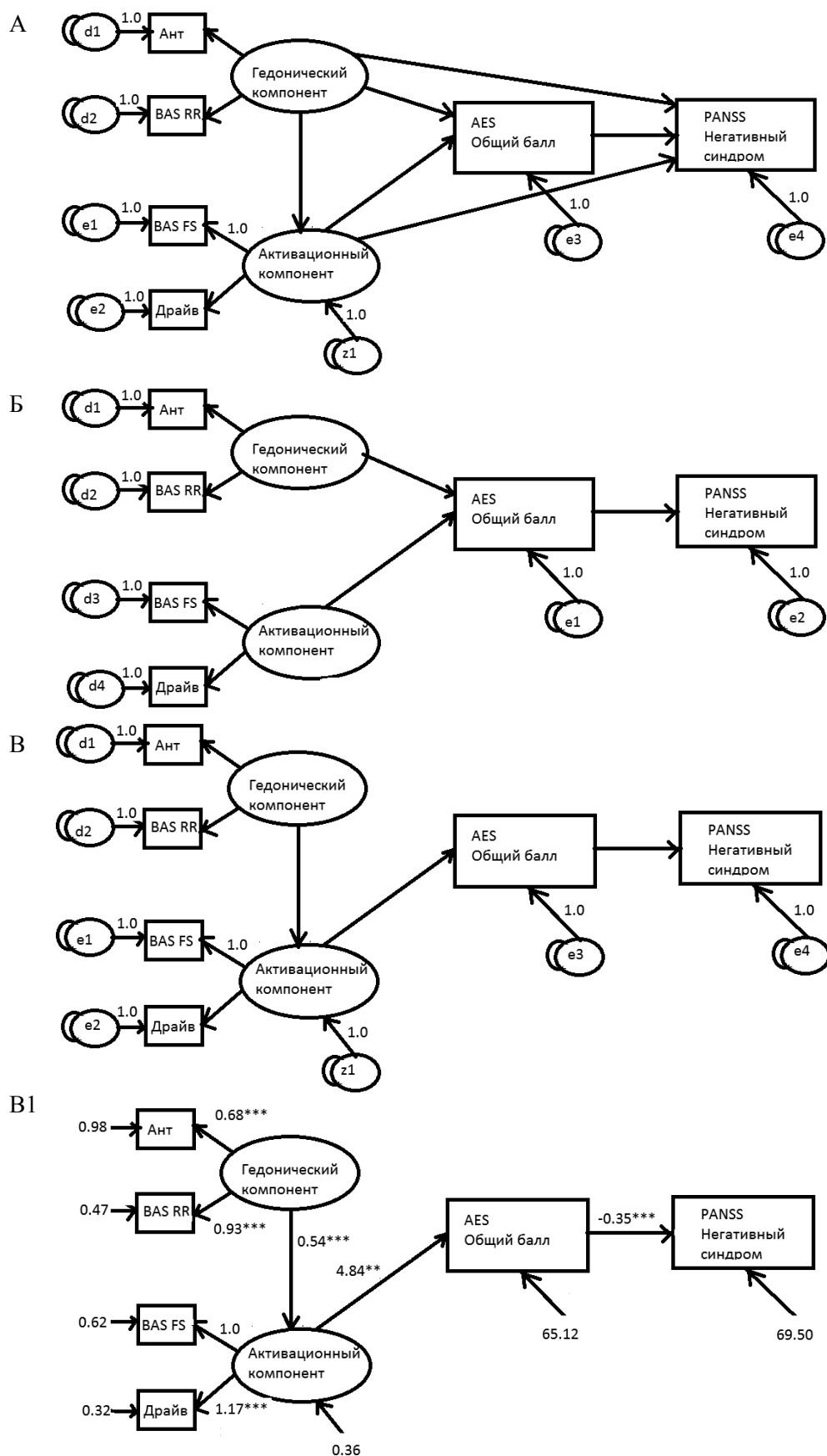


Рис. 1. Модели взаимосвязей между психологическими компонентами мотивации и клиническими проявлениями амотивированности в группе больных шизофренией

Примечания: А – полная модель, Б – модель с независимыми гедоническими и активационными компонентами, В – последовательная модель, В1 – результаты для последовательной модели. d, e – члены ошибки измерения, z – член возмущения. Значимость путей коэффициентов: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. BAS RR и FS – шкалы BAS Реактивность на награду и Поиск развлечений.

Таблица 5

Средние показатели мотивации и негативных симптомов в кластерах больных

Показатель	Кластер 1 n=77	Кластер 2 n=75
TEPS Ант	-0,59±1,03	0,86±0,76***
TEPS Кон	-0,79±1,21	0,57±0,76***
BAS Реактивность на стимулы награды	-0,65±1,07	0,66±0,60***
BAS Поиск развлечений	-0,24±0,88	0,86±0,65***
BAS Драйв	-0,06±0,85	0,73±0,72***
BIS	-0,19±1,25	0,09±0,97
PANSS Негативный синдром	23±9	18±7*
AES Общий балл	39,44±8,71	43,52±8,98*

Примечания: *** – различия между кластерами значимы на уровне $p_{\text{корр}}=0,001$, * – $p_{\text{корр}}<0,05$. Из семи клинико-демографических показателей представлены только два, для которых имелись значимые различия: PANSS Н, $t=3,25$, $p_{\text{корр}}=0,011$, и AES Общий балл, $t=2,81$, $p_{\text{корр}}=0,040$.

Аналогичный анализ в группе здоровых также выявил кластеры с повышенными и сниженными показателями мотивации (82 и 77 чел.). Поскольку снижение мотивации в разных когортах может объясняться разными причинами [42] и иметь разную конфигурацию, мы провели попарное сравнение особенностей пациентов и здоровых, входящих

в аналогичные кластеры (рис. 2). Оказалось, что между «гипогедоническими» кластерами больных и здоровых различия незначительны и не выдерживают поправки на множественность сравнений, хотя имелась тенденция к снижению у больных относительно контроля консумматорного удовольствия ($z=1,94$, $p=0,052$) и повышению по шкалам Поиск развлечений ($z=-2,56$, $p=0,010$) и Драйв ($z=-2,16$, $p=0,031$). «Высоко мотивированные» кластеры больных и здоровых были сходны по гедоническим показателям, однако у больных была выше оценка по шкале Драйв ($z=-4,21$, $p_{\text{корр}}=0,0002$).

Обсуждение

Исследование не выявило редукции антиципирующего удовольствия в общей группе пациентов. Данные свидетельствуют о существовании подгруппы больных со сниженной в целом гедонической способностью и выраженной негативной симптоматикой. Однако с негативными симптомами коррелировало не предвкушение, а реакция на ситуацию, ассоциированную с удовольствием (консумматорное удовольствие и реактивность на стимулы награды). Такие результаты в определенной степени

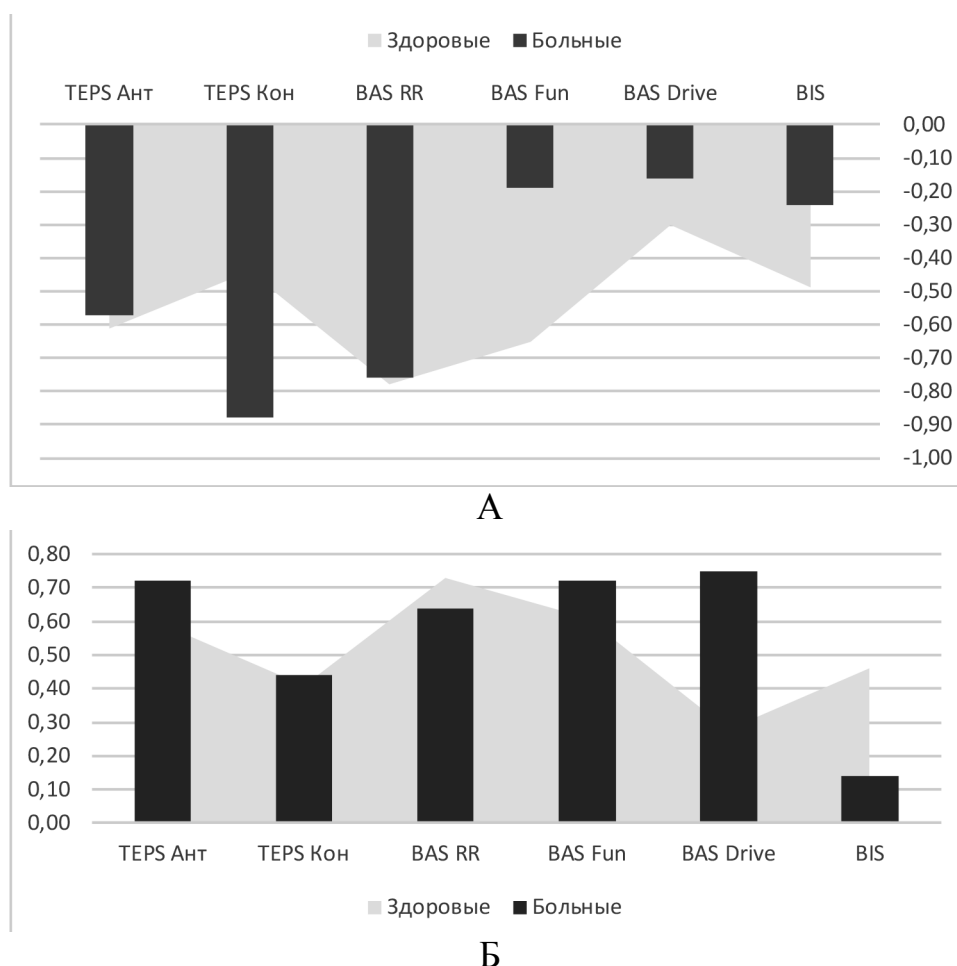


Рис. 2. Показатели мотивации больных и здоровых

Примечания: А – сравнение гипогедонических кластеров. Б – сравнение высоко мотивированных кластеров. BAS RR, Fun и Drive – шкалы BAS Реактивность на награду, Поиск развлечений и Драйв.

согласуются с данными об отсутствии выраженной диссоциации между антиципирующим и консуматорным удовольствием при шизофрении в целом [24, 27, 31, 37, 44] и о снижении у части больных преимущественно консуматорного компонента [39, 42]. Вместе с тем, они противоречат гипотезе о том, что в основе мотивационного субдомена негативных симптомов при данном заболевании лежит снижение способности предвкушать приятные события, нашедшей подтверждение при исследовании меньших выборок пациентов и контроля [14, 26, 30]. Мы также не выявили гиперактивности системы торможения у больных и ее корреляции с симптомами апатии, что можно рассматривать в пользу предположения об автономности изменений в активности эмоциональных систем позитивной и негативной валентности при шизофрении [9].

На первый план при исследовании больных вышло повышение у них самооценки прилагаемых усилий (шкала Драйв). На этом основании можно предположить, что для больных субъективная «цена» усилий выше, чем в норме. Такое объяснение согласуется с текущим взглядом, основанном на экспериментальных данных, согласно которому у больных нарушены процессы, обеспечивающие оценку и вложение усилий [15, 18]. Убеденностью больных в том, что они и так стараются изо всех сил для достижения цели, можно объяснить наблюдаемый в эксперименте отказ больных браться за более трудные задачи при увеличении вознаграждения [17]. Механизмы болезненного процесса, которые ведут к увеличению стоимости усилий, остаются неясными. Мы не обнаружили отчетливой связи этого явления с выраженностью какой-либо группы симптомов. Более того, тенденция высоко оценивать свои усилия обнаруживалась у больных, как высоко, так и низко оценивающих свою гедоническую способность (в высоко мотивированном и гипогедоническом кластерах). Следует отметить, что снижению самооценки усилий, так же как снижению гедонических аспектов мотивации, соответствовало усиление апатии. Это позволило нам предположить, что связь прилагаемых усилий и гедонических составляющих мотивации с негативной симптоматикой опосредована симптомами апатии. Моделирование структурными уравнениями пока-

зало удовлетворительное соответствие этой модели данным, однако параметры соответствия были пограничными, а выборка для этого анализа ($n=98$) меньше рекомендованной ($n>150$). Таким образом, предложенная модель взаимоотношений между общими аспектами мотивации и клиническими показателями амотивированности нуждается в подтверждении и расширении в репликационных исследованиях. Ранее сообщалось, что недостаток приложения физических усилий связан с симптомами безволия и ангедонии [41], а когнитивных – с комбинированным влиянием таких факторов как коэффициент интеллекта и выраженность негативных и позитивных симптомов [29]. D.E.Gard и соавт. [15] в экологическом эксперименте показали, что больные менее точно оценивают необходимую для достижения цели работу и это связано с нарушением нейрокогнитии. Однако корреляций между принятием решения на основе учета усилий и ценности стимула в эксперименте и оценкой САП (по опроснику BIS/BAS) выявлено не было [20]. Можно предположить, что субъективная цена усилия представляет собой лишь одно из условий принятия решений о необходимости действовать и сама, в свою очередь, является результатом взаимодействия целого ряда факторов, которые еще должны быть установлены.

В целом, проведенное исследование позволяет заключить, что редукция антиципирующего удовольствия не является характерной для шизофрении, хотя оно может быть снижено вместе с другими компонентами гедонической способности у части больных, и это снижение, по-видимому, связано с выраженностью клинической, в первую очередь негативной, симптоматики. У больных выявлена переоценка собственных усилий, направленных на достижение цели, что, возможно, является одним из факторов пассивности пациентов и их отказа от решения сложных задач. Подобная переоценка непосредственно не связана с негативной симптоматикой и предположительно является производной от ряда факторов болезненного процесса и исходных индивидуальных ресурсов, что требует дальнейшего изучения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-06-00100а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Изд-во МГУ, 1991. 256 с.
2. Семенова Н.Д., Фурсов Б.Б. К вопросу о психодиагностике мотивации в психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации шизофрении. Часть I // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 1. С. 34–39.
3. Фурсов Б.Б. Проблема мотивации и ее нарушений при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 4. С. 91–100.
4. Barch D.M. Emotion, motivation, and reward processing in schizophrenia spectrum disorders: what we know and where we need to go // Schizophr. Bull. 2008. V. 34. P. 816–818.
5. Barch D.M., Dowd E.C. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36. P. 919–934.
6. Barch D.M., Pagliaccio D., Luking K. Mechanisms Underlying Motivational Deficits in Psychopathology: Similarities and Differences in Depression and Schizophrenia // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2016. Vol. 27. P. 411–449.
7. Buck B., Lysaker P.H. Consummatory and anticipatory anhedonia in schizophrenia: stability, and associations with emotional distress and social function over six months // Psychiatry Res. 2013. Vol. 205. P. 30–35.
8. Chan R.C., Wang Y., Huang J. et al. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure in schizophrenia: cross-cultural validation and extension // Psychiatry Res. 2010. Vol. 175. P. 181–183.

9. Cohen A.S., Minor K.S., Najolia G.M. A framework for understanding experiential deficits in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 178. P. 10–16.
10. Favrod J., Ernst F., Giuliani F., Bonsack C. Validation of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) in a French-speaking environment // *Encephale*. 2009. V. 35. P. 241–248.
11. Fortunati R., Ossola P., Camerlengo A. et al. Anhedonia in schizophrenia: The role of subjective experiences // *Compr. Psychiatry*. 2015. Vol. 62. P. 152–160.
12. Foussias G., Siddiqui I., Fervaha G., Agid O., Remington G. Dissecting negative symptoms in schizophrenia: opportunities for translation into new treatments // *J. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 29. P. 116–126.
13. Gard D.E., Gard M.K., Kring A.M., John O.P. Anticipatory and consummatory experience of pleasure: A scale development study // *J. Res. Personality*. 2006. Vol. 40. P. 1086–1102.
14. Gard D.E., Kring A.M., Gard M.G., Horan W.P., Green M.F. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure // *Schizophr. Res.* 2007. V. 93. P. 253–260.
15. Gard D.E., Sanchez A.H., Cooper K., Fisher M., Garrett C., Vinogradov S. Do people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful behavior, or both? // *J. Abnorm. Psychol.* 2014. Vol. 123. P. 771–782.
16. Geaney J.T., Treadway M.T., Smillie L.D. Trait Anticipatory Pleasure Predicts Effort Expenditure for Reward // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. e0131357. doi: 10.1371/journal.pone.0131357
17. Gold J.M., Waltz J.A., Frank M.J. Effort cost computation in schizophrenia: a commentary on the recent literature // *Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 78. P. 747–753.
18. Green M.F., Horan W.P., Barch D.M., Gold J.M. Effort-Based Decision Making: A Novel Approach for Assessing Motivation in Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2015. Vol. 41. P. 1035–1044.
19. Horan W.P., Wynn J.K., Mathis I., Miller G.A., Green M.F. Approach and withdrawal motivation in schizophrenia: an examination of frontal brain asymmetric activity // *PLoS One*. 2014. V. 9. e110007. doi: 10.1371/journal.pone.0110007
20. Horan W.P., Reddy L.F., Barch D.M. et al. Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 2—External Validity and Correlates // *Schizophr. Bull.* 2015. Vol. 41. P. 1055–1065.
21. Hu L., Bentler P.M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives // *Structural Equation Modeling*. 1999. Vol. 6. N 1. P. 1–55.
22. Kring A.M. Emotion in schizophrenia: Old mystery, new understanding // *Current Directions in Psychological Science*. 1999. Vol. 8. P. 160–163.
23. Kring A.M., Barch D.M. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. P. 725–736.
24. Li Y., Mou X., Jiang W. et al. A comparative study of anhedonia components between major depression and schizophrenia in Chinese populations // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2015. Vol. 14. 24. doi: 10.1186/s12991-015-0061-3
25. Loas G., Monestes J.L., Yon V., Thomas P., Gard D.E. Anticipatory anhedonia in schizophrenia subjects // *Encephale*. 2010. Vol. 36. P. 85–87.
26. Lui S.S., Wang Y., Shi Y.F. et al. Subjective pleasure experience in patients with recent-onset schizophrenia: A preliminary report // *Psychiatry Res.* 2015. Vol. 228. P. 166–169.
27. Mann C.L., Footer O., Chung Y.S., Driscoll L.L., Barch D.M. Spared and impaired aspects of motivated cognitive control in schizophrenia // *J. Abnorm. Psychol.* 2013. Vol. 122. P. 745–755.
28. Medalia A., Brekke J. In search of a theoretical structure for understanding motivation in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 36. P. 912–918.
29. Morra L.F., Gold J.M., Sullivan S.K., Strauss G.P. Predictors of neuropsychological effort test performance in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 162. P. 205–210.
30. Mote J., Minzenberg M.J., Carter C.S., Kring A.M. Deficits in anticipatory but not consummatory pleasure in people with recent-onset schizophrenia spectrum disorders // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 159. P. 76–79.
31. Mucci A., Dima D., Soricelli A. et al. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 1765–1778.
32. Poyraz C.F., Holznner E., Bailey M.R. et al. Decreasing Striatopallidal Pathway Function Enhances Motivation by Energizing the Initiation of Goal-Directed Action // *J. Neurosci.* 2016. Vol. 36. P. 5988–6001.
33. Reddy L., Green M.F., Rizzo S. et al. Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: an evaluation of motivational profiles // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 159. P. 164–170.
34. Reddy L.F., Green M.F., Wynn J.K., Rinck M., Horan W.P. Approaching anger in schizophrenia: What an implicit task tells you that self-report does not // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 176. P. 514–519.
35. Reddy L.F., Horan W.P., Green M.F. Motivational Deficits and Negative Symptoms in Schizophrenia: Concepts and Assessments // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016. Vol. 27. P. 357–373.
36. Salamone J.D., Yohn S.E., López-Cruz L., San Miguel N., Correa M. Activation and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology // *Brain*. 2016. Vol. 139. P. 1325–1347.
37. Schlosser D.A., Fisher M., Gard D., Fulford D., Loewy R.L., Vinogradov S. Motivational deficits in individuals at-risk for psychosis and across the course of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 158. P. 52–57.
38. Scholten M.R., van Honk J., Aleman A., Kahn R.S. Behavioral inhibition system (BIS), behavioral activation system (BAS) and schizophrenia: relationship with psychopathology and physiology // *J. Psychiatr. Res.* 2006. Vol. 40. P. 638–645.
39. Strauss G.P., Kappenman E.S., Culbreth A.J., Catalano L.T., Lee B.G., Gold J.M. Emotion regulation abnormalities in schizophrenia: cognitive change strategies fail to decrease the neural response to unpleasant stimuli // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 39. P. 872–883.
40. Strauss G.P., Whearty K.M., Frost K.H., Carpenter W.T. An Affective Neuroscience Model of Impaired Approach Motivation in Schizophrenia // *Nebr. Symp. Motiv.* 2016. Vol. 63. P. 159–203.
41. Strauss G.P., Whearty K.M., Morra L.F., Sullivan S.K., Ossenfort K.L., Frost K.H. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 170. P. 198–204.
42. Strauss G.P., Wilbur R.C., Warren K.R., August S.M., Gold J.M. Anticipatory vs. consummatory pleasure: what is the nature of hedonic deficits in schizophrenia? // *Psychiatry Res.* 2011. Vol. 187. P. 36–41.
43. Trémeau F., Antonius D., Nolan K., Butler P., Javitt D.C. Immediate affective motivation is not impaired in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 159. P. 157–163.
44. Tso I.F., Grove T.B., Taylor S.F. Differential hedonic experience and behavioral activation in schizophrenia and bipolar disorder // *Psychiatry Res.* 2014. Vol. 219. P. 470–476.
45. Waltz J.A., Gold J.M. Motivational Deficits in Schizophrenia and the Representation of Expected Value // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016. Vol. 27. P. 375–410.
46. Wynn J.K., Horan W.P., Kring A.M., Simons R.F., Green M.F. Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia // *Int. J. Psychophysiol.* 2010. Vol. 77. P. 141–149.

САМООЦЕНКА ГЕДОНИЧЕСКИХ И АКТИВАЦИОННЫХ АСПЕКТОВ МОТИВАЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ЕЕ СВЯЗЬ С НЕГАТИВНЫМИ СИМПТОМАМИ

М.В. Алфимова, Т.В. Лежейко, М.И. Болгов, Д.В. Тихонов, В.Е. Голимбет

Цель работы заключалась в сравнительном анализе антиципирующего и консуматорного компонентов гедонической способности и систем активации и торможения поведения у больных шизофренией и здоровых, а также в оценке связи между особенностями мотивационной системы больных и негативной симптоматикой. Обследовано 152 больных расстройствами шизофренического спектра и 159 здоровых испытуемых. Для оценки компонентов мотивации использовали Шкалу времени переживания удовольствия (TEPS) и Опросник Карвера и Уайта (BIS/BAS). Негативные симптомы и симптомы апатии оценивали с помощью Шкалы негативных и позитивных синдромов (PANSS) и Шкалы оценки апатии (AES). Исследование не выявило редукции антиципирующего или консуматорного удовольствия в общей группе пациентов. Данные кластерного анализа свидетельствуют о суще-

ствовании подгруппы больных со сниженной в целом гедонической способностью и выраженной негативной симптоматикой. Больные отличались от здоровых повышением оценок по шкалам BAS Драйв и Поиск развлечений. Эти результаты позволяют предположить, что для больных характерна переоценка собственных усилий, направленных на достижение цели, и это, возможно, является одним из факторов пассивности пациентов и их отказа от решения сложных задач. Подобная переоценка не была непосредственно связана с негативной или другой симптоматикой и очевидно является производной от ряда факторов болезненного процесса и исходных индивидуальных ресурсов, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: шизофрения, удовольствие, апатия, BIS/BAS, усилие.

SELF-ASSESSMENT OF HEDONISTIC AND ACTIVATIONAL MOTIVATION ASPECTS IN SCHIZOPHRENIA AND ITS RELATION TO NEGATIVE SYMPTOMS

M.V. Alfimova, T.V. Lezheiko, M.I. Bolgov, D.V. Tikhonov, V.E. Golimbet

The authors report the results of comparative analysis of anticipatory and consummatory components of hedonism as well as behavioural inhibition and activation systems in schizophrenic patients and healthy controls, and also the results of looking into relationship between patients' motivational characteristics and their negative symptoms. Material: 152 patients with schizophrenia spectrum disorders and 159 healthy controls. Motivational characteristics were measured by means of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) and the Carver and White scales (BIS/BAS). Negative and apathy symptoms were measured by means of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Apathy Evaluation Scale (AES).

Results show no decrease of anticipatory or consummatory pleasure

in the patient group in general. Data of cluster analysis reveal a patient subgroup with diminished hedonistic capacity and obvious negative symptoms. The patients happen to have higher scores on BAS Drive and BAS Fun Seeking scales than the controls. This finding suggests the patients are overestimate about their own efforts in achieving the goal and that could be a factor of their passivity and avoidance of problem solving. These exaggerated opinions are not directly related to negative or other symptoms, and obviously stem from a number of factors that have to do with the disease process and initial individual resources. The authors stress the importance of further research.

Key words: schizophrenia, pleasure, apathy, BIS/BAS, effort.

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

Лежейко Татьяна Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ.

Болгов Максим Игоревич – младший научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ.

Тихонов Денис Витальевич – младший научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ.

Голимбет Вера Евгеньевна – доктор биологических наук, профессор ФГБНУ НЦПЗ.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ

В.Э. Пашковский¹, А.Г. Софронов^{1,2}, И.Д. Федоровский¹, А.Е. Добровольская¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Социальная адаптация представляет собой совокупность процессов приспособления к внешней среде, а ее уровень определяется мерой успешности функционирования субъекта в социуме с точки зрения общественных норм [7, 8, 16]. Нарушения социальной адаптации включаются в международные классификации и рассматриваются как сущностный признак шизофрении. Так, в DSM-5 отмечается, что с момента возникновения заболевания уровень функционирования в одной или нескольких областях, таких как работа, межличностные отношения или самообслуживание, становится заметно ниже уровня, достигнутого до начала болезненного процесса [20]. По данным интернет-опроса медицинских работников, проведенного М. Barrios [17], ограничения активности и ограничения возможностей партнерства широко затронуты в данной популяции и очень сильно зависят от нейрокогнитивных и социально-когнитивных нарушений и факторов окружающей среды [3, 11]. В других работах определены корреляции между динамическими показателями течения шизофренического процесса, уровнем социального функционирования и психопатологическими расстройствами. Установлена структура биопсихосоциальных факторов, влияющих на социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии [15]. Также, как величина показателя общей заболеваемости психическими расстройствами может быть обусловлена влиянием социально-экономических факторов и мер по оптимизации психиатрической помощи [5], так и показатели социальной адаптации зависят от межличностных, социально-экономических и культурных контекстов.

Одним из факторов, неблагоприятно влияющих на социальную адаптацию, является частота и длительность госпитализаций в психиатрический стационар. Показано, что значение показателей социального функционирования и качества жизни находится в прямой зависимости от наличия наследственной отягощенности по психическому заболе-

ванию, возраста, в котором началось заболевание, длительности заболевания, частоты и длительности госпитализаций [12]. Вместе с тем, оказалось мало работ, посвященных как комплексному изучению клинико-демографических, так и клинико-социальных факторов, приводящих к частому стационарному [13], не изучены социально-демографические профили больных с редкими госпитализациями [22].

Цель исследования – провести сопоставление показателей социальной адаптации больных параноидной шизофренией с различной частотой госпитализаций и оценить их социально-демографический профиль.

Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы амбулаторные карты 1 327 больных с психическими расстройствами шизофренического спектра, наблюдающихся у психиатров психоневрологического диспансера №5 Красногвардейского района г. Санкт-Петербурга. В исследование было включено 116 больных параноидной шизофренией в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10: F20.004 – 31 (26,7%) человек, F20.006 – 68 (58,6%) человек, F20.014 – 13 (11,2%) человек, F20.018 – 1 (0,9%) человек, F20.019 – 3 (2,6%) человека; в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст $45,8 \pm 10,4$ лет), из них женщин – 54, мужчин – 62. Инвалидов I группы было 3 человека, II – 71 человек, III – 3 человека. 39 пациентов инвалидности не имели. Критериями включения в исследование было отсутствие острой психопатологической симптоматики, длительность наблюдения не менее 5 лет, возраст не ниже 18 лет, исключения – псевдоорганический дефект с выраженными проявлениями атактического мышления и шизофазии. Для решения поставленной в исследовании задачи проведено ретроспективное изучение частоты госпитализаций. В ряде работ [1, 4, 6, 9, 14, 23] отмечалась известная методическая сложность определения этого критерия. В соответствии

с имеющимися данными в качестве критерия частых госпитализаций была принята такая их частота, при которой коэффициент частоты госпитализаций превышал 1,0 за любой период болезни длительностью не менее 5 лет. Пациенты всей выборки были поделены на три группы: две группы сравнения и одну контрольную. Частота госпитализаций в исследуемых группах определялась за последние 10 лет. В I группу (частые госпитализации) вошло 38 больных в возрасте $51,7 \pm 3,9$ лет (25 муж. и 13 жен.). Длительность заболевания: 20–25 лет – 7 (18,4%), 26–29 лет – 10 (26,3%), 30 лет и выше – 21 (55,3%); со средним количеством госпитализаций $12,1 \pm 5,3$ и имеющих коэффициент частоты госпитализаций в психиатрический стационар 3 и более раз в 5 лет. Во II группу (редкие госпитализации) также вошло 38 человек в возрасте $53,1 \pm 4,0$ лет (16 муж. и 22 жен.). Длительность заболевания: 20–25 лет – 17 (44,7%), 26–29 лет – 13 (34,2%), 30 лет и выше – 8 (21,0%), со средним количеством госпитализаций $3,4 \pm 2,5$, имеющих одну или не имеющих госпитализаций в психиатрический стационар в течение последних 5 лет. III группу (контрольную – частота госпитализаций которых не определяется ни как частые, ни как редкие) составили 40 пациентов (21 муж. и 19 жен.) в возрасте от 19 до 44 лет ($33,4 \pm 6,7$). Длительность заболевания: 10 лет – 23 (57,5%), 10–14 лет – 12 (30,0%), 15–19 лет – 4 (10,0%), 20 лет – 1 (2,5%), со средним количеством госпитализаций за весь период заболевания $4,7 \pm 3,7$.

В исследовании использовались клинико-психопатологический, клинико-архивный и статистический методы. Стандартизация клинико-психопатологического исследования проводилась в форме структурированного интервью, на основании специально разработанной карты, состоящей из 5 модулей и включающей демографические, клинико-психопатологические и социальные характеристики пациентов, также проводилось изучение амбулаторных карт и

беседы с родственниками. Применялся опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных И.Я.Гуровича и А.Б.Шмуклера [2]. С помощью статистического пакета STATISTICA 7.0 проводилось вычисление показателей описательной статистики [10]. Определялись среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах: значения 25 и 75 перцентилей (Q). При сопоставлении трех групп по одному количественному или порядковому признаку применялся метод Краскела-Уоллиса, двух групп – метод Манна-Уитни. При сопоставлении трех групп по бинарному признаку использовался критерий Манна-Уитни в обратном применении, двух групп – критерий χ^2 . Уровень значимости в данном исследовании был принят для парных сравнений с поправкой Бонферрони $p < 0,017$.

Результаты

В данном исследовании в качестве показателей социальной адаптации рассматривались показатели достигнутого уровня образования, трудовой деятельности, семейных взаимоотношений, дневной активности, общения с друзьями и знакомыми, материально-бытового обеспечения (доход, жилье, питание, одежда).

Оценка уровня образования (табл. 1) выявила значимое межгрупповое отличие по тесту Краскела-Уоллиса ($p < 0,01$). Попарное сравнение показало, что уровень образования во II группе значимо выше, чем в I ($p < 0,01$) и в III ($p < 0,01$). Различия между I и III группами статистически не значимы ($p > 0,05$).

В I группе значимо выше, чем во II и III группах, доля лиц, прервавших получение образования в связи с тяжестью заболевания – ($p < 0,01$) и 81,6% vs 32,5% ($p < 0,01$) соответственно 81,6% vs 21,0%. Значимых различий между II и III группами не выявлено.

Показатели трудового стажа представлены в табл. 2.

Таблица 1

Уровень образования

Балл	Показатель	I группа n=38		II группа n=38		III группа n=40	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Учёная степень	0	0	0	0	0	0
2	Последипломное (аспирантура)	0	0	0	0	0	0
3	Высшее (ВУЗ)	7	18,4	18	47,4	12	30,0
4	Незаконченное высшее (ВУЗ)	8	21,0	7	18,4	1	2,5
5	Среднее профессиональное (техникум, колледж)	9	23,7	12	31,6	13	32,5
6	Среднее (10-11 классов средней школы)	9	23,7	0	0	12	30,0
7	Неполное среднее (5-9 классов средней школы)	5	13,2	1	2,6	2	5,0
8	Начальное (1-4 классов средней школы)	0	0	0	0	0	0
Медиана (Me)		5,0		4,0		5,0	
Интерквартильный размах (Q)		4,0-6,0		3,0-5,0		3,0-6,0	
Уровень значимости		p=0,0011*; pI-II =0,0011; pI-III =0,6855; pII-III =0,0035					

Примечания: * – тест Краскела-Уоллиса.

Показатели трудового стажа

Балл	Показатель	I группа n=38		II группа n=38		III. группа n=40	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Непрерывный с начала трудовой деятельности	2	5,3	13	34,2	9	22,5
2	Трудовой стаж с короткими перерывами	8	21,0	12	31,6	11	27,5
3	Трудовой стаж с длительными перерывами	10	26,3	11	28,9	6	15,0
4	Никогда не работал	18	47,4	2	5,3	14	35,0
Медиана (Me)		3,0		2,0		2,5	
Интерквартильный размах (Q)		2,0-4,0		1,0-3,0		2,0-4,0	
Уровень значимости (p)		p=0,0001*; pI-II=0,0000; pI-III=0,0588; pII-III=0,0371					

Примечания: * – тест Краскела-Уоллиса.

Как видно из табл. 2, показатели трудового стажа имели статистически значимые различия только между I и II группами ($p<0,01$) за счет преобладания во II группе лиц с непрерывным стажем с начала трудовой деятельности и пациентов, никогда не работавших, в I группе. За последние 10 лет работающие пациенты сменяли места работы от 1 до 8 раз, что соответствовало 1–8 баллам. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 8, 0 (7,0–8,0), во II – 2,5 (1,0–8,0) и в III – 5,5 (1,0–8,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимо и равнялось 0,0001. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$) и между I и III группами ($p<0,01$).

Смену мест работы объясняли: морбидными причинами (редукция энергетического потенциала и пр.) в I группе – 2 (5,3%) человек, во II – 9 (23,7%) человек, в III – 3 (7,5%); увольнением в связи с сокращением и реорганизацией предприятия в I группе – 2 (5,3%) человек, во II – 3 (7,9%) человек, в III – 4 (10,0%); отсутствием интереса к работе в I группе – 3 (7,9%) человек, во II – 3 (7,9%) человек, в III – 2 (5,0%). Межгрупповые различия статистически не значимы. Конфликты с администрацией и коллективом как причину смены мест работы пациенты I группы не указывали, во II эту причину указали 1 (28,9%) человек, в III – 2 (5,0%). Значимыми оказались различия между I и II ($p<0,01$) и II и III ($p<0,01$) группами.

Уровень занятости на момент обследования был низким: у больных с частыми госпитализациями составил 15,8%, а с редкими – 47,3%. Не работало 28 (73,7%) человек в I, 18 (47,4%) человек во II и 22 (55,0%) человека – в III группе. Межгрупповые различия оказались статистически не значимыми.

Признак «использование персонального компьютера» оценивался 1–4 баллами в диапазоне от «ежедневно» до «никогда». Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 4, 0 (1,0–4,0), во II – 2,0 (1,0–4,0) и в III – 1,0 (1,0–1,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым

и равнялось 0,0000. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$), между I и III и II и III группами ($p<0,01$). Ежедневно использовали компьютер 14 (36,8%) пациентов I и 16 (42,1%) II группы. Значимых различий между этими группами не обнаружено.

Признак «ведение домашнего хозяйства» оценивался 1–5 баллами. В I группе большинство пациентов – 17 (44,7%) обслуживались родственниками и нуждались в уходе; во II наиболее значительной была доля лиц, которые обслуживали себя и окружающих, но в объеме меньшем, чем до болезни – 13 (34,2%) и в III – превалировало количество пациентов, полностью обслуживающих себя и окружающих – 17 (42,5%). Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 3, 0 (1,0–5,0), во II – 2,0 (1,0–3,0) и в III – 2,0 (1,0–3,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) оказалось статистически не значимым и равнялось 0,0196. Значимые различия были выявлены между I и III группами ($p<0,01$) и между I и II группами ($p=0,016$).

Признак «частота посещения магазина» оценивался 1–5 баллами в диапазоне от ежедневного посещения до отсутствия посещений. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 4, 0 (3,0–4,0), во II – 2,0 (2,0–4,0) и в III – 2,0 (2,0–2,5). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0004. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$) и между I и III группами ($p<0,01$).

Дневная активность за последний год наблюдения оценивалась частотой прогулок, использования общественного транспорта, частотой посещения театров, музеев и других мест отдыха, частотой посещения церкви.

Доли пациентов как I, так и II группы, совершавших ежедневные прогулки, были одинаковы – по 12 (31,6%) человек. Признак характеризовался 1–4 баллами от «ежедневно» до «никогда не совершал». Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 2,5 (1,0–4,0),

во II – 2,0 (1,0–2,0) и в III – 2,0 (1,0–2,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически не значимым и равнялось 0,0615. Также не значимыми были и межгрупповые различия.

Доли больных, не посещающих культурные учреждения, были наиболее высокими. В I группе – 27 (71,0%), во II – 13 (34,2%), в III – 22 (55,0%). В то же время с частотой 1 раз в полгода эти учреждения посещали 6 (15,8%) пациентов I группы, 21 (55,3%) – II, 8 (20%) – III. Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0025. Межгрупповые значимые различия были выявлены только между I и II группами ($p < 0,01$).

Признак частоты использования общественного транспорта характеризовался 1–4 баллами от «ежедневно» до «никогда». Большинство больных I группы (21 или 55,3%) общественным транспортом не пользовались. 25 (65,8%) пациентов II группы чаще всего пользовались транспортом 1–2 раза в неделю, а большинство пациентов III группы – ежедневно – 20 (50%). Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 4, 0 (2,0–4,0), во II – 2,0 (2,0–4,0) и в III – 1,5 (1,0–2,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимыми оказались различия между I и III ($p < 0,01$) и между II и III ($p < 0,01$) группами. 7 пациентов (18,4%) I группы считали себя религиозными и посещали церковь 1 раз в полгода. Во II и III группе таких пациентов было соответственно 10 (26,3%) и 3 (7,5%). Значимых межгрупповых различий не обнаружено.

Признак «частота просмотра телевизионных передач» оценивался 1–5 баллами в диапазоне от ежедневного просмотра до полного отказа от него. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 5, 0 (2,0–5,0), во II – 2,0 (1,0–5,0) и в III – 1,0 (1,0–2,5). Значение p

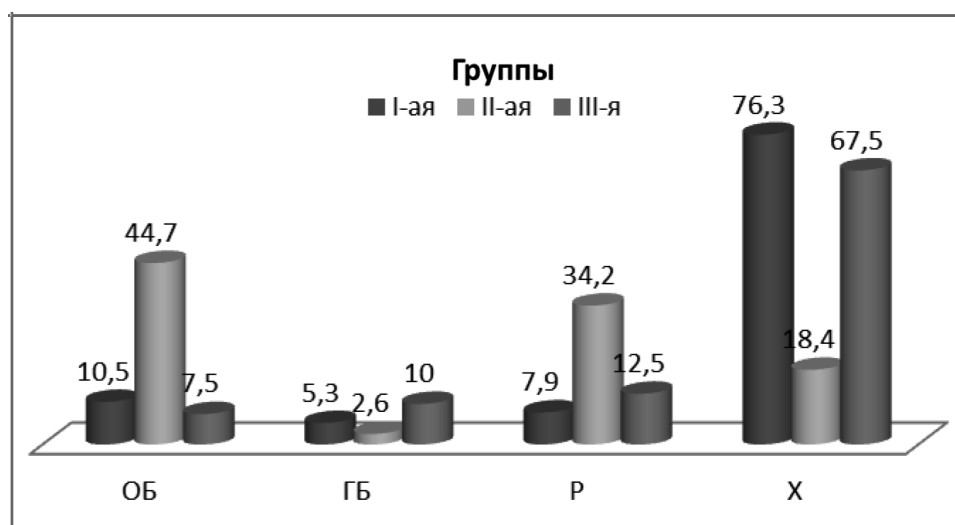
для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0001. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p < 0,01$) и между I и III группами ($p < 0,01$).

Межличностные переменные включали данные о семейном положении, составе семьи, положении больного в семье, характеристику круга общения и частоту общения с друзьями и знакомыми.

Данные о семейном положении оценивались 1–5 баллами. Как видно из рисунка, большинство пациентов I и III групп были холостыми, в то время как большинство пациентов II группы – женатыми. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 5, 0 (5,0–5,0), во II – 2,0 (1,0–2,0) и в III – 5,0 (3,0–5,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p < 0,01$) и между II и III группами ($p < 0,01$).

По составу семьи в I и III группах, соответственно в 17 (44,7%) и 26 (65,0%) случаях преобладали семьи, в которых больной жил с родителями. Во II – большинство семей 15 (39,5%) состояли из супругов (один из которых пациент) и их детей. Одиноких больных было по 8 (21%) в I и II группах. В III таких пациентов было 4 (10%). Различий как по тесту Краскела-Уоллиса, так и по тесту Манна-Уитни не выявлено.

Положение больного в семье оценивалось 1–4 баллами. Семей, где больной был главой, основным кормильцем и его мнение в семейных делах было решающим, в I группе не было; во II и III соответственно 9 (23,7%) и 4 (10,0%). Семей, где больной не является главой, но с его мнением считаются, в I группе было 9 (23,7%), во II – 21 (55,3%), в III – 21 (52,5%). Семей, где больной занимает подчиненное положение, целиком зависит от родственников и с его



Семейное положение больных параноидной шизофренией (доли в %)

Примечания: ОБ – официальный брак, ГБ – гражданский брак, Р – разведенные, Х – холостые.

мнением не считаются, в I группе было 21 (55,3%), во II – 4 (10,5%), в III – 14 (35,0%). Потерявших связь с семьей в I группе было 8 (21,0%), во II – 4 (10,5%), в III – 1 (2,5%). Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 3,0 (3,0–3,0), во II 2,0 (2,0–2,0) и в III – 2,0 (2,0–3,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$) и между I и III группами ($p<0,01$).

Частота общения с друзьями и знакомыми оценивалась 1–7 баллами от «ежедневно» до «никогда». В I группе наиболее высокой была доля пациентов с отказом от общения – 23 (60,5%) человек, во II общающихся еженедельно – 22 (57,9%), а в III общающихся ежедневно – 16 (40%). Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 7,0 (2,0–7,0), во II – 2,0 (2,0–7,0) и в III – 2,0 (1,0–4,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимые различия были выявлены между I и II ($p<0,01$), между I и III ($p<0,01$) и между II и III группами ($p<0,01$). Характеристики круга общения оценивались 1–5 баллами. Среди пациентов I группы наибольшей была доля лиц с резко ограниченным кругом общения – 19 (50,0%) человек, II – с разнообразным кругом общения, в значительной степени по инициативе больного – 15 (39,5%) человек. Больные III группы предпочитали общение с домашними и небольшим количеством друзей и знакомых, в том числе и по инициативе больного – 14 (35%) человек. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 4,5 (2,0–5,0), во II – 2,0 (1,0–3,0) и в III – 3,0 (2,0–4,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$) и между I и III группами ($p<0,01$).

Материальное положение больных за последний год наблюдения было следующим. У $\frac{1}{2}$ пациентов как I, так и II группы материальных средств хватало на удовлетворительное питание, оплату ЖКХ, приобретение недорогой одежды. В III группе недостаток был выше: у 33 (82,5%) средств хватало на разнообразное полноценное питание, приобретение, хорошей одежды, отдых. В то же время с трудом сводили концы с концами 17 (44,7%) пациентов I группы и 5 (13,2%) – II. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 3,0 (3,0–4,0), во II – 3,0 (2,0–3,0) и в III – 2,0 (2,0–2,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$), между I и III группами ($p<0,01$) и между II и III ($p<0,01$).

Динамика материального положения оценивалась баллами 1–3. Доход в связи с заболеванием значи-

тельно снизился у 17 (44,7%) больных I, 5 (13,1%) II и 4 (10%) III группы. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 2,0 (2,0–3,0), во II – 2,0 (2,0–2,0) и в III – 2,0 (2,0–2,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0007. Значимые различия были выявлены между I и II группами ($p<0,01$) и между I и III группами ($p<0,01$). Одиноким больным как I, так и II группы чаще всего проживали в отдельной однокомнатной квартире – 8 (21,0%). Семьи, членами которых были пациенты, чаще всего проживали: I группа – в отдельной однокомнатной квартире – 17 (44,7%), II и III группы – в отдельной квартире из 2 или нескольких комнат – соответственно 19 (50,0%) и 27 (67,5%). Среди пациентов всех групп лиц без определенного места жительства не было. По данному признаку общегрупповой и межгрупповые показатели оказались статистически не значимыми.

Пациенты всех групп характеризовали качество питания как удовлетворительное, в их рационе имелся необходимый набор продуктов без излишеств. Общегрупповой и межгрупповые показатели качества питания оказались статистически не значимыми.

Качество одежды оценивалось 1–4 баллами. У большинства пациентов I – 25 (65,8%) человек и II – 22 (57,9%) человека гардероб был небогат, в основном старые вещи, но было самое необходимое. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q) в группах равнялись соответственно: в I – 3,0 (2,0–3,0), во II – 3,0 (2,0–2,0) и в III – 2,0 (2,0–2,0). Значение p для всех групп (тест Краскела-Уоллиса) было статистически значимым и равнялось 0,0000. Значимых различий между I и II группами не выявлено. Статистически значимыми были различия между I и II, II и III группами ($p<0,01$).

Обсуждение

Частота госпитализаций является важным предиктором нарушения социального функционирования, причем наибольший риск повторной госпитализации наблюдается у одиноких пациентов с начальным или средним профессиональным образованием, не имеющих постоянной занятости [21, 27]. Нами частично подтверждены данные С.А.Долгова [4] о снижении уровня образования у больных с частыми госпитализациями. Вместе с тем, в нашей выборке не было пациентов с начальным образованием. Различия в уровне образования были обнаружены только между группами с частыми и редкими госпитализациями и не выявлены по сравнению с контрольной. Сведения об уровне занятости в литературе противоречивы. Одни авторы не видят разницы в этих показателях между больными шизофренией и аффективными психозами [18]. Другие сообщают о значительном снижении занятости при шизофрении. Последние европейские

исследования определяют этот уровень в целом от 10% до 20%, считая барьерами для трудоустройства стигму, дискриминацию, боязнь потери выгоды со стороны работодателей, а также отсутствие надлежащей профессиональной помощи [24]. Однако в этих исследованиях не приводятся дифференцированные показатели для больных с частыми и редкими госпитализациями. По нашим данным, уровень занятости больных с частыми госпитализациями составил 15,8%, а с редкими – 47,3%.

Тот факт, что показатели общения с друзьями и знакомыми были различны как у больных с частыми и редкими госпитализациями, так и у больных с частыми и редкими госпитализациями из контрольной группы, говорит о том, что этот показатель является отличительным межгрупповым признаком. По литературным данным, частота социального взаимодействия с друзьями была значимым положительным предиктором ремиссии более двух лет, а социальная дисфункция является одним из значимых критериев для диагностики шизофрении. Больные с параноидной шизофренией показали большую глубину социальной дисфункции по сравнению с пациентами, у которых параноидная симптоматика не определяла клиническую картину заболевания [19, 25].

По признаку «семейное положение» наши данные оказались близки с данными польского исследования. Например, M.Szkultecka-Debek [26] с соавторами показали, что в выборке из 961 пациента (средний возраст 40,7 года, частота госпитализаций в среднем раз в год, посещение психиатра 9,4 раза в год), 61% не вступали в брак, 12% были разведенными, 22% были женатыми и сожительствующими, 17% были одиночками. В нашем исследовании эти показатели у больных с частыми госпитализациями соответственно равнялись 76,3%, 7,9%, 15,8% и 21,0%. Таким образом, настоящее исследование выявило различия и сходства показателей социальной адаптации у больных параноидной шизофренией с частыми и редкими госпитализациями, что

может быть использовано при разработке реабилитационных программ.

Выводы

У больных с параноидной шизофренией с частыми госпитализациями, по сравнению с больными с редкими госпитализациями, значимо ниже оказались следующие социально-демографические показатели: «достигнутый уровень образования», «трудовой стаж», «смена мест работы за последние 10 лет», «частота посещения магазина», «частота посещения театров, музеев, кинотеатров и других мест отдыха», «общение с друзьями и знакомыми», «просмотр телевизора», «материальное положение», «динамика материального положения за время болезни», «брак», «положение больного в семье», «характеристика круга общения». Показатель «конфликты с администрацией и коллективом» выявлялся только у больных с редкими госпитализациями.

У больных с частыми и редкими госпитализациями не обнаружено значимых различий по следующим показателям: «занятость в настоящее время», «частота прогулок», «использование общественного транспорта», «посещение церкви», «использование персонального компьютера», «ведение домашнего хозяйства», «уровень обеспечения жильем одиноких больных», «уровень обеспечения жильем больных, проживающих в семье», «качество питания», «качество одежды».

Выявлены значимые различия между группами с частыми и редкими госпитализациями, частыми госпитализациями и контрольной, редкими госпитализациями и контрольной по показателям «общение с друзьями и знакомыми», «материальное положение», «характеристика круга общения».

При разработке реабилитационных программ необходимо осуществлять комплексный, дифференцированный подход, учитывающий социально-демографические характеристики больных с параноидной шизофренией с частыми и редкими госпитализациями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Вопросы внебольничной психиатрической помощи. М., 1978. С. 1–19.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. № 2. С. 35–40.
3. Добровольская А.Е., Софронов А.Г., Пашковский В.Э. Некоторые социально-демографические и клиничко-динамические показатели больных шизофренией, отягощенной злоупотреблением психоактивными веществами // Наркология. 2012. Т. 11. № 2. С. 50–53.
4. Долгов С.А. Частые госпитализации больных шизофренией в психиатрическую больницу: контингент, клиника, эпидемиология: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1994. 22 с.
5. Казаковцев Б.А., Демчева Н.К., Михайлов В.И. Профилактика – критерий качества организации психиатрической помощи // Психическое здоровье. 2015. № 9. С. 3–10.
6. Киселев А.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний: статистическое исследование. Рига: Зинатне. 1988. 235 с.
7. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С. Об адаптации психически больных (уточнение основных понятий) // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 1996. № 1–2. С. 203–212.
8. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутома Б.Г. и соавт. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 2. // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 1. С. 68–69.
9. Либман Ю.И. Материалы клиничко-статистического изучения популяции больных шизофренией (демографические данные и характеристики течения заболевания): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1971. 35 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002. 312с.
11. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 1. С. 33–37.
12. Султанов М.Г. Качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией с длительными сроками госпитализации: Клинические и социальные аспекты: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2005. 22 с.
13. Ткачев Д.Ю., Кирьянова Е.М. Этап сверхчастых госпитализаций

заций у больных, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (роль клинико-психопатологических и социальных факторов) // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20. № 2. С. 19–25.

14. Шашкова Н.Г., Бабушкина Е.И. Больные шизофренией с частыми и длительными госпитализациями и перспективы для них альтернативных форм помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т. 13, № 2. С. 107–111.
15. Шмилович А.А., Гончаренко С.Н. Клинические аспекты социального функционирования больных параноидной шизофренией в ремиссии // Психическое здоровье. 2015. №10. С. 3–10.
16. Шмуклер А.Б. Социальное функционирование и качество жизни диспансерного контингента психически больных // Материалы XIII съезда психиатров России. М., 2000. С. 41–42.
17. Barrios M., Guilera G., Selb M., Gómez-Benito J. Identification of problems in the functioning of individuals with schizophrenia from the expert perspective: an Internet-based survey // Disabil. Rehab. 2016. Vol. 7. P. 1–8.
18. Beiser M., Bean G., Erickson D. et al. Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 151. P. 857–863.
19. Bjornstad J., Joa I., Larsen T.K., Langeveld J. et al. Everyone Needs a Friend Sometimes – Social Predictors of Long-Term Remission In First Episode Psychosis // Front Psychol. 2016. N 7. P. 1491.

20. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington, DC London, England. American Psychiatric Association, 2013. 947 c.
21. Harrison G., Croudace T., Mason P. et al. Predicting the long-term outcome of schizophrenia // Psychol. Med. 1996. N 26. P. 697–705.
22. Ledoux Y., Minner P. Occasional and frequent repeaters in a psychiatric emergency room // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2006. Vol. 41. N 2. P. 115–121.
23. Lewis T., Joice P.R. The new revolving-door patients: results from a national cohort of first admissions // Acta Psychiatr. Scand. 1990. Vol. 82, N 2. P. 130–135.
24. Marwaha S., Johnson S. Schizophrenia and employment - a review // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2004. Vol. 39. N 5. P. 337–349.
25. Pinkham A.E., Harvey P.D., Penn D.L. Paranoid individuals with schizophrenia show greater social cognitive bias and worse social functioning than non-paranoid individuals with schizophrenia // Schizophr. Res. Cogn. 2016. N 3 P. 33–38.
26. Szkulciecka-Debek M., Miernik K., Stelmachowski J. et al. Schizophrenia causes significant burden to patients' and caregivers' lives // Psychiatr. Danub. 2016. Vol. 28. N 2. P. 104–110.
27. Talarowska-Bogusz M., Florkowski A., Zboralski K. et al. Causes and consequences of frequent hospitalization among schizophrenic patients // Pol. Merkur. Lekarski. 2008. N 24. P. 101–105.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ

В.Э. Пашковский, А.Г. Софронов, И.Д. Федоровский, А.Е. Добровольская

Объект исследования – больные параноидной шизофренией, чье состояние соответствовало критериям МКБ-10 (F20.0). Обследовано 116 больных (средний возраст 45,8±10,4 лет), из них женщин – 54, мужчин – 62. Пациенты всей выборки были разделены на три группы: две исследуемые и одну контрольную. Частота госпитализаций в исследуемых группах определялась за период с 2006 по 2016 год. В первую группу (частые госпитализации) вошло 38 больных, с коэффициентом частоты госпитализаций в психиатрический стационар 3 и более раз в 5 лет, во вторую (редкие госпитализации) – 38 больных, имеющих одну или не имеющих госпитализаций в психиатрический стационар в течение последних 5 лет. В третью, контрольную группу вошло 40 пациентов, с длительностью заболевания от 10 до 20 лет, частоты госпитализаций которых не определялись ни как частые, ни как редкие со средним количеством госпитализаций за весь период

заболевания 4,7±3,7. Исследование показало, что у больных параноидной шизофренией с частыми госпитализациями по сравнению с больными с редкими госпитализациями значимо ниже оказались следующие социально-демографические показатели: «достигнутый уровень образования», «трудовой стаж», «смена мест работы за последние 10 лет», «частота посещения магазина», «частота посещения театров, музеев, кинотеатров и других мест отдыха», «общение с друзьями и знакомыми», «просмотр телевизора», «материальное положение», «динамика материального положения за время болезни», «брак», «положение больного в семье», «характеристика круга общения». Показатель «конфликты с администрацией и коллективом» выявлялся только у больных с редкими госпитализациями.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, социальная адаптация, социальное функционирование, частота госпитализаций.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SOCIAL ADJUSTMENT PARAMETERS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH DIFFERENT ADMISSION RATES

V.E. Pashkovsky, A.G. Sofronov, I.D. Fedorovsky, A.E. Dobrovolskaya

The authors have investigated patients with paranoid schizophrenia that fit respective ICD-10 criteria (F20.0). Total number of patients: 116 (average age 45,8±10,4 years), of them 54 females and 62 males. Frequency of hospitalizations was evaluated in the period 2006–2016. The patients in this sample were divided into three groups. Group 1 – patients with frequent psychiatric hospitalizations (N=38), with admission rate 3 or more times in five years. Group 2 – patients with rare psychiatric hospitalizations (N=38), with admission rate 0–1 during recent five years. Group 3 (controls) – 40 patients with duration of disease 10 to 20 years that could not be referred to Groups 1 or 2, with average hospitalization rate during their life history 4,7±3,7. Results show in Group 1 (frequent hospitalizations) significantly

lower figures in such sociodemographic parameters as 'achieved education level', 'years of employment', 'change of job in recent 10 years', 'frequency of going shopping', 'frequency of visiting theatre, museum, movies and other entertainments', 'seeing friends and acquaintances', 'watching TV', 'financial situation', 'changes in financial situation in the course of disease', 'marital status', 'position in the family', 'social net'. The parameter 'conflicts with administration and workers' was present only in patients with rare hospitalizations.

Key words: paranoid schizophrenia, social adjustment, social functioning, frequency of hospitalizations.

Пашковский Владимир Эдуардович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; e-mail: pashvladimir@yandex.ru
Софронов Александр Генрихович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Минздрава России. Руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; e-mail: alex-sofronov@yandex.ru
Федоровский Игорь Дмитриевич – аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: fedorovskij@bk.ru
Добровольская Алла Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: alla.dobrovolskaya@szgmu.ru

ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕКУРРЕНТНЫМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, М.В. Иванов

СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России

Рекуррентное депрессивное расстройство – наиболее часто диагностируемое психическое заболевание с высокой частотой рецидивов, от которого страдает значительная часть трудоспособного населения, что ведёт к серьезным социально-экономическим потерям в обществе [11]. В 2010 году рекуррентная депрессия была названа наиболее распространённой причиной нетрудоспособности у лиц работоспособного возраста [10]. Одной из причин подобной ситуации является то, что только у части больных с рекуррентной депрессией после адекватной терапии антидепрессантами первой линии формируется полноценная клиническая ремиссия, в то время как многие пациенты страдают от резидуальных депрессивных симптомов и не достигают преморбидного уровня психосоциального функционирования [18]. В дополнение к хорошо известным клиническим проявлениям, пациентам с рекуррентной депрессией свойственны нарушения когнитивного функционирования, что значительно ухудшает качество жизни больных и усугубляет социальное и экономическое бремя данного заболевания. Когнитивные нарушения описаны в диагностических критериях большого депрессивного расстройства (БДР) в 5-ом издании Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [7] как «значительно влияющие на способность индивидуума к повседневному функционированию». Среди когнитивных нарушений, характерных для пациентов с рекуррентной депрессией, наиболее часто упоминаются расстройства различных видов памяти, внимания, исполнительской функции и способности к обучению [13, 14]. В то же время, гетерогенность популяции пациентов с рекуррентной депрессией и различия в выраженности когнитивных симптомов в течение различных периодов заболевания создает затруднения в обобщении свойств данной когорты больных нарушений когнитивного функционирования [12].

Данные о влиянии терапии антидепрессантами и различными адъювантными средствами на когнитивные нарушения в структуре рекуррентной

депрессии носят на сегодняшний день достаточно несистематизированный характер. При общей тенденции к признанию того факта, что антидепрессивная и адъювантная терапия улучшают некоторые когнитивные параметры ко времени наступления ремиссии, существует множество ограничений, не позволяющих делать даже предварительные выводы о предпочтительности того или иного вида терапии [16].

Одним из основных препятствий на пути системного изучения когнитивных нарушений у пациентов с аффективной патологией является отсутствие единообразных методологических подходов к их оценке [6]. Использование методик с разными подходами к изучению когнитивных параметров, избирательной чувствительностью к определённым популяциям пациентов (например, Mini-Mental State Examination (MMSE), разработанной изначально для оценки общего когнитивного дефицита у пожилых), отсутствие процедуры стандартизации показателей отдельных тестов часто ведёт к нарушению интерпретации данных исследований.

Необходимо принимать во внимание и тот факт, что пациенты, находящиеся в депрессии, в том числе и в состоянии неполной ремиссии, имеют тенденцию к усвоению негативно окрашенной информации, что приводит к ее селективной зашифровке и снижению усвоения позитивно окрашенной информации [9]. Таким образом, крайне желательно при обследовании когнитивного профиля у пациентов с рекуррентной депрессией использовать тесты на так называемую «горячую», то есть эмоционально окрашенную способность к усвоению предъявляемых стимулов.

Задачей настоящего исследования являлся анализ показателей когнитивного функционирования у пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством с использованием батареи когнитивных тестов ВАС-А (Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами). ВАС-А представляет собой батарею тестов, в которой скомбинированы традиционные «холодные» когнитивные оценки батареи ВАС и

разработанной на ее основе батареи BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) для оценки когнитивного статуса у больных шизофренией с присоединением тестов для специфической оценки влияния эмоциональной заостренности на когнитивный дефицит [17].

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, страдающие рекуррентным депрессивным расстройством согласно критериям рубрики F33 МКБ-10.

Объективизация клинических данных осуществлялась при помощи психометрической шкалы MADRS [23] с применением полуструктурированного клинического интервью.

Комплексная методика оценки когнитивного функционирования проводилась при помощи батареи тестов Brief Assessment of Cognitive functioning in Affective Patients (BAC-A), которая зарекомендовала себя как валидный, простой в обращении и надежный инструмент [6].

Входящие в состав батареи методики максимально полно охватывают когнитивные функции, специфически нарушенные у больных аффективными расстройствами, а полученные с помощью этих тестов данные помогают провести как качественный анализ нейрокогнитивного дефицита в конкретный момент времени, так и количественно отследить динамику изменений.

Набор тестов BAC-A включает исследование внимания, моторики, рабочей памяти, вербальной памяти, способности к решению проблем, словесной беглости, аффективной интерференции и эмоциональной ингибиции.

Обследуемым предъявлялись следующие задания:

- заучивание списка слов (вербальная кратковременная память),
- моторный тест с фишками (скорость сенсомоторной реакции),
- тест аффективной интерференции (эмоциональная отвлекаемость и эмоциональная память),
- последовательность чисел (рабочая память, объем оперативной памяти),
- словесная беглость (беглость, гибкость мыслительных процессов),
- башня Лондона (проблемно решающее поведение),
- кодирование символов (характеристики внимания: способность к психо моторной координации и скорость обработки информации, способность к немедленному воспроизведению),
- тест подавления эмоций (восприятие и обработка эмоционально-окрашенной информации).

Критерием включения пациентов в исследование являлась текущая монотерапия антидепрессантами из группы СИОЗС или СИОЗСиН, с положительным эффектом, что определялось как редукция первоначального рейтинга баллов по шкале MADRS

на 50% и более в течение 6 недель терапии [19] и находящиеся в состоянии формирующейся лекарственной ремиссии согласно рейтингу баллов по шкале MADRS (рейтинг баллов на момент проведения обследования ≤ 10).

Обследование при помощи шкал MADRS и BAC-A назначалось пациентам в один визит, после подписания ими соответствующей формы информированного согласия. Русский язык являлся родным языком испытуемых. Исключались лица, страдающие серьезными, клинически значимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени и почек, эндокринными нарушениями, лица, страдающие алкогольной или наркотической зависимостями, эпилепсией. Исключались лица, принимавшие транквилизаторы, антихолинэргические или снотворные препараты менее чем за 3 дня до проведения обследования.

Статистическая обработка данных проводилась на IBM PC Pentium-V с использованием программы «Statistica», версия 10.

Демографические данные и показатели обследований по шкалам табулировались на основе дескриптивной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения).

Статистическая обработка данных включала: 1) процесс стандартизации данных полученных BAC-A; 2) подсчет средних величин по данным отдельных психометрических шкал; 3) сравнительный анализ полученных показателей в различных группах; 4) корреляционный анализ.

Все статистические сравнения были выполнены на двустороннем уровне значимости 5%.

Результаты исследования

Всего было обследовано 208 пациентов, из них 99 мужчин (средний возраст $45,02 \pm 14,38$) и 109 женщин (средний возраст $41,81 \pm 13,53$).

В целом, по социально-демографическим показателям выборка испытуемых была достаточно однородна.

Возрастные группы при анализе данных были сформированы согласно оценочным критериям в зависимости от возрастной категории батареи BAC-A (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 лет). Сводные демографические данные по полученной выборке представлены в табл. 1.

В зависимости от степени тяжести депрессивных симптомов по шкале MADRS при скрининговом обследовании, были сформированы группы пациентов, страдающих рекуррентной депрессией легкой, умеренной, тяжелой и тяжелой с психотическими симптомами согласно критериям МКБ-10 (рисунок).

Суммарный рейтинг баллов по шкалам MADRS подтвердил наличие состояния формирующейся ремиссии у пациентов всех возрастных групп (табл. 2).

Все пациенты на момент обследования при помощи батареи тестов BAC-A получали антидепресс-

Таблица 1

Демографические данные

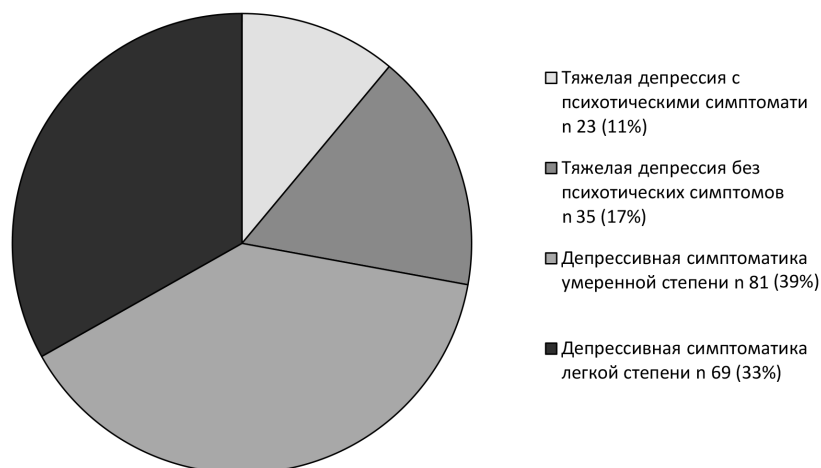
Возрастные группы	Мужчины			Женщины		
	n	Среднее	Стандартное отклонение	n	Среднее	Стандартное отклонение
20–29	20	25,50	3,57	21	23,62	3,01
30–39	20	34,80	2,67	20	34,80	3,30
40–49	19	45,55	2,07	28	43,36	2,74
50–59	19	54,55	1,88	20	54,80	2,98
60–69	21	63,82	3,40	20	63,69	3,06

Таблица 2

Результаты обследования по шкале MADRS

Возрастные группы	Мужчины		Женщины	
	M	sd	M	sd
20–29	8,40	5,54	9,09	4,70
30–39	5,90	4,04	9,20	3,85
40–49	7,89	5,25	12,17	3,76
50–59	5,33	1,20	5,80	1,86
60–69	4,30	2,26	6,00	1,53

Таблица 3



Применяемые в исследовании СИОЗС и СИОЗСиН

Антидепрессант	Количество пациентов n (%)
флуоксетин	24 (11,54%)
сертралин	43 (20,67%)
эсциталопрам	29 (13,94%)
пароксетин	33 (15,86%)
венлафаксин	44 (21,15%)
дулоксетин	35 (16,83%)

Распределение пациентов по степени тяжести депрессивной симптоматики

санты группы СИОЗС и СИОЗСиН в стандартных терапевтических дозировках. Пациенты не сообщали о наличии у них нежелательных реакций на фоне приема антидепрессантов (табл. 3).

При обследовании при помощи методики ВАС-А у всех пациентов, вне зависимости от возрастных групп и степени тяжести перенесенного депрессивного эпизода, были зафиксированы отклонения от нормативных значений предъявленных тестовых методик.

Сводная таблица результатов выполнения тестов батареи ВАС-А приведена в табл. 4.

Существенные отклонения от нормативных значений чаще наблюдались при выполнении заданий, в которых была задействована так называемая «позитивная» или «горячая» аффективность, в частности, при воспроизведении списка слов с просьбой отдельно воспроизвести аффективно заряженные слова (например, вероломный, обнаженный, праздничный, триумфальный, разъяренный и т.д.), при зачитывании списка аффективно заря-

женных слов из модифицированного теста Струпа, при исключении аффективно заряженных слов из повторно предъявляемого списка.

Для установления возможных взаимосвязей между показателями выполнения батареи тестов ВАС-А и степенью выраженности и клиническими проявлениями резидуальной депрессивной симптоматики, полученные в результате обследования данные рейтинга баллов по шкале MADRS были сопоставлены с результатами нейрокогнитивного обследования при помощи процедуры корреляционного анализа (табл. 5).

Не было выявлено достоверных отличий по результатам нейрокогнитивного обследования между группами пациентов, принимавших различные антидепрессивные препараты.

Было установлено, что пациенты, имеющие остаточные проявления депрессивной симптоматики в виде ангедонии, моторной и идеаторной заторможенности, идей самообвинения даже легкой степени,

Средние показатели выполнения тестов батареи ВАС-А

Тест	n	Среднее	Стандартное отклонение
Слухоречевая память	208	44,65	12,78
Последовательность чисел	208	19,76	3,58
Моторные навыки	208	55,84	13,73
Кодирование символов	208	46,85	13,28
Речевая беглость	208	47,70	14,99
Башня Лондона	208	17,24	3,08
Сумма аффективно окрашенных слов 3 испытания	208	14,58	4,64
Сумма нейтральных слов 3 испытания	208	15,62	4,28
Аффективная интерференция слова с эмоциональной окраской	208	5,33	2,18
Аффективная интерференция фрукты/овощи	208	6,20	1,87
Струп цветной	208	51,73	7,71
Струп нейтральные слова цветной шрифт	208	45,29	7,66
Струп слова с эмоциональной окраской цветной шрифт	208	43,70	7,47
Струп нейтральные слова черно-белые	208	62,37	8,46
Отсроченное воспроизведение слова с эмоциональной окраской	208	18,03	1,96
Отсроченное воспроизведение слова без эмоциональной окраски	208	1,96	1,97
Ошибка воспроизведения слова с эмоциональной окраской	208	18,52	1,64
Ошибка воспроизведения слова без эмоциональной окраски	208	1,47	1,64

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа баллов по шкале MADRS и результатов нейрокогнитивного обследования ($p < 0,05$)

	Подавленность (объективн.)	Подавленность (субъективн.)	Внутреннее напряжение	Недостаточный сон	Снижение аппетита	Концентрация внимания	Побуждения	Способность чувствовать	Пессимистические мысли	Суицидные мысли	MADRS общ.
Слухоречевая память	0,12	-0,28	0,36	-0,10	0,07	0,01	0,19	0,20	-0,32	0,13	-0,35
Последовательность чисел	-0,03	0,00	0,01	0,01	0,12	-0,09	0,03	0,00	0,07	-0,07	0,00
Моторные навыки	0,06	0,13	0,11	-0,27	-0,06	-0,02	0,04	0,15	0,08	0,02	0,08
Кодирование символов	0,06	-0,28	-0,41	-0,25	0,07	-0,01	0,05	0,28	-0,31	-0,26	-0,37
Речевая беглость	0,07	0,18	-0,35	0,04	-0,06	-0,32	-0,04	0,15	0,30	0,06	0,22
Башня Лондона	-0,02	0,02	0,05	-0,04	0,14	-0,10	0,02	-0,00	-0,06	0,10	0,00
Сумма аффективно окрашенных слов 3 испытания	0,05	0,03	0,04	-0,09	0,04	-0,15	0,05	0,06	0,03	0,08	0,02
Сумма нейтральных слов 3 испытания	0,03	-0,09	0,02	-0,13	0,07	-0,18	-0,01	-0,02	0,07	0,03	-0,05
Аффективная интерференция слова с эмоциональной окраской	0,15	-0,26	0,30	-0,10	0,05	0,00	-0,21	-0,25	0,28	0,09	-0,33
Аффективная интерференция фрукты/овощи	0,11	0,10	0,10	-0,05	0,02	0,06	0,03	0,19	0,11	0,09	0,17
Струп цветной	0,11	0,14	0,15	-0,12	0,13	-0,05	0,11	0,08	0,16	0,00	0,15
Струп нейтральные слова цветной шрифт	0,07	0,13	0,24	-0,00	0,09	0,06	0,03	0,13	0,18	0,13	0,23
Струп слова с эмоциональной окраской цветной шрифт	-0,11	-0,14	0,25	0,12	-0,13	0,06	-0,10	-0,09	-0,27	-0,00	-0,15
Струп нейтральные слова черно-белые	-0,07	-0,12	-0,34	0,00	-0,08	-0,05	-0,03	-0,14	-0,18	-0,13	-0,32
Отсроченное воспроизведение слова с эмоциональной окраской	-0,02	-0,07	-0,00	-0,08	-0,03	-0,02	-0,02	0,01	0,00	0,01	-0,03
Отсроченное воспроизведение слова без эмоциональной окраски	-0,02	-0,08	-0,04	-0,08	-0,03	-0,10	-0,09	-0,04	-0,01	0,11	-0,09
Ошибка воспроизведения слова с эмоциональной окраской	-0,03	0,05	0,14	-0,08	0,01	-0,01	-0,05	0,14	0,09	0,13	0,09
Ошибка воспроизведения слова без эмоциональной окраски	0,15	0,12	0,27	-0,13	-0,03	-0,03	0,00	0,15	0,20	0,12	0,20

хуже справляются с методиками, включающими показатели позитивной аффективности.

В то же время, пациенты с субклиническими проявлениями тревоги, нарушениями сна, концентрации внимания по данным шкалы MADRS хуже выполняли задания методик, требующих устойчивости внимания, быстроты реакции, бдительности (например, словесная беглость, последовательность чисел).

Пациенты, имевшие психотические симптомы в текущем эпизоде депрессии, продемонстрировали худшие показатели по методикам, требующим мобилизации исполнительской функции, проблемно-решающего поведения (башня Лондона, кодирование символов), в то время как пациенты с легкой и умеренной выраженностью клинических проявлений депрессии в текущем эпизоде согласно данным MADRS, к моменту обследования не обнаружили статистически значимых отличий от нормативных данных по показателям данных методик, при общей тенденции к некоторому снижению по сравнению с нормой в своей возрастной группе.

Обсуждение

Полученные в результате исследования нарушения когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентной депрессией данные подтверждают концепцию о наличии когнитивного дефицита у данной когорты больных.

Исходя из представления о том, что когнитивные функции имеют своеобразную «иерархию», а именно: высшие когнитивные домены, представленные исполнительской функцией, различными видами памяти и обучаемости, скоростью обработки информации, а также параметрами внимания и бдительности, наряду с делением когнитивных параметров на «горячие» и «холодные», о чем говорилось ранее, можно говорить о том, что у обследованной когорты пациентов имеются нарушения той или иной степени выраженности в каждом из представленных доменов.

Особенно важным является тот факт, что обследованные пациенты находились в стадии формирования ремиссии, что практически исключает возможное влияние клинических симптомов депрессивного расстройства на результаты выполнения тестовых методик. Иными словами, полученные данные представляют собой когнитивные нарушения, мало сопряженные с клиническими проявлениями депрессии. Исключение составляют некоторые параметры внимания и памяти, имеющие взаимосвязь с остаточными проявлениями тревоги или моторной и идеаторной заторможенности. Большинство же исследуемых параметров когнитивного функционирования не имели взаимосвязи с резидуальными клиническими проявлениями. Более того, пациенты, не имевшие на момент обследования клинических проявлений депрессии, что было подтверждено данными психометрических шкал, также страдали от проявлений когнитивного дефицита.

Эти данные согласуются с мнением большинства исследователей о том, что когнитивное функционирование пациентов с рекуррентной депрессией может улучшаться в процессе медикаментозной терапии и по мере редукции депрессивных симптомов, но, тем не менее, проявления когнитивного дефицита обнаруживаются и в ремиссии. Так, в 3-х летнем проспективном исследовании пациентов с большим депрессивным расстройством, было выявлено, что во время эпизода депрессии жалобы когнитивного характера предъявляли 94% пациентов, но и по достижении частичной или полной ремиссии 44% пациентов продолжали жаловаться на проявления когнитивной недостаточности [8]. Результаты тестов на краткосрочную память, внимание, скорость обработки информации, показатели исполнительской функции остаются ниже нормативных у пациентов с депрессивным расстройством, находящихся в ремиссии, что подтверждается как данными отдельных исследований [15], так и обобщенными в мета-анализ [21].

Предметом особого внимания при оценке когнитивных нарушений у пациентов, страдающих депрессией, является возможное влияние на данные нарушения проводимой терапии антидепрессантами [5]. Полученные нами данные не позволили выделить негативное или позитивное влияние какого-либо из применяемых в нашей выборке антидепрессантов на когнитивное функционирование. Это во многом согласуется с данными других авторов, считающих, что монотерапия антидепрессантами эффективна лишь в части случаев при терапии рекуррентной депрессии, ремиссия часто сопровождается субклиническими проявлениями депрессивного симптомокомплекса [1, 16, 22], поэтому у части пациентов резидуальные симптомы депрессии, включая снижение концентрации внимания, могут влиять на высшие когнитивные функции. Часто для достижения ремиссии при терапии рекуррентной депрессии требуется назначение комплексной терапии с использованием нормотимиков, анксиолитиков, антипсихотиков [10, 11], что неизбежно влияет на состояние когнитивного функционирования и требует дополнительного изучения [2, 3].

Выводы

Полученные в результате исследования данные подтверждают гипотезу о наличии широкого спектра когнитивных нарушений у пациентов с рекуррентной депрессией в период ремиссии. Согласно существующей на сегодняшний день концепции, степень выраженности когнитивных нарушений во многом определяет психосоциальное функционирование пациентов с рекуррентной депрессией в период ремиссии, поэтому внедрение стандартизированного обследования когнитивных показателей у данной когорты больных могло бы способствовать прогнозу их функционального статуса и оптимизации поиска методов коррекции возникших когнитивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городничев А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (анализ данных литературы и результатов оригинального сравнительного рандомизированного исследования антидепрессантов разных поколений) // Современная терапия психических расстройств. 2009. Т. 1. С. 5–10.
2. Костюкова Е.Г. Арипипразол как средство аугментации при неэффективности терапии антидепрессантами у больных с большим депрессивным расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. Т. 20. Вып. 3. С. 100–105.
3. Мазо Г.Э. Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность? // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2014. № 3. С. 91–96.
4. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство. Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДИПРАКТИКА-М», 2015. 420 с.
5. Шмуклер А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии // Социальная и клиническая психиатрия. Т. 26. Вып. 4. С. 57–62.
6. Янушко М.Г., Шаманина М.В., Аристова Т.А., Киф Р.С., Иванов М.В., Толмачева М. Стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» [BAC-A] на основе нормативных данных российской популяции // Российский психиатрический журнал. 2015. № 2. С. 68–75.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. // Am. Psychiatr. Pub.: Arlington, VA, USA. 2013.
8. 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 P.1165–1174.
9. Elliott R., Zahn R., Deakin J.F., Anderson I.M. Affective cognition and its disruption in mood disorders // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol.36. P. 153–182.
10. Ferrari A.J., Charlson F.J., Norman R.E. et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 // PLoS Med. 2013. 10:e1001547.
11. Gilmour H., Patten S.B. Depression and work impairment // Health Rep. 2007. Vol.18. P. 9–22.
12. Gonda X., Pompili M., Serafini G., Carvalho A.F., Rihmer Z., Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression // Ann. Gen. Psychiatry. 2015. Vol.14. P.27.
13. Hammar A., Ardal G. Cognitive functioning in major depression – A summary // Front. Hum. Neurosci. 2009. Vol. 3.
14. Hasselbalch B.J., Knorr U., Kessing L.V. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review // J. Affect. Disord. 2011. Vol.134. P.20–31.
15. Halvorsen M., Hoifodt R.S., Myrbakk I.N. et al. Cognitive function in unipolar major depression: a comparison of currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2012. Vol. 34. P. 782–790.
16. Keefe R.S., McClintock S.M., Roth R.M., Doraiswamy P.M., Tiger S., Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75. P. 864–876.
17. Keefe R.S.E., Fox K.H., Davis V.G., Kennel C., Walker T.M., Burdick K.E., Harvey Ph.D. The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls // J. Affect. Dis. 2014. Vol.166. P. 86–92.
18. Lam R.W., Filteau M.J., Milev R. Clinical effectiveness: the importance of psychosocial functioning outcomes // J. Affect Disord. 2011. Vol.132. P. 9–13.
19. Meltzer-Brody S., Davidson J.R. Completeness of response and quality of life in mood and anxiety disorder // Depress Anxiety. 2000. Vol. 12. P. 95–101.
20. Mosolov S.N. Is depression curable? // Medicographia. 2014. T. 36. N 4. C. 13–14.
21. Snyder H.R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review // Psychol. Bull. 2013. Vol.130. P. 81–132.
22. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol.163. P. 28–40.
23. Williams J.B.W., Kobak K.A. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (SIGMA) // Br. J. Psychiatry. 2008. Vol.19. P. 52–58. doi:10.1192/bjp.bp.106.032532. PMID 18174510.)

ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕКУРРЕНТНЫМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, М.В. Иванов

Когнитивные нарушения являются облигатными в структуре рекуррентной депрессии и их выраженность во многом определяет функциональный статус пациентов в период ремиссии. Целью настоящего исследования было изучение параметров когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством в период формирующейся ремиссии при помощи стандартизированной батареи когнитивных тестов BAC-A. В исследование было включено 208 пациентов, страдающих рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии согласно показателям шкал MADRS и получающих эффективную терапию антидепрессантами из группы СИОЗС и СИОЗСиН в стандартных дозировках. В результате обследования при помощи батареи тестов BAC-A у всех пациентов, вне зависимости от возрастных групп и степени тяжести перенесенного депрессивного эпизода, были

зафиксированы отклонения от нормативных значений предъявленных тестовых методик. Проведенный корреляционный анализ выявил, что для пациентов с остаточными проявлениями тревоги были более характерны нарушения кратковременной памяти, внимания, в то время как пациентам с длительным течением депрессивных эпизодов, проявлениями ангедонии, идеями самообвинения более свойственно снижение показателей «позитивной» или «горячей» когнитивности, связанной с эмоциональной сферой. Полученные данные подтверждают представления о наличии когнитивных нарушений у пациентов, страдающих рекуррентной депрессией не только в период обострений, но и в ремиссии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, рекуррентное депрессивное расстройство, ремиссия, батарея тестов BAC-A, терапия антидепрессантами.

COGNITIVE FUNCTIONING PARAMETERS IN PATIENTS WITH RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

M.G. Yanushko, M.V. Shamanina, M.V. Ivanov

Cognitive impairment happens to be an essential part of recurrent depression, and the patients' functioning during remission strongly depends on severity of this impairment. This research aimed at investigation of cognitive functioning in patients with recurrent depression in the period of developing remission using the standardized cognitive test battery Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A). Material: 208 patients with recurrent depression in phase of developing remission (according to the MADRS), all on effective antidepressant therapy with the SSRIs or SNB/s antidepressants in standard dose. Results of testing with BAC-A showed deviations from normative values in all

patients irrespective of their age or severity of recent depressive episode. Correlation analysis revealed frequent short-term memory and attention problems in patients with residual anxiety while patients with long depressive episodes, anhedonia and guilt feelings seemed to be more prone to reduced 'positive' or 'hot' cognition associated with emotions. Results of this study confirm the hypothesis about cognitive impairments in patients with recurrent depression both during exacerbations and in remission.

Key words: cognitive impairment, recurrent depressive disorder, remission, cognitive test battery BAC-A, antidepressant therapy.

Янушко Мария Григорьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева»; e-mail: yanushko@list.ru

Шаманина Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева»; e-mail: shamaninamv@list.ru

Иванов Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева»; e-mail: profmikhailivanov@gmail.com

ДИНАМИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЗВУКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ, СТРУКТУРА КОТОРОЙ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПАРАМЕТРАМИ СПЕКТРА ЭЭГ

Е.А. Григорьева, А.Л. Дьяконов

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет

Особенностью психической деятельности человека является ее выраженный субъективизм в отличие от физических процессов, отличающихся своей объективностью. На настоящем этапе знаний сложно уловить работу мысли, чувств, воображения, дать физиологическую оценку наших решений, поведения. Естественно, субъективный мир отражают ряд объективных показателей – речь, мимика, пантомимика, изменения вегетативной нервной системы, гормональные, нейрогормональные, биохимические и прочие сдвиги. Они связаны с психическими процессами в большей или меньшей степени опосредованно ввиду того, что последние не протекают изолированно от тела, отражают количественную и качественную работу всех систем организма. Клиническая картина депрессии – это своего рода системная организация клинических симптомов, которая зависит от многих факторов. Но системы могут быть в некотором отношении сходными, когда можно обнаружить принцип изоморфизма или другого подобия, на основании чего возможно моделирование. Признак изоформности системы отражает «стержневое звено», ее «стержневой паттерн», «жесткое звено» системы [1, 2], воздействуя на которое любыми средствами и сигналами, можно радикально расшатать систему патологически устойчивого состояния, в частности – сформировавшееся депрессивное расстройство. Другие симптомы депрессии составляют «гибкие звенья». Воздействуя на них, также можно добиться расшатывания системы, но более постепенно, не всегда радикально и быстро.

Кроме психофармакотерапии, существует много методов расшатывания патологически устойчивого состояния, которое складывается при депрессивных расстройствах: ЭСТ, ТМС, вагусная стимуляция, магнитно-судорожная терапия, метод чрескожной стимуляции головного мозга слабыми токами, бинауральная технология синхронизации полушарий мозга, аудиовизуальная стимуляция, фотостимуляция частотой альфа-ритма, «музыка мозга», биологическая обратная связь, электростимуляция опреде-

ленных структур мозга при помощи вживленных электродов. Все методы имеют свои достоинства, но они не устраняют необходимости поиска новых направлений, которые отдельно или в сочетании с психофармакотерапией могут улучшить результаты при лечении депрессивных расстройств.

Материалы и методы исследования

В более ранних работах [5, 8] было установлено, что при воздействии на организм человека гармоническим звуковым сигналом с частотой, кратной частоте экстремума максимума/экстремума минимума спектрального состава биоэлектрического сигнала индивидуума, зарегистрированного перед звуковым воздействием, возникают синхронизация/десинхронизация биоэлектрической активности мозга. Коэффициент кратности частот синхронизации и десинхронизации частотам экстремумов максимумов и экстремумов минимумов соответствует выражению $k=2^n$. Указанная закономерность характерна для всех 16 каналов (анализировались отдельно, не усреднено). Она является основой для перестройки индивидуальной биоэлектрической активности мозга больного человека, и как следствие, появилась возможность по-новому влиять на биопотенциалы мозга, расшатывая устойчивое патологическое состояние.

Цель данного клинического раздела работы – воздействовать на биоэлектрическую активность мозга больных депрессиями звуковыми гармониками в соответствии с экстремумами максимум и минимум спектра фоновой ЭЭГ с коэффициентом кратности 2^n ; расшатывая устойчивое патологическое состояние, добиться ослабления или устранения депрессии; при помощи математического анализа попытаться установить «жесткие» и «гибкие» звенья системной организации клинических симптомов депрессивных расстройств, на которые действует проводимая терапия.

Обследовано 57 больных с рекуррентными депрессивными расстройствами в возрасте от 18 до 40 лет с

количеством приступов в среднем $3,57 \pm 0,96$. Из них у 35 диагностировано затяжное и хроническое течение депрессивного эпизода, у 22 – нелеченный депрессивный эпизод повторный, 2–4 недельной давности. Пациенты с затяжными и хроническими депрессиями безрезультатно принимали различные антидепрессанты группы СИОЗС в сочетании с бензодиазепинами или небольшими дозами атипичных антипсихотиков (в основном оланзапин, сульпирид). На время настоящего исследования препараты не отменялись.

У всех пациентов регистрировалась фоновая ЭЭГ (16 каналов в соответствии с международным стандартом). В дальнейшем проводился спектральный анализ ЭЭГ, в результате которого выделялись экстремумы максимум (превышающие по амплитуде соседние частоты-гармоники) и экстремумы минимум (уступающие по амплитуде соседним частотам-гармоникам). Для каждого пациента характерен свой спектр фоновой ЭЭГ, свои экстремумы в данный период времени. Следовательно, гармонический звук был индивидуален, имел свой диапазон звукового воздействия в соответствии с экстремумами с коэффициентом кратности 2^n . Расшатывание устойчивого патологического состояния достигалось путем поочередного воздействия гармониками, что вызывало синхронизацию/десинхронизацию с постоянным коэффициентом кратности 2^n , с использованием всех частот спектра ЭЭГ при условии, что частота звука не превышала 1 500 Гц. Кратность гармонического звука использовалась в диапазоне от 200 до 1 500 Гц. Звук подавался бинаурально со стандартной для всех больных громкостью и продолжительностью. Количество звучаний за один сеанс от 4 до 6, перерыв между звучаниями 2–3 минуты. Фоновая ЭЭГ, ЭЭГ в момент звучания и сразу после него регистрировались при каждой процедуре. ЭЭГ перестраивалась после каждого звучания, в результате изменилась частота экстремумов и, как следствие, изменялась и частота подаваемого звука, при кратности 2^n . Клиническое состояние пациента оценивалось, согласно его субъективным переживаниям, после каждого звучания. Шкала депрессии Гамильтона заполнялась перед первым звучанием и после сеанса (4–6 звучаний). Каждому больному в зависимости от продолжительности и качества терапевтического эффекта проводилось от 3 до 15 сеансов звукового воздействия. Как правило,

повторные сеансы осуществлялись в течение 1–5 суток после возврата депрессии.

Результаты исследования, обсуждение

В ходе исследования было установлено, что при воздействиях на пациентов гармоническим звуковым сигналом с частотами, кратными экстремумам, происходит значительная перестройка биоэлектрической активности мозга, которая влияет на клиническую картину депрессии. В обеих группах больных (затяжные и хронические депрессивные эпизоды на фоне психофармакотерапии и нелеченные депрессивные эпизоды) в ответ на звуковые гармониками имело место ослабление депрессии после каждого сеанса сроком от 10–30 минут до 7–14 дней или более продолжительный полный или неполный выход. Улучшение отмечали и сами пациенты, и оно подтверждалось опросом по шкале HAM-D. В основном в обеих группах это происходило за счёт ослабления самого депрессивного настроения и связанных с ним двух других симптомов: чувства вины и суицидальных мыслей. Кроме того, в группе больных, которые не получали психофармакотерапии, в ответ на звучание ослабевала или устранялась поглощенность, озабоченность своим здоровьем, появлялась критическая оценка своего состояния. Другие симптомы шкалы HAM-D в обеих группах устранялись более мозаично. Результаты терапии представлены в таблице.

Количество сеансов звукотерапии в первой группе было равно в среднем 10, во второй – 8. В случаях дальнейшего полного выхода из депрессии у пациентов обеих групп после каждого сеанса отмечался нестабильный эффект, и предугадать, на каком из сеансов наступит более продолжительный, стабильный выход из депрессии, на данном этапе работы было невозможно. В наблюдениях, где использование гармонического звучания не принесло стабильного клинического улучшения, были проведены все 15 запланированных сеансов. После каждого сеанса больные чувствовали себя лучше на минуты, часы или дни. Возврат депрессии был на прежнем или на более низком уровне, но после периода хорошего состояния он нередко воспринимался больными более тяжело. После 15 сеанса работа со звуком была с ними прекращена. Больные продолжали психофармакотерапию или были переведены на нее. Типы ремиссий, наступивших после звуковых гармоник,

Результаты терапии больных с затяжными и хроническими депрессивными эпизодами сочетанием психофармакологических препаратов с гармоническим звучанием и больных с депрессивными эпизодами 2–4 недельной давности, леченых только гармоническим звучанием

Рекуррентные депрессивные эпизоды	Результаты терапии			
	Интермиссия	Ремиссия	Без эффекта	Итого
Затяжные и хронические депрессии, сочетанная терапия	6 (17,14%)	21 (60,0%)	8 (22,86%)	35 (100%)
Депрессии, монотерапия звуком	8 (36,35%)	10 (45,45%)	4 (18,18%)	22 (100%)

распределились следующим образом: гипотимическая при «битерапии» – 10 (28,6%), при монотерапии – 6 (27,27%) от общего числа пациентов (35 и 22); апатическая соответственно – 5 (14,3%) и 2 (9,09%); астеническая – 5 (14,3%) и 2 (9,09%); психопатоподобная ремиссия зарегистрирована только у одного пациента (2,86%) с битерапией.

Следовательно, в данном клиническом разделе работы установлено, что звуковые гармоник, воздействуя на сформировавшееся патологически устойчивое состояние – депрессию, способны ослаблять, а в ряде случаев – и устранять депрессивное расстройство. Остаются нерешенными вопросы: почему ослабление депрессии у одного и того же человека при звучании кратковременно или более длительно; почему в ряде случаев наступает выход в полную или неполную ремиссию.

В связи с изложенным, была предпринята попытка объяснить полученные результаты с помощью математических приемов [10]. Использовали корреляционный и факторный анализы.

Корреляционный анализ включал два направления. 1. Выявление корреляционных связей между итогами проведенных сеансов гармонических звучаний (интермиссия, ремиссия, без эффекта), количеством сеансов (3–15) с основными данными анамнеза (возраст на момент обследования, возраст начала расстройства, количество предшествующих эпизодов, затяжные и хронические депрессии в предшествующих эпизодах, наследственность, преморбидные особенности личности, продолжительность и качество предшествующей данному наблюдению ремиссии/интермиссии, качество ремиссии после проведенных сеансов). 2. Выявление корреляционных связей между эффективностью лечения, количеством проведенных сеансов и клиническими характеристиками депрессий, согласно шкале HAM-D.

Результаты проведенного корреляционного анализа показали, что в группе пациентов с сочетанной терапией недостаточная эффективность лечения и большее количество сеансов гармонического звучания положительно коррелировали только с последующим за звучанием гипотимическим типом ремиссии. Во второй группе (монотерапия) корреляционных связей эффективности терапии или количества проведенных сеансов со всеми анализируемыми параметрами не зарегистрировано.

С учетом шкалы HAM-D в группе больных с «битерапией» никаких корреляционных связей эффективности лечения гармоническим звучанием или количества проведенных сеансов с отдельными клиническими симптомами депрессии выявлено не было. Фармакотерапия их как бы нивелировала. В то время как во второй группе при воздействии только звуковыми гармониками положительные корреляционные связи сопровождали депрессивное настроение и связанный с ним симптом суицидных мыслей и намерений, а отрицательные – психиче-

скую тревогу и агитацию, подчеркивая их реципрокность.

Результаты факторного анализа эффективности лечения в группе, где проводилась терапия гармоническим звучанием на фоне психофармакотерапии, и в группе с монотерапией имеют как черты сходства, так и различия. Анализировались первые 5 факторов. Положительный итог сеансов у пациентов с сочетанной терапией связан с необходимостью воздействия на симптомы депрессии («терапевтическая ниша»), отражающие реципрокность депрессивного настроения, работоспособности и активности, заторможенности с тревожным возбуждением, психической тревогой, критической оценкой своего состояния. Это первый фактор, охватывающий 31,8% наблюдений от полной дисперсии. Второй фактор (16,96%) указывал на взаимосвязь, которую нужно разрушить, ранней и средней бессонницы; третий (9,87%) – ипохондрии и потери веса; четвертый (7,84%) свидетельствовал о необходимости подавления соматической тревоги; пятый (6,70%) – чувства вины и поздней бессонницы. Всего пять факторов охватывали 73,17% от полной дисперсии.

В случаях монотерапии гармоническим звучанием положительный эффект также связан (первый фактор, весовой коэффициент – 37,42%) с реципрокностью (на одном полюсе) депрессивного настроения, работоспособности и активности, заторможенности, а также желудочно-кишечных, генитальных симптомов, на другом полюсе – психической тревоги. То есть при отсутствии психофармакологического лечения диапазон воздействия звука несколько расширяется в плане соматической сферы, но с ослаблением влияния на тревожное возбуждение. Второй фактор (14,16%), как и при лечении звуком в комбинации с психотропными средствами, связан с нарушениями сна. Однако, если в первой группе это касалось ранней и средней инсомнии, то здесь – ранней и поздней. Третий фактор (10,91%) указывал на взаимосвязь общесоматических симптомов (тяжесть в голове, чувство утраты энергии) с потерей веса тела; четвертый (9,32%) – на необходимость воздействия на чувство вины; пятый (5,86%) – на необходимость устранения взаимосвязи средней бессонницы и суицидальных мыслей. Всего первые пять факторов охватывали 77,67% случаев полной дисперсии.

Результаты факторного анализа, учитывающего количество проведенных сеансов гармонических звучаний, выявили в обеих группах дублирование первых факторов, которые были получены при учете эффективности лечения, то есть меньшее количество сеансов обеспечивалось устранением реципрокности собственно депрессивных симптомов с симптомами тревоги, а при монотерапии – также с такими симптомами, как желудочно-кишечные и генитальные. Весовые коэффициенты первого фактора при сочетанной терапии – 31,82%, при

терапии звуком – 37,07%. Второй фактор в обеих группах зафиксировал: большее количество сеансов требуется для устранения при сочетанной терапии средней (16,81%), при монотерапии (14,66%) – ранней и поздней инсомнии. В обеих группах дублируется четвертый фактор (соответственно – 8,42% и 8,63% случаев от полной дисперсии): большее количество сеансов звуковых гармоник требуется для устранения соматической тревоги, ее физиологических проявлений. Третий и пятый факторы в группах описывали разные взаимосвязанные симптомы. Третий фактор при сочетанной терапии (9,22%) указывал, что большее количество сеансов требовалось для устранения связи ипохондрии с потерей веса; пятый (6,37%) – общесоматических симптомов депрессии. В группе монотерапии третий фактор (10,93%) свидетельствовал о необходимости большего количества сеансов для устранения связи общесоматических симптомов с потерей веса (дублируется с фактором, от которого зависела эффективность терапии); пятый (6,60%) – меньшее количество сеансов при отсутствии чувства вины и заторможенности. Всего в первой группе первые пять факторов охватывали 73,17% наблюдений от полной дисперсии, во второй – 77,8%.

Итак, корреляционный анализ выявил: отрицательный ответ на лечение в группе сочетанной терапии связан с последующим формированием гипотимического типа ремиссии. При монотерапии звуком положительные корреляции определялись наличием воздействия на депрессивное настроение и связанные с ним симптомы – суицидальные мысли и намерения, а отрицательные – с воздействием на психическую тревогу и ажитацию, подчеркивая их реципрокность. Факторный анализ в обеих группах пациентов при проведенных аналитических математических расчетах как с учетом эффективности лечения, так и с количеством проведенных звучаний подчеркивал необходимость ослабления реципрокности собственно депрессивных и тревожных симптомов, которые соответствовали тоскливому и тревожному аффектам. На существующие различия тоскливого и тревожного аффекта указывали многие авторы [3, 4, 13, 14]. Между этими состояниями

существует множество переходных вариантов, что подтверждает сложность в психиатрии положения о «текучести» синдромальных границ [9, 11, 12]. Факторный анализ построен на выявлении взаимосвязанных симптомов сочетаний. Это основа системного подхода к изучению любого состояния. Внутренние реципрокные связи между симптомами собственно депрессии и тревоги особенно устойчивы и образуют «жесткое звено» системы, «терапевтическую нишу», которую нужно разрушить, чтобы получить желаемый и более быстрый эффект. Другие взаимосвязанные симптомы депрессии – «гибкие звенья» системы, описывают небольшое количество случаев. При воздействии на них эффект от лечения менее радикальный, более постепенный, требуется большее время для ослабления депрессии.

Заключение

Депрессия – мультифакторное расстройство, и любой из методов терапии действует на многие звенья системной организации этого патологического процесса. Полученные данные демонстрируют, что использование математических приемов помогает выделить наиболее информативные показатели эффективности лечения. На данном этапе не получен ответ, почему в ответ на звучание у пациентов в одних случаях возникает кратковременный эффект, а в других – длительный. Есть мнение, что депрессия – защита, но когда заканчивается защита и начинается болезнь, сказать сложно. При многофакторном расстройстве связать все факторы, в том числе генетические, нейрохимические, нейрофизиологические, средовые и прочие, выделить из них систему «жестких звеньев», связать эти кирпичики воедино – задача наисложнейшая.

Применяемый в данном клиническом разделе работы системный подход, стремление прервать устойчивое патологическое состояние гармоническим звуковым воздействием в соответствии с экстремумами максимум и минимум с коэффициентом кратности 2^n (согласно спектру ЭЭГ) – попытка заложить еще один кирпичик в понимание клинических механизмов депрессивных расстройств, прекрасно осознавая их мультифакторный генез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности. Л.: Наука, 1971.
2. Бехтерева Н.П. Магия мозга и лабиринты жизни. СПб., 1999.
3. Вертоградова О.П. Общие принципы терапии и прогноза депрессий // Психопатологические и патологические аспекты прогноза и терапии депрессий. М., 1985. С. 5–10.
4. Вертоградова О.П., Войцех В.Н., Волошин В.М. и соавт. К психопатологической структуре депрессий // Депрессии (психопатология, патогенез). М., 1980. С. 16–23.
5. Григорьева Е.А., Певзнер А.А., Дьяконов А.Л. Методы перестройки биоэлектрической активности мозга с целью устранения патологически устойчивого состояния // Доктор Ру. 2013. № 5. С. 99–105.
6. Григорьева Е.А., Певзнер А.А., Дьяконов А.Л. Динамика депрессивного расстройства в ответ на гармоническое звучание в соответствии с экстремумами максимум и минимум спектра фоновой ЭЭГ // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. № 3. С. 60–68.
7. Григорьева Е.А., Дьяконов А.Л. Исследование реакции биопотенциалов мозга на звуковое воздействие в зависимости от спектра фоновой ЭЭГ у практически здоровых людей и больных депрессивными расстройствами. XVII World congress of the World Association for diagnostic psychiatry (WADP). XXX International Symposium of the German Academy for Psychoanalysis (DAP) e. v. JPB. 2014. С. 29–35.
8. Григорьева Е.А., Дьяконов А.Л., Певзнер А.А. Способы воздействия гармоническим звуком в соответствии с экстремумами максимум и минимум фоновой ЭЭГ на депрессивное расстройство // XVI съезд психиатров России «Психиатрия на этапах реформ, проблемы и перспективы». 2015. 449 с.
9. Дементьева Н.Ф. Психопатология тревоги // Журнал неврол.

- психиатр. 1980. Т. 12. С. 1856–1861.
10. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. Т. 2 / Под ред. Р.Сопера, пер. с англ. М.Г.Дуниной. М., 2004.
 11. Bolton J. M., Paqura J., Enns M. W. et al. Population-based longitudinal study of risk factors for suicide attempts in major depressive disorder // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44. P. 817–826.
 12. Jehmann H.E. The clinicians view of anxiety and depression // J. Clin. Psychiatr. 1983. Vol. 44. P. 3–7.
 13. Olesen I., Gustavsson A., Svensson M., Wittchen H.U., Jonsson B. On behalf of the CDBE 2010 study group and the European Brain council. The economic cost of brain disorders in Europe // Eur. J. Neurol. 2012. Vol. 19. P. 155–162.
 14. Somers J.M., Goldner E.M., Waraich P., Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature // Can. J. Psychiatry. 2006. Vol. 51. P. 100–113.

ДИНАМИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЗВУКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ, СТРУКТУРА КОТОРОЙ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПАРАМЕТРАМИ СПЕКТРА ЭЭГ

Е.А. Григорьева, А.Л. Дьяконов

Осуществлено воздействие на патологически устойчивое состояние (депрессивное расстройство) гармоническим звуком в соответствии с экстремумами максимум и минимум спектра фоновой ЭЭГ с коэффициентом кратности 2n. Математический анализ позволил выявить жесткие

и гибкие звенья системной организации клинических симптомов депрессии, от которых зависела эффективность терапии.

Ключевые слова: депрессия, терапия гармоническим звуком, эффективность, математический анализ результатов.

DYNAMICS OF DEPRESSIVE DISORDERS UNDER THE INFLUENCE OF SOUND STIMULATION DETERMINED BY BACKGROUND EEG PARAMETERS

E.A. Grigoryeva, A.L. Dyakonov

The authors tested the effects of harmonious sound on stable pathological condition (depressive disorder). The sound was delivered with regard for extreme maximum and minimum parameters of background EEG (twofold). Mathematical analysis reveals rigid and flexible links in the

system organization of clinical symptoms of depression that determine the treatment efficacy.

Key words: depression, harmonious sound therapy, effectiveness, math analysis of results.

Григорьева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии с курсом ИПДО Ярославского государственного медицинского университета; e-mail: prof. grigorieva@mail.ru
Дьяконов Алексей Львович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии с курсом ИПДО Ярославского государственного медицинского университета.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКЗОГЕННО-ОРГАНИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ТЕРРИТОРИИ

В.В. Колмогорова¹, В.А. Буйков²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Автономная некоммерческая организация высшего образования «Университет Российского инновационного образования»

Отмечая богатые природные ресурсы различных полезных ископаемых в Уральском регионе, их разработку и производство, следует констатировать сложную экологическую ситуацию, сложившуюся в регионе, обусловленную тяжелой антропогенной обстановкой в связи с загрязнением региона тяжелыми металлами и ядовитыми веществами [6, 12]. Основными загрязнителями являются предприятия черной и цветной металлургии, топливной энергетики, коксохимические, электродные и др. Техногенные–антропогенные инциденты, которые захватывают крупные производства, с течением времени оставляют в окружающей среде чрезвычайно опасные для человека загрязнения, которые при длительном воздействии изменяют состояние экосистемы, делая среду патогенной, способной нарушать физическое и психическое здоровье населения, способствуют формированию различных соматических заболеваний и нервно-психических расстройств [15].

Одной из важных проблем в Южно-Уральском регионе остается на протяжении многих десятилетий радиационная обстановка. Среди техногенных аварий особое место занимают радиационные, отличающиеся от других как структурой патологического воздействия на человека, так и масштабностью патологического ответа на него. Ряд исследователей отмечают, что ионизирующее излучение может нарушать деятельность нейронов и, таким образом, психическую деятельность человека, даже в существенно меньших дозах, которые вызывают морфологические изменения в ЦНС с последующим формированием органических, невротических, а также психосоматических и других расстройств, особенно у лиц старшего зрелого и пожилого возраста, существенно сказыва-

ваясь на формировании преждевременного старения [2, 3, 21].

Перечисленные выше факторы могут приводить к формированию экзогенно-органических заболеваний головного мозга, сосудистой деменции и других дементных состояний [10, 13, 18, 20].

Цель данного исследования: изучение клинических, клинико-психологических особенностей формирования экзогенно-органических психических расстройств у лиц старшего зрелого и пожилого возраста, проживающих на экологически неблагоприятной территории Уральского региона.

Материал и методы

В основу работы положены результаты клинического и клинико-психологического исследования 426 больных старшего зрелого и пожилого возраста (52–69 лет, средний возраст 60,5±0,9 года), проходивших на протяжении трехлетнего периода лечение и обследование на базе клинических отделений ГБУЗ «ОКСПНБ №1» г. Челябинска, МБУЗ ГБ №14, ФГБУН Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА). В основную группу вошли две подгруппы. В первой подгруппе 242 человека, облученных и проживающих на радиоактивно загрязненной территории, среди них мужчин – 148 человек (61,2%), 94 женщины (38,8%). Вторую подгруппу составили пациенты, пострадавшие в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ (проживающие в настоящее время и работавшие ранее на предприятиях, экологически загрязняющих окружающую территорию Уральского региона) – 184 человека, из них 108 мужчин (58,7%) и 76 женщин (41,3%).

Представители группы сравнения – 200 человек (средний возраст $59,6 \pm 0,9$) проживали на экологических чистых территориях Челябинской области. Оценка основных социально-демографических и клинических показателей (возраста, пола, национальности, социального статуса и иных характеристик), а также оценка стабильности соматических, неврологических, нервно-психических расстройств пациентов групп сравнения при включении в исследование проводилась на основании физикального осмотра, анализа «Медицинских карт амбулаторного больного», «Историй болезни стационарного пациента». При изложении результатов исследования приводились только достоверные отличия ($p < 0,05$) между основной группой и группой сравнения.

При осуществлении исследования применялись следующие методы: клинический (клинико-эпидемиологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический); экспериментально-психологический (опросник депрессии по шкале Бека, шкала реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилберга-Ханина, ишемическая шкала Nachinski); результаты параклинических исследований (электроэнцефалографии, Эхо-ЭГ, ЯМРТ) [12]. Статистическая обработка производилась при помощи программы STATISTICA v 6.0. Для установления значимых различий между группами использовалась описательная статистика и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Степень тяжести психоорганического синдрома оценена с помощью синдрома Пирогова (метеопатического синдрома). Результаты дискриминантного анализа выражались во влиянии различных факторов метеотропности ($K=10,2$), плохой переносимости душных помещений ($K=10,8$), плохой переносимости даже малых доз алкоголя ($K=11,9$) и других факторов, которые указывают на органическую основу психических расстройств [8].

Результаты и обсуждение

В результате обследования у лиц старшего зрелого и пожилого возраста выявлены следующие экзогенно-органические расстройства: «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6 по МКБ-10), «органическое тревожное расстройство» (F06.4), «органические (аффективные) расстройства настроения» (F06.3), «органическое расстройство личности» (F07), «органическое диссоциативное расстройство личности» (F06.5). В группу «органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6 по МКБ-10) вошли 84 обследованных (34,7%), облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, и 72 обследованных (39,1%), пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ. Следует отметить, что эта группа обследованных пациентов была самой многочисленной. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между подгруппами основной группы

(34,7% и 39,1%). Фактически все пациенты, пострадавшие в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ, связывали начало заболевания с работой на промышленных предприятиях черной и цветной металлургии, что существенно повлияло на психическое и физическое здоровье обследованных пациентов, отразилось на продолжительности жизни, нарушило репродуктивную функцию, формируя раннее старение, сказалось на социальной и трудовой адаптации, усилило астенический симптомокомплекс [16, 17]. В результате клинического обследования в двух подгруппах основной группы выявлены следующие ведущие симптомокомплексы: астено-невротический, астено-депрессивный, астено-ипохондрический, астено-фатигационный. Следует отметить, были выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) между подгруппами основной группы в преобладании: 1. Астено-невротического (возраст 52–60 лет) синдрома у пациентов, пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ (76 чел., 41,3%) и облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях (91 чел., 37,6%); 2. Астено-ипохондрического (возраст – 61–69 лет) синдрома – 64 человека (26,4%) – первая подгруппа основной группы и 41 человек (22,3%) – вторая подгруппа основной группы. В соотношении астено-депрессивного синдрома у облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях (72 чел., 29,8%) и пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ (56 чел., 30,4%) достоверных отличий не обнаружено. 3. Астено-фатигационный синдром (возраст 50–60 лет) встречался в наименьшем проценте случаев (15 чел. – 6,2% облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях и 11 чел. – 5,9% пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ), наблюдался у работающих пациентов старшего зрелого возраста, был связан с особенностями профессиональной деятельности, развивался при присоединении соматических, инфекционных, неинфекционных заболеваний и интоксикаций.

Основу «органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства» (возраст 50–65 года) составлял церебрастенический радикал в форме физической и психической слабости, истощаемости, гиперестезии, раздражительности. При органической астении нивелировалась реакция личности на заболевание, а сами проявления астении были более грубыми (по сравнению с функциональными астениями), вместо раздражительности на первый план выступала агрессивность, дисфория, вместо подавленности – тоскливый аффект, вместо слезливости – недержание аффекта и т.д. Во всех случаях наблюдались различные вазовегетативные расстройства – перепады артериального давления со склон-

ностью к гипотонии, лабильность пульса, гипергидроз, сосудистая лабильность. В 84% случаев отмечался гипостенический вариант астении, который проявлялся в ошибках, описках, пропуске букв и слов. Воспроизведение ранее усвоенных терминов, понятий, формул требовало большого напряжения. Речь была в замедленном темпе, больные с трудом подбирали слова при изложении простейшего материала. Пациенты предъявляли жалобы, что с утра не в состоянии приступить к любой работе, испытывали постоянную сонливость днем, затруднение засыпания и частые пробуждения в ночное время [8].

В группе сравнения выявлено 13 больных (2,1%) с диагнозом «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство», которое было обусловлено имеющимися соматическими заболеваниями, характеризовалось сравнительно непродолжительным течением, менее выраженной клинической симптоматикой. Превалировал гиперстенический вариант астенического синдрома.

Подгруппу «органическое тревожное расстройство» (возраст 50–65 лет) (F06.4) составили 79 пациентов (32,6%), облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, и 52 больных (28,3%), пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ.

Анализ табл. 1 показывает, что среди лиц с «органическими тревожным расстройством» выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между подгруппами основной группы (34,7% и 28,3%), также обнаружено преобладание женского пола (68,9%) над мужским (31,1%).

Следует отметить, что постоянное чувство тревоги у пациентов было субъективно крайне тяжелым, выводящим их из строя во всех областях социальной

и профессиональной деятельности. Тревожное органическое расстройство отличалось инкурабельностью, характеризовалось выраженными, наступающими периодически, приступами панического страха, генерализованной тревогой или обсессивно-фобическими состояниями, которые формировались вследствие органической природы. Характер тревожных проявлений на протяжении болезненного состояния отличался динамичностью, волнообразностью, изменениями степени выраженности и устойчивостью [22]. Наличие тревожных расстройств и органической психосимптоматики приводило к низким показателям по когнитивным тестам, направленным на исследование памяти, внимания и др.

В группе контроля «органическое тревожное расстройство» встречалось в 5,5% случаев (11 чел.) и было полиэтиологичным (ЧМТ, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция щитовидной железы и т.д.). Особенности «органического тревожного расстройства» в группе сравнения, по отношению к основной группе, являлись относительная непродолжительность, лучшая подверженность терапевтическому воздействию, меньшая выраженность когнитивных и других нарушений.

В исследуемую подгруппу «органические (аффективные) расстройства настроения» F06.3 (возраст 52–67 лет) вошли 49 облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях (20,2%) и 39 пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ (21,2%). В группе сравнения было выявлено 9 больных (3,0%), которым диагностировали органическое (аффективное) расстройство настроения.

Как следует из табл. 2, интегральные различия между подгруппами основной группы не выяв-

Таблица 1

Показатели уровня тревожности по шкале Ч.Д. Спилберга-Ханина в основной группе и группе сравнения (в баллах)

Группы обследованных больных	Реактивная тревожность			Личностная тревожность		
	Низкая	Умеренная	Высокая	Низкая	Умеренная	Высокая
Основная группа:						
1. Облученные и проживающие на радиоактивно загрязненных территориях	22,0	39,5	47,6	0	43,4	58,4*
2. Пострадавшие в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ	21,5	37,1	46,0	0	39,6	53,5*
Группа сравнения	22,7	36,8	46,0	29,5	39,5	51,3**

Примечания: * – различия между основной группой и группой сравнения достоверны ($p < 0,05$), ** – различия между подгруппами основной группы достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2

Уровень депрессии по шкале Бека в основной группе и группе сравнения (в баллах)

Группы	Отсутствие	Легкая	Умеренная	Средняя	Тяжелая
Основная группа:					
1. Облученные и проживающие на радиоактивно загрязненных территориях	13,2	16,4	21,8	25,6	33,3
2. Пострадавшие в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ	13,6	17,1	22,0	28,2	35,2
Группа сравнения	9,0	11,3	17,1*	0	0

Примечания: * – различия между подгруппами основной группы достоверны ($p < 0,05$).

лены, отмечались интегральные различия между основной группой и группой сравнения. Во всех случаях в основной группе превалировала депрессия умеренной, средней и тяжелой степени выраженности. Аффективные расстройства у обследованных пациентов основной группы тесно переплетались с симптомами органической природы, на основе их формировались и из них вытекали. Органическая симптоматика проявлялась различными когнитивными нарушениями, степень выраженности которых была незначительная, но стойкая и постоянная. Эта симптоматика отчетливо и ярко звучала в период послабления аффективной патологии и была «зашторенной» на высоте эмоциональных расстройств [7].

«Органическое расстройство личности и поведения вследствие заболевания, повреждения и дисфункции головного мозга» F07 (возраст 60–71 год) диагностировалось у 17 пациентов (7,0%), облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях и у 14 больных (7,6%), пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ. Интегральных различий между подгруппами основной группы не отмечалось, лиц с органическими расстройствами личности в группе сравнения выявлено не было. У пациентов наблюдались значительные изменения преморбидных личностных особенностей. Состояние больных достигало 9 баллов шкалы Nachinski. Данные ЯМРТ соответствовали картине церебральной энцефалопатии, сочетанной гидроцефалии (80% больных). У всех пациентов обнаруживались локальные признаки и дисфункция структур головного мозга, приводящие к нарушению функции речи, памяти, внимания, мышления, однако характер нарушений не достигал степени тотальной деменции [5, 14]. Познавательная деятельность у пациентов, в основном, была снижена или изменена в сфере планирования и предвидения последствий своих действий для себя и окружающих. В клинической картине заболевания отмечались сложные психопатологические синдромы органического генеза. В первую очередь обнаруживались расстройства памяти, интеллекта и критики. В большинстве процентов случаев у обследованных больных с «органическим расстройством личности и поведения вследствие заболевания, повреждения и дисфункции головного мозга» встречалась астеническая форма психоорганического синдрома: 96 человек (39,7%), облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, и 77 человек (41,8%), пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ; эксплозивная форма наблюдалась у 54 человек (22,3%) пациентов первой подгруппы и у 37 человек (20,1%) пациентов второй подгруппы основной группы; эйфорическая форма – 11 человек (4,5%)

и 7 человек (3,8%); апатическая форма – 49 человек (20,2%) и 36 (19,6%); смешанная форма – 32 человека (13,2%) и 27 человек (14,7%).

Психическое состояние больных существенно сказывалось на их функционировании в социальной, бытовой и трудовой сферах жизнедеятельности. Большинство из них имели вторую группу инвалидности и многократно госпитализировались в различные лечебные учреждения. В клинической картине присутствовали синдромы, свидетельствующие о расстройстве в сфере влечений с формированием психопатоподобного поведения. В отдельных случаях отмечались непродолжительные и нестойкие паранойальные и сверхценные бредовые идеи (чаще правдоискательства и др.).

«Органическое диссоциативное расстройство личности» F06.5 (возраст 50–65 лет) диагностировалось у 13 пациентов (5,4%), облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, и у 7 больных (3,8%), пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ. Органическое диссоциативное расстройство личности достоверно чаще встречалось у пациентов, облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях Уральского региона, сочеталось с психогениями в результате радиационных инцидентов и было представлено в 82,6% женщинами. Диссоциативные расстройства являлись «психогенными» по происхождению, были тесно связанными по времени с травматическими событиями, сочетались с соматическими заболеваниями (тиреотоксикоз, нейроревматизм и др. коллагенозы, тяжелые черепно-мозговые травмы), нарушенными взаимоотношениями в семейном и социальном окружении. В клинической картине преобладали утрата контроля сознания над моторикой, сенсорикой и памятью, периодически встречались амнестические нарушения, сочетающиеся с амнезией, судорогами, анестезией [19].

Уникальность ситуации, сложившейся в Уральском регионе в настоящее время, состоит в том, что в регионе проживает одна из самых многочисленных групп облученного населения, подвергшаяся хроническому радиационному воздействию в диапазоне низких и промежуточных доз как за счет внешнего, так и внутреннего облучения. В то же время в регионе насчитывается более 2 000 промышленных предприятий, производящих выбросы в атмосферу тяжелых металлов и токсических отравляющих веществ [2, 3]. В связи с этим некоторыми авторами в развитии отдаленных нервно-психических расстройств выделены детерминирующие факторы (радиационный, стрессовый, фактор переселения и т.д.), предрасполагающие факторы (социальный, экзогенно-органический, преморбидно-личностный) и провоцирующие (дополнительные стрессовые ситуации) [13, 14, 22].

В.В.Фролькис [24] считает, что в основе старения эволюцией запрограммирован соответствующий генетический «код» (программированное старение), а в результате «сбоев», обусловленных детерминирующими, предрасполагающими и провоцирующими факторами развивается «непрограммированное старение». В основе этого подхода лежит так называемая «модель дефицита» – процесс потери или снижения эмоциональных и интеллектуальных способностей [24].

Принимая во внимание сочетание нескольких факторов в формировании экзогенно-органических психических расстройств у лиц старшего зрелого и пожилого возраста, проживающих на экологически неблагоприятной территории Уральского региона, можно отметить, что ретроспективно большинство обследованных пациентов основной группы оценивают сложившуюся ситуацию в регионе как лишившую их жизненных перспектив, независимости, возможности к самореализации; они постоянно испытывают напряжение, тревогу, снижение настроения [7, 10]. В качестве защитного поведения используют механизм «бегства в болезнь», позволяющий переложить ответственность за происходящее на окружающих, занять пассивную жизненную позицию, испытывают чувство безнадежности, рентные установки, проявляют враждебность и агрессивность [16, 17].

Заключение

Таким образом, все вышеперечисленные факторы (доминантный, предрасполагающий, провоцирующий, а также генетический «код»/программированное старение) обострили и усугубили клинические проявления экзогенно-органических расстройств у обследованных пациентов основной группы. Кроме этого, анализ результатов проведенного исследования показал общность психопатологических проявлений у пациентов старшего зрелого и пожилого возраста между подгруппами основной группы и достоверное различие с группой сравнения ($p < 0,05$). Экзогенно-органические расстройства у населения, проживающего на экологически неблагоприятной территории Уральского региона, характеризовались полисимптоматичностью клинических проявлений, где важное место занимали астенические, тревожные и депрессивные проявления. Аффективные расстройства формировались на фоне органических расстройств и наряду с другой симптоматикой, занимали вторичное положение. «Органическое диссоциативное расстройство личности» превалировало у пациентов, облученных и проживающих на радиоактивно загрязненных территориях Уральского региона – 5,4%, сочеталось с психогениями, сопровождавшими радиационные инциденты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербух Е.С. Психиатрический аспект геронтологии и гериатрии // Вопросы геронтологии и гериатрии. Ленинград, 1962. С. 108–113.
2. Аклеев А.В., Большакова С.А., Бурдаков Л.А., Козлов В.Н. и соавт. Радиационные аварии на Урале: экологические и социальные аспекты // Пробл. экологии Южного Урала. 1995. № 2. С. 5–28.
3. Аклеев А.В., Косенко М.М., Крестинина Л.Ю. Здоровье населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях Уральского региона. М., 2001. 146 с.
4. Аксенов М.М., Перчаткина О.Э., Иванова С.А., Левчук Л.А. Психосоциальные и биологические факторы формирования стрессоустойчивости при диссоциативных состояниях // Российский психиатрический журнал. 2014. № 2. С. 38–44.
5. Белоконов О.В. Приоритеты проблем пожилых: мнение экспертов и населения // Клиническая геронтология. 2008. Т. 14, № 5. С. 11–18.
6. Бережнова Т.Я. Актуальные вопросы гигиенической безопасности урбанизированных регионов. Тюмень: Лаконика, 2010. С. 162–164.
7. Буйков В.А. Депрессивные расстройства у лиц старшего зрелого и пожилого возраста, пострадавших в результате радиационных аварий на Южном Урале // Личность и общество: проблемы взаимодействия: материалы VII междунар. науч.-практ. конф., 24 апреля 2014 г. УРАО. Челябинск, 2014. С. 107–112.
8. Буйков В.А. Патогенетические факторы развития психических расстройств в отдаленные периоды у облученного населения Южного Урала // Академический журнал Западной Сибири. 2013. № 5. С. 41.
9. Буйков В.А., Колмогорова В.В. ЭЭГ исследования и клинические особенности у пострадавших в результате радиационных инцидентов на Южном Урале // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2006. № 41. С. 55–57.
10. Вишневская В.П. Изменения психических процессов и состояний у лиц, подвергшихся радиационному воздействию // Росс. психiatr. журн. 2001. № 3. С. 11–15.
11. Гаврилова С.И., Медведев А.В., Вандыш-Бубко В.В. Органические, включая симптоматические, психические расстройства // Психиатрия. Национальное руководство. Москва, 2009. С. 350–408.
12. Зобков Д.Н. Экологические проблемы Челябинской области // Вестник Челябинского Государственного университета. «Экология». 2012. № 4. С. 196–104.
13. Колмогорова В.В., Буйков В.А. Психотравмирующие факторы, влияющие на формирование психических расстройств у пострадавших в результате радиационных инцидентов на Южном Урале // Опыт минимизации последствий аварии 1957 года. Материалы Международной конференции, посвященной 55-летию со дня аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк». 2012. С. 84–85.
14. Ларцев М.А. Психологические факторы радиационных аварий // Медицина катастроф. 1995. № 1–2. С. 166–173.
15. Одинак М.М., Кашин А.В., Емелин А.Ю., Лупанов И.А. Коррекция не достигающих степени деменции когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013. Т. 113, № 5. С. 25–30.
16. Печоркин П.А. Экология Уральского региона. Челябинск, 2007. 328 с.
17. Пивень Б.Н. К диагностике экзогенно-органических психических расстройств // Российский психиатрический журнал. 2002. № 6. С. 18–22.
18. Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., Лещенко Л.В. и соавт. Некоторые итоги изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга. // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. № 1. С. 94–99.
19. Рудницкий В.А. Психологическое здоровье пациентов, подвергшихся воздействию неблагоприятных экологических факторов // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения. Материалы IV Международной научно-практической конференции. Северск–Томск, 2007. С. 71–72.
20. Рудницкий В.А. Экологические факторы, влияющие на психическое здоровье: региональный аспект // Российский психиатрический журнал. 2009. № 2. С. 26–29.
21. Рудницкий В.А., Никитина В.Б., Аксенов М.М., Гарганеева Н.П. Экологическая, пограничная и социальная психиатрия: методологический подход // Тюменский медицинский журнал. 2014. Т. 16. № 1. С. 55–59.
22. Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Бежина Л.Н. Радиационные инциденты и психическое здоровье населения. М., 2008. 368 с.
23. Смирнов О.Р. Структурные особенности тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием // Клиническая геронтология. 2009. С. 32–5.
24. Фролькис В.В. Старение и старость // Биология старения. М., 1982. С. 5–21.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКЗОГЕННО-ОРГАНИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ТЕРРИТОРИИ

В.В. Колмогорова, В.А. Буйков

В статье представлены результаты комплексного обследования 426 пациентов старшего зрелого и пожилого возраста, облученных и проживающих на радиоактивно загрязненной территории Уральского региона и пациентов, пострадавших в результате токсического действия тяжелых металлов и опасных химических веществ (проживающих в настоящее время и работавших ранее на предприятиях, экологически

загрязняющих окружающую территорию). Рассматриваются клинические проявления выявленных экзогенно-органических психических расстройств. Обнаружены убедительные отличия обследованных пациентов от здоровых лиц.

Ключевые слова: экологические антропогенные факторы, старший зрелый и пожилой возраст, экзогенно-органические расстройства.

CONCERNING DEVELOPMENT OF EXOGENOUS-ORGANIC MENTAL DISORDERS IN POPULATION RESIDING IN ECOLOGICALLY UNHEALTHY TERRITORIES

V.V. Kolmogorova, V.A. Buikov

The article presents the results of comprehensive examination of 426 elderly persons that had been exposed to irradiation and reside in contaminated territory of the Urals Region and the current patients that have been exposed to toxic effects of heavy metals and dangerous chemicals during their work at industrial enterprises that cause ecological damage. The

authors describe clinical features of exogenous-organic mental disorders in these populations and report convincing differences between the patients and healthy persons.

Key words: ecological anthropogenic factors, the elderly, exogenous-organic disorders.

Колмогорова Влада Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: kolmogorova_v@mail.ru

Буйков Владимир Андреевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической психологии Автономной некоммерческой организации высшего образования «Университет Российского инновационного образования», Челябинск.

ОСОБЕННОСТИ КОПИНГ-ПОВЕДЕНИЯ СУИЦИДАЛЬНОЙ ЛИЧНОСТИ

А.С. Орешкина

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

Проблема суицида и его профилактики в современных условиях развития общества является весьма злободневной. В настоящее время уровень и динамика суицидов являются одним из индикаторов социального неблагополучия общества. ООН внесла этот показатель в число критериев, которые отражают качество жизни населения: физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование человека [10, 12]. В связи с этим, исследования в области суицидального поведения являются актуальным фактом для разработки профилактических мероприятий и оказания своевременной помощи на этапе возникновения суицидальных мыслей [2, 11, 13, 20]. Психологическая помощь и поддержка должны быть направлены на выявление альтернативных способов выхода из ситуации и нахождению новых жизненных целей, ориентированных на созидающее будущее. Несмотря на столь пристальное внимание к проблемам суицидального состояния и поведения личности, которое характерно для отечественной и зарубежной психологии, вопросы взаимосвязи особенностей ее копинг-стратегий и степени выраженности суицидальных намерений разработаны недостаточно глубоко.

Цель исследования – определение особенностей копинг-поведения суицидальной личности на разных возрастных этапах.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ способов совладания с трудными жизненными ситуациями условно здоровых респондентов и лиц, совершивших суицидальные поступки.
2. Выявить способы совладания со стрессовой ситуацией респондентов трех возрастных групп: юность, молодость, зрелость.
3. Определить уровень удовлетворенности респондентами трех возрастных групп: юность, молодость, зрелость – получаемой ими социальной поддержкой.
4. Определить уровень субъективного ощущения одиночества в юности, молодости, зрелости.

Феномен суицидального поведения стоит в центре внимания многих наук: социологии [5], медицины [1, 2, 23], философии [6, 24, 26], и собственно психологии [15–18, 25].

Результаты отечественных и зарубежных исследователей проблем суицида и суицидального поведения свидетельствуют о том, что суицид взаимосвязан с субъективно переживаемой трудной жизненной ситуацией.

Рассматривая подходы к исследованию проблем суицидального поведения, мы обратили свое внимание на взаимосвязь между кризисной ситуацией и способами совладания с ней.

В литературе рассматривается взаимосвязь суицидальной тенденции с возрастным аспектом, особенно в подростковом и юношеском возрастах [4, 11, 13, 20], социальным статусом/семейной дисгармонией [8], социо-культуральными особенностями [11, 13], личностными факторами [7] и т.д. Однако ни возрастные, ни половые различия в использовании того или иного копинга в субъективно переживаемой трудной жизненной ситуации не исследовались на репрезентативной выборке, позволяющей выявить существование определенных устойчивых взаимосвязей между изучаемыми психологическими явлениями.

Материал и методы исследования

Эмпирическое исследование особенностей копинг-поведения условно здоровых респондентов и суицидентов осуществлялось в 2012–2014 годы. Всего в исследовании приняли участие 365 респондентов юношеского, молодого и зрелого возрастов. Группа «Норма» включала в себя 184 условно здоровых респондента с нормативным поведением, из них 90 мужчин и 94 женщины. Все респонденты были разделены на три возрастные подгруппы: юность (17–23 года), из них 23 девушки и 32 юноши; молодость – 84 респондента 24–35 лет, из них 46 мужчин и 38 женщин; 45 человек зрелого возраста (36–60 лет), из них 21 мужчина и

24 женщины. Выборка респондентов без признаков аутодеструктивного поведения набиралась на базах Московского городского психолого-педагогического университета, Государственной классической академии имени Маймонида. В нее вошли слушатели различных программ профессиональной подготовки, студенты гуманитарных факультетов, их родственники и знакомые. Основная группа представлена 181 респондентом, имеющих в анамнезе от 1 до 4 суицидальных попыток. Из них 52 респондента юношеского возраста (25 девушек и 27 юношей), 66 человек молодого возраста (31 муж. и 35 жен.), 63 респондента зрелого возраста (31 муж. и 32 жен.).

Клиническими базами для группы суицидентов были Московский научно-исследовательский институт психиатрии (филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России), Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина, Центр психологической помощи Евгения Полякова. Все респонденты в период обследования находились в сложных жизненных ситуациях.

В данном исследовании были использованы следующие методики.

- «Опросник способов совладания» Р.Лазаруса, С.Фолкмана в адаптации Т.Л.Крюковой [9], состоящий из 8 копинг-шкал: конфронтативный копинг (описывает агрессивные действия по изменению ситуации), дистанцирование (описывает когнитивные усилия отделиться от ситуации и уменьшить ее значимость), самоконтроль (описывает усилия по регулированию своих чувств), поиск социальной поддержки (описывает усилия в поиске информационной, действенной и эмоциональной поддержки от других людей), принятие ответственности (признание собственной роли в проблеме с сопутствующей темой ее решения), бегство-избегание (описывает мысленное стремление, уход в фантазии и поведенческие усилия, направленные на бегство или избегание проблемы), планирование решения проблемы (описывает намеренные проблемно-фокусированные усилия по изменению ситуации, включающие аналитический подход к решению проблемы), положительная переоценка (описывает усилия по созданию положительного смысла ситуации фокусированием на собственной личности).

- «Опросник воспринимаемой социальной поддержки» Г.Зоммера и Т.Фюдрика в адаптации А.Б.Холмогоровой [19] направлен на изучение уровня социальной поддержки в межличностных отношениях. Опросник включает в себя следующие шкалы: шкала эмоциональной поддержки (тестирует наличие эмоционально значимых, поддерживающих отношений), шкала инструментальной поддержки (тестирует возможность получения важной, полезной информации, получение помощи в решении проблем), шкала удовлетворенности социальной поддержкой, шкала социальной интеграции

(тестирует наличие круга значимых людей и людей с общими интересами).

- Шкала одиночества (UKL) Д.Рассела и М.Фергюсона в адаптации Н.Е.Водопьяновой [3]. Состоит из 21 вопроса, которые направлены на изучение субъективного ощущения одиночества. Максимально возможный показатель одиночества – 63 балла. Высокая степень одиночества – от 43 до 63; средний уровень одиночества – от 23 до 43; низкий уровень одиночества – от 5 до 23 баллов.

Результаты

Проведенный сравнительный анализ показателей способов совладающего поведения респондентов двух исследовательских групп при помощи t-критерия Стьюдента выявил достоверные, на высоком уровне значимости (при $p > 0,001$), различия между выборками по всем отобранными нами методикам.

Проведенное обследование с помощью «Опросника способов совладания», показало, что такие копинги как планирование решений, поиск социальной поддержки, положительная переоценка жизненной ситуации имеют более высокие показатели в группе нормы, чем в группе лиц с суицидальными тенденциями, что повышает возможность условно здоровых респондентов справляться с проблемной ситуацией и находить адекватные способы ее решения.

Конфронтативный копинг, дистанцирование от решения проблемы, самоконтроль чувств и действий, принятие ответственности, избегание проблемной ситуации наиболее выражены у большинства суицидентов. Замыкаясь в себе и в своих переживаниях, они не видят адекватного решения сложившейся ситуации, возможного выхода из нее. Мысли о совершении суицидальной попытки и последующие действия по их реализации становятся для них единственным способом уйти от субъективно ощущаемых болезненных переживаний. Мы говорим о травматичности сложившихся обстоятельств и непереносимости душевной боли.

Достоверно значимые различия были выявлены и по шкалам: конфронтационный копинг, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, планирование решений, положительная переоценка (при $p > 0,001$).

Анализируя среднегрупповые показатели, зафиксированные в разных возрастных группах, можно сделать следующие заключения: для юношеской группы здоровых респондентов наиболее характерны такие стратегии совладающего поведения как конфронтативный копинг, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, планирование решений и положительная переоценка. Для юношеской группы лиц с суицидальными тенденциями наиболее выраженным оказался копинг бегство-избегание, направленный не на решение проблемы, а на уход из нее. Сложившаяся

ситуация сама по себе не всегда имеет возможность разрешиться, но каждый раз имеет возможность напоминать о себе и дестабилизировать человека (рис. 1).

Результаты сравнительного анализа среднегрупповых показателей копинг-стратегий респондентов молодого возраста (24–36 лет) свидетельствуют о том, что в группе суицидентов доминантными копингами являются усилия самоконтроля, принятие на себя ответственности за то, что происходит и планирование решений. Поиск социальной поддержки

оказался выражен в равной степени в обеих группах (рис. 2).

В подгруппах зрелых людей (36–60 лет) была зафиксирована идентичная степень выраженности таких копингов, как планирование решений и конфронтативный копинг. В группе условно здоровых респондентов преобладает поиск социальной поддержки, а в группе лиц с суицидальными тенденциями – самоконтроль и принятие ответственности (рис. 3).

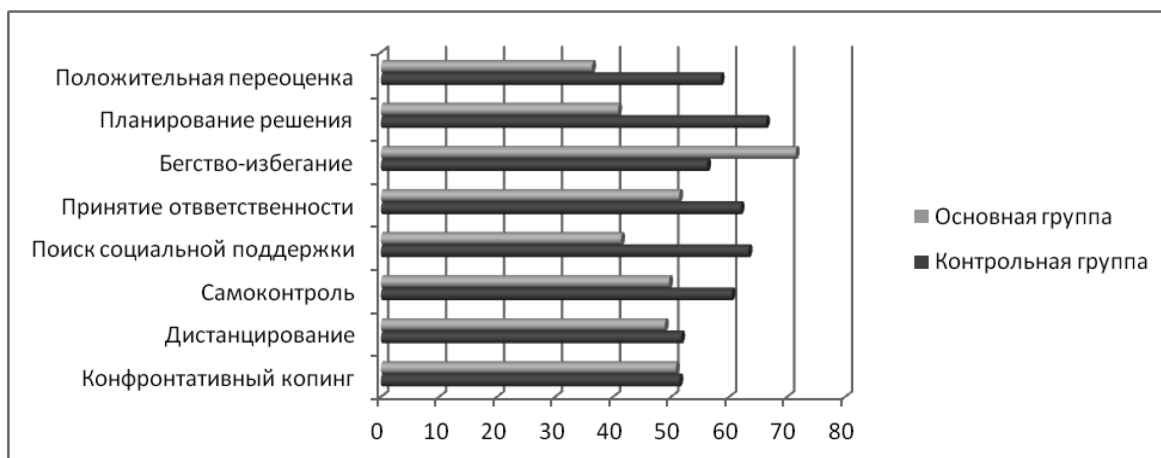


Рис. 1. Среднегрупповые показатели способов совладания респондентов юношеского возраста

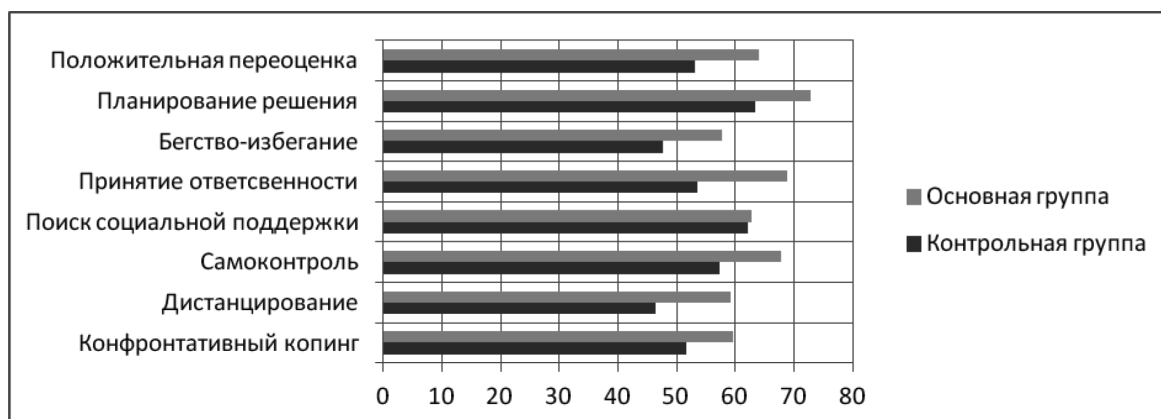


Рис. 2. Среднегрупповые показатели способов совладания у респондентов двух исследовательских групп молодого возраста

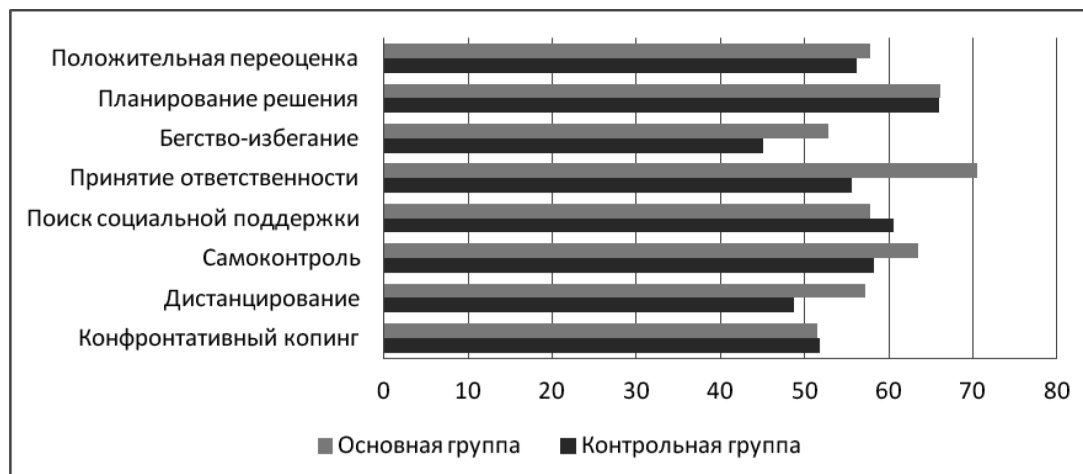


Рис. 3. Среднегрупповые показатели способов совладания респондентов двух исследовательских групп зрелого возраста

Дальнейший анализ полученных данных по Опроснику воспринимаемой социальной поддержки, выявил следующие устойчивые психологические явления: в группах юношеского и зрелого возрастов относительно здоровых респондентов общий показатель социальной поддержки значимо выше, чем в тех же группах респондентов с суицидальными тенденциями (рис. 4).

Анализ результатов исследования, выполненного с помощью Шкалы одиночества (UKL) Д.Рассела и М.Фергюсона в адаптации Н.Е.Водопьяновой [3], выявил, что в трех возрастных подгруппах среднегрупповой показатель субъективного ощущения одиночества достаточно высокий по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие показатели представлены в юношеском возрасте (норма – 19,31, суициденты – 39,27) (рис. 5).

Заключение

Таким образом, анализ полученных эмпирических данных показал, что в юношеском возрасте у лиц с суицидальными тенденциями один из наиболее выраженных способов совладания со стрессовой

ситуацией бегство-избегание. Часто молодые люди и девушки стремятся дистанцироваться от сложной ситуации и не стремятся найти помощь и поддержку со стороны других окружающих их людей. В силу определенных индивидуально-психологических особенностей и специфики социальной ситуации их развития большинство суицидентов при столкновении с жизненными трудностями уходят в свои «фантазийные» миры и не могут найти адекватные способы решения возникших проблем. Возможно, что при отсутствии достаточного жизненного опыта разрешения ситуации не возникает, а возникают только новые вопросы, попытки ответить на которые обуславливают субъективное ощущение «замкнутого круга».

Суициденты, с одной стороны, наиболее остро переживают нехватку социальной поддержки и ощущают состояние внутреннего одиночества; с другой – просто не видят или не могут видеть окружающих их людей и их стремления помочь и поддержать близкого человека в трудной жизненной ситуации. Возможно, именно поэтому они и не стремятся к поиску помощи извне и выбирают един-

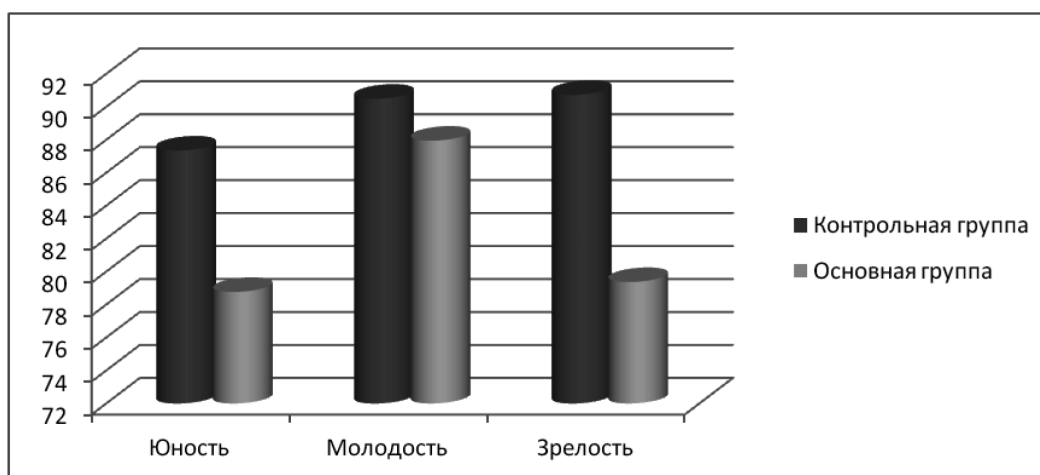


Рис. 4. Среднегрупповые показатели уровня удовлетворенности социальной поддержкой респондентами двух исследовательских групп

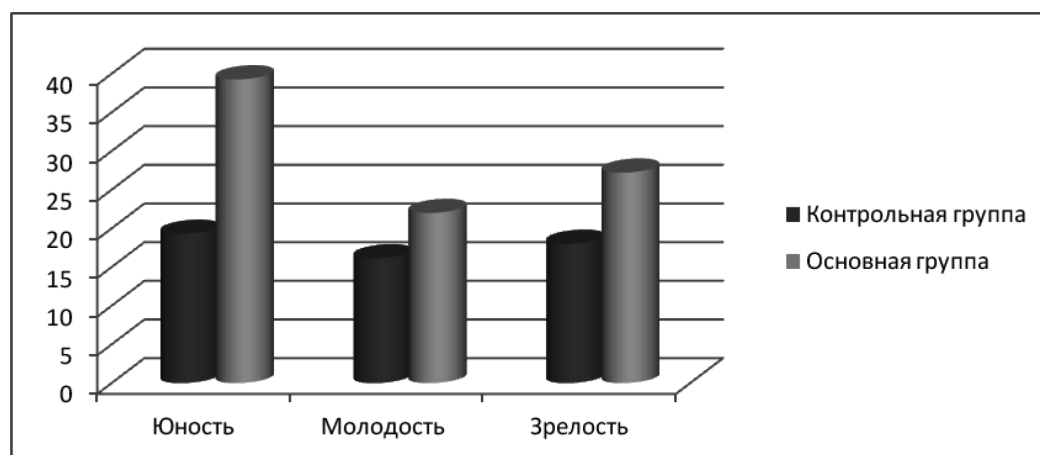


Рис. 5. Среднегрупповые показатели субъективного ощущения одиночества у респондентов двух исследовательских групп разного возраста

ственный способ справиться со сложной ситуацией – суицидальную попытку. Условно здоровые респонденты, по сравнению с суицидентами, имеют более адаптивные способы совладания с трудными жизненными ситуациями. Помимо этого, среднегрупповые показатели выделенных копинг-стратегий позволяют нам говорить о том, что большинство условно здоровых респондентов при столкновении с трудными жизненными ситуациями используют в равной степени разные способы совладания. Они способны принимать ответственность, в нужный момент контролировать чувства и переживания, планировать и принимать решения, а также искать положительный смысл ситуации и фокусироваться на росте собственной личности.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что суициденты молодого возраста склонны брать на себя ответственность, пытаются контролировать свои поведенческие и эмоциональные реакции, однако в большей степени, чем здоровые респонденты, склонны испытывать чувство одиночества, им не хватает поддержки со стороны других людей. Данный возрастной период связан с переживанием кризисных состояний в личной жизни, работе, перспективах на будущее, самореализации. Есть представление, что к 30 годам человек должен найти свое место в профессии и реализоваться в семейной жизни. Первые жизненные сложности, ситуации негативного или жестокого обращения с молодыми людьми, разочарование в высших ценностях, предательство, зависть, неразделенность первых чувств являются внешними причинами зарождения суицидальных мыслей, которые стимулируются невыработанными способами совладания. Респонденты, имевшие в анамнезе суицидальные тенденции, не всегда могут сфокусироваться на адекватном решении ситуации. Пребывая каждый день в неразрешенной ситуации, человек перестает видеть альтернативные способы борьбы и готов любым способом убрать ее из своей жизни, часто не задумываясь о последствиях.

Анализ результатов исследования копинг-стратегий респондентов группы зрелости показал, что доминирующими копингами у респондентов

с суицидальными тенденциями зрелого возраста являются самоконтроль своих действий и переживаний, признание собственной роли в проблеме. Суициденты зрелого возраста не стремятся к получению поддержки со стороны, не хотят лишний раз беспокоить и «быть обузой» для родных и близких, тогда как условно здоровые респонденты готовы к получению помощи, социальному участию в их жизни других людей.

Результаты исследования, таким образом, позволяют сделать вывод о том, что одним из внутренних факторов суицидального состояния личности являются субъективное чувство одиночества и страдание от отсутствия социальной поддержки. Как показывает проведенное исследование, у лиц с суицидальными тенденциями, способы совладания со стрессовой ситуацией являются слабо сформированными и неадаптивными.

Проблема суицидального риска является мультидисциплинарной и требует пристального внимания специалистов. Проблема требует постоянного исследования и систематизации полученных данных для того, чтобы иметь возможность оказывать эффективную помощь в профилактике суицидального поведения, независимо от возрастного аспекта. Знание и учет особенностей развития, детерминирующих факторы суицидального риска на каждом возрастном этапе, могут помочь в разработке профилактических мер по снижению суицидальных тенденций, так как каждый возрастной период имеет свои задачи развития. В юности на первый план выступает самоопределение, как личное, так и профессиональное, формирование мировоззренческой позиции с вопросом «Для чего я живу?» и «Как жить?», в молодости – семейные отношения и чувство профессиональной компетенции с подведением первых итогов прожитых лет. Согласно Э.Эриксону [21], зрелость занимает центральное место на жизненном пути человека. В этот период происходит полное раскрытие потенциала в профессиональной деятельности и семейных отношениях. Человек оказывается перед необходимостью пересмотра своих замыслов и соотнесения их с оставшейся частью жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбрумова А.Г. Непатологические ситуационные реакции в суицидологической практике // Научные и организационные проблемы суицидологии. М.: МНИИП, 1983.
2. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Суицид как феномен социально – психологической дезадаптации личности // Актуальные проблемы суицидологии: Труды МНИИП, 1978. Т. 82. С. 6–28.
3. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. 36 с.
4. Войцех В.Ф. Клиническая суицидология. М.: Миклош, 2007.
5. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд. М.: «Мысль», 1994.
6. Камю А. Миф о Сизифе. Эссе об абсурде // Бунтующий человек. М., 1990. 56 с.
7. Каргин А.М., Холмогорова А.Б., Войцех В.Ф. Личностные факторы суицидального поведения у пациентов кризисного стационара, совершивших суицидальные попытки // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. № 4. С. 15–20.
8. Кибрик Н.Д., Лужников Е.А., Бадалян А.В. и соавт. Аутоагрессивное поведение прилиньих // Medicinescienceandeducation. Scientificandinformationaljournal. 2009. № 1. С. 10–110.
9. Крюкова Т.Л., Куфтык Е.В. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) // Журнал практического психолога. М.: 2007. № 3. С. 93–112.
10. Любов Е.Б., Морев М.В., Фалалеева О.И. Суициды: социо-экономическое бремя в России [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013. № 2 (19). URL: <http://medpsy.ru>
11. Любов Е.Б. Профилактика суицидов молодых: иностранный опыт и российская перспектива. Комментарии к статье Д. Робинсон, Х. Херрман // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 24–25.
12. Любов Е.Б., Паршин А.Н. Клинико-экономические исследования суицидального поведения // Суицидология. 2016. Т. 7, № 1. С. 11–28.

13. Положий Б.С., Панченко Е.А. Суициды у детей и подростков в России: современная ситуация и пути ее нормализации. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. N 2. URL: [http:// medpsy.ru](http://medpsy.ru)
14. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О. Копинг-стратегии в психологии стресса: подходы, методы и перспективы исследований // Психологические исследования. – 2011. – № 3. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.psystudy.ru/index.php/num/2011n3-17/493-rasskazova-gordeeva17.html>
15. Салливан Г.С. Интерперсональная теория в психиатрии. М.: КСП+; СПб.: Ювента, 1999. 345 с.
16. Франкл В. Человек в поисках смысла. М.: Прогресс, 1990. 368 с.
17. Фрейд З. Печаль и меланхолия // Суицидология: Прошлое и настоящее: Проблема самоубийства в трудах философов, социологов, психотерапевтов и в художественных текстах. М., 2001.
18. Фромм Э. Бегство от реальности. Тайны порока. Харьков: ИКФ Гриф, 1995. С. 146–204.
19. Холмогорова А.Б., Петрова Г.А. Методы диагностики социальной поддержки при расстройствах аффективного спектра // Медицинская технология. МНИИ психиатрии Росздрава. М., 2007. 24 с.
20. Холмогорова А.Б., Воликова С.В. Основные итоги исследований факторов суицидального риска у подростков на основе психосоциальной многофакторной модели расстройств аффективного спектра. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. № 2.
21. Эриксон Э. Идентичность: юность и кризис. М., 1996
22. Чистопольская К.А., Ениколопов С.Н., Магурдумова Л.Г. Медико-психологические и социально-психологические концепции суицидального поведения // Суицидология. 2013. Том 4, № 3. С. 26–36.
23. Шнейдман Э. Душа самоубийцы. М.: Смысл, 2001.
24. Юм Д. О самоубийстве. Сочинения в 2-х т. М., Мысль, 1965. Т. 2. С. 798–806.
25. Юнг К.Г. Психология бессознательного. М.: Канон, 1994. 317 с.
26. Ясперс К. «Философия». Гейдельберг. 1-е издание: 1931. Перевод по: 2-е издание. 1948. С. 552–564.

ОСОБЕННОСТИ КОПИНГ-ПОВЕДЕНИЯ СУИЦИДАЛЬНОЙ ЛИЧНОСТИ

А.С. Орешкина

В статье представлены результаты эмпирического исследования и сравнительного анализа особенностей совладающего поведения условно здоровых респондентов без признаков аутодеструктивного поведения и лиц с суицидальными тенденциями. Здоровые респонденты, сталкиваясь со сложными жизненными ситуациями, имеют адаптивные копинг-стратегии, обращаются за поддержкой, стараются найти выход из сложившейся ситуации. Они в целом удовлетворены

социальной поддержкой, способны обратиться за помощью, в меньшей степени испытывают одиночество. Респонденты, имеющие в анамнезе суицидальные тенденции, при столкновении со стрессовой ситуацией не имеют адаптивных способов совладания с ней, замыкаются в себе и своей проблеме, не способны обратиться за помощью и поддержкой.

Ключевые слова: суицид, суицидальное поведение, копинг-стратегии, одиночество, социальная поддержка.

CHARACTERISTICS OF COPING BEHAVIOURS IN 'SUICIDAL' PERSONALITY

A.S. Oreshkina

The article presents the results of an empirical study and comparative analysis of coping behaviour characteristics in healthy persons without signs of self-destructive behaviour and those with suicidal tendencies. Healthy persons in complicated life circumstances commonly employ adaptive coping strategies, turn to other people and agencies for support and try to find a way out. They seem to be satisfied with social support

and are capable to ask for help, they feel less lonely. The persons with suicidal tendencies in history lack adaptive strategies when facing a stressful situation, they withdraw into themselves and are not able to ask for help and support.

Key words: suicide, suicidal behaviour, coping strategies, loneliness, social support.

Орешкина Алена Сергеевна – медицинский психолог Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, аспирант ФГБОУ ВО Московского городского психолого-педагогического университета; e-mail: ale-oreshkina@yandex.ru

ОЦЕНКА РИСКА ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.А. Макушкина

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

Противоправное поведение лиц с психическими расстройствами оказывает влияние на состояние общественного здоровья и социальное благополучие общества в целом. Случаи совершения ими общественно опасных действий (ООД) нередко рассматриваются как один из показателей невысокой эффективности деятельности психиатрической службы, к компетенции которой относят их предупреждение [14]. В последние годы средства массовой информации неоднократно широко освещали резонансные правонарушения, участниками которых были лица, состоящие под наблюдением у психиатра. С учетом актуальности проблемы, вопросу межведомственного взаимодействия правоохранительных органов и медицинских организаций в ее решении было посвящено состоявшееся 16.12.2016 г. заседание Правительственной комиссии по профилактике правонарушений.

Степень общественной опасности этой категории граждан, в сравнении с общепопуляционными показателями, неоднородна в понимании различных специалистов, что связано, в первую очередь, с полиморфизмом психической патологии [1, 2, 7, 12]. На первый взгляд, тезис о большей распространенности противоправного поведения среди психически больных, по сравнению с общепопуляционными показателями, не вызывает сомнения, что подтверждается их долей среди правонарушителей, находящихся в местах лишения свободы. Ее величина по данным официальной статистики ФСИН России ежегодно составляет порядка 18–20% [22]. Однако в данном случае речь идет о легких и умеренно выраженных по степени тяжести психических расстройствах. Применительно к ним квалифицированная психиатрическая помощь является одной из составляющих комплекса мер по профилактике рецидивов преступного поведения, основанного на межведомственном сотрудничестве с приоритетом в нем системы исполнения наказаний, правоохранительных органов и учреждений образования, труда и социальной защиты.

В тех же случаях, когда опасное поведение опосредовано наличием у больного психического расстройства, степень выраженности (тяжесть) которого обуславливает его неспособность осознавать фактический характер и общественную опасность своих действий (бездействия) либо руководить ими, роль и ответственность психиатрической службы в его профилактике существенно возрастает. Причины противоправного поведения психически здоровых преступников и лиц с тяжелыми психическими расстройствами различны: в основе первого лежат социально-психологические факторы, в основе второго – психопатологические, что делает непригодными криминологические методы его предвидения и предупреждения, относя решение этих задач к компетенции общей психиатрической практики и судебно-психиатрической экспертной деятельности [9].

Определение потенциальной общественной опасности является частью повседневной практической деятельности специалистов психиатрической службы вне зависимости от подразделения службы, в котором они работают [15, 16, 20, 21]. К примеру, судебным психиатрам приходится давать такие оценки при рекомендациях о назначении и выборе вида принудительных мер медицинского характера, определяя связь имеющегося у больного психического расстройства с возможностью причинения им «иного существенного вреда либо с опасностью для себя или других лиц» (ст. 97 УК РФ). Участковому психиатру необходимо соизмерять риск общественно опасного поведения при решении вопросов о применении недобровольных психиатрических мер в случаях, когда тяжелое психическое расстройство обуславливает возможность совершения пациентом агрессивных, либо аутоагрессивных действий, а также при установлении за пациентом активного диспансерного наблюдения. В обязанности психиатра, работающего в стационаре, входит решение вопроса о сохранении либо отсутствии потенциальной общественной опасности пациента, находящегося на принудительном лечении, так как именно

это определяет возможность отмены или продления этого лечения. Сотрудникам психиатрической службы необходимы достаточно надежные методики оценки риска опасных действий лиц с психическими расстройствами, которые помогали бы в принятии экспертных и клинических решений. В этой связи специалистами многих стран проводятся научные исследования, направленные как на установление причин общественно опасного поведения, так и на поиск информативных методов его прогноза.

Факторы риска и подходы к оценке общественной опасности

В научном сообществе накоплен большой материал относительно факторов риска ООД. Зарубежными исследователями указывается на статистическую значимость: молодого возраста; наличия проблем формирования личности, ранней криминализации, опыта участия в насильственных действиях; отсутствия жилья; социальной дезадаптации; материального неблагополучия; низкого образовательного уровня; неблагоприятного социального окружения; создания вокруг личности, имеющей психическое расстройство, негативной обстановки, в том числе вследствие переоценки опасности для общества [28–30, 38, 43, 44 и др.]. Важнейшими причинами, определяющими повышение риска совершения опасных действий, считаются несоблюдение режима лечения и употребление психоактивных веществ [31, 44], а также пережитое насилие [16, 41, 43]. Признанным фактором риска опасного поведения является патологический склад личности, наличие таких черт, как агрессия, ригидность, возбудимость, мстительность [35]. В зависимости от подхода, взятого за основу в той или иной исследовательской работе по оценке факторов риска, авторы выделяют различное их количество и разные группы. К примеру, в исследовании, проведенном по инициативе Фонда MacArthur, для оценки риска рассматривалось более ста факторов [36].

По мнению J. Monahan, наилучшими предикторами проявления насилия среди психически больных являются те же факторы, что и в группе психически здоровых преступников; один из самых слабых факторов риска – диагноз [34]. Данную точку зрения разделяли J. Bonta и соавт. [27], указывая, что более важными критериями для предсказания риска опасного поведения, по сравнению с нозологической принадлежностью, являются такие факторы, как совершение актов насилия в прошлом, алкоголизм или наркомания, семейные проблемы. Однако другие зарубежные исследователи отмечали наличие связи между частотой насильственных преступлений и определенным психиатрическим диагнозом [25, 42].

В качестве основных отечественных научных концепций, определяющих опасное поведение психически больных, можно выделить: концепцию триады факторов – «синдром-личность-ситуация» [5,

11] и концепцию психопатологических механизмов общественно опасных действий [8, 10, 18, 23]. В их основе лежит признание значения в генезе общественной опасности психопатологических и ситуационных факторов, а также личностных особенностей пациента в их взаимодействии. В частности, понятие психопатологического механизма ООД определяется как «такое взаимодействие болезненных расстройств психики между собой, а также с личностными и ситуационными факторами, которое обуславливает рассматриваемое деяние и исключает возможность трактовать его как преступление» [18]. Со стороны ученых неоднократно предпринимались попытки оценки потенциальной опасности психически больных [4, 7, 18, 19, 24 и др.]. При этом предлагалось исходить из ряда клинических и социально-психологических признаков, характеризующих того или иного пациента. Имелись в виду, в частности, данные анамнеза о направленности его социальной активности, уровне социально-трудовой адаптации, личностных особенностях. Самостоятельное значение придавалось характеру совершенного ООД и, особенно, клиническим проявлениям и динамике заболевания. Комплексный анализ этих данных предлагалось свести к определению и количественной оценке двух показателей: тяжести и вероятности прогнозируемого деяния [7, 18]. Суммарный индекс общественной опасности больного с учетом его оценки в баллах по двум рассмотренным параметрам выражался как среднее арифметическое между ними. При кажущейся простоте данного подхода он не имел повсеместного применения, возможно, из-за ряда вопросов, возникавших у специалистов относительно отсутствия четких критериев вынесения суждений о величинах вероятности совершения ООД и тяжести прогнозируемых опасных действий, особенно у пациентов, которые ранее их не совершали.

Сложившаяся в нашей стране практика основывается на использовании преимущественно клинического подхода, при котором психиатры оценивают вероятность совершения опасных действий, используя индивидуальные клинические характеристики пациентов, отбирая факторы риска, исходя из своих знаний и опыта. Такая оценка во многом зависит от профессиональных представлений, уровня подготовки и клинического опыта специалиста, а личность больного, условия ее формирования, иные анамнестические сведения и ситуационные факторы далеко не всегда анализируются при принятии решения. Подобное определение потенциальной общественной опасности не всегда обеспечивает объективность и точность прогноза. Это подтверждают результаты многолетнего мониторинга данных государственной статистической отчетности. К примеру, численность группы активного диспансерного наблюдения, длительность пребывания на принудительном лечении, показатели

повторности совершения опасных действий в ряде территорий страны в разы отличаются от средне-российского показателя [13], что свидетельствует о наличии проблем в определении риска опасного поведения лиц с психическими расстройствами.

По поводу использования неструктурированной клинической оценки для принятия решения о потенциальной опасности больного существуют противоположные точки зрения – от констатации низкой надежности метода по причине возможного субъективизма специалистов, наличия различий в их подготовке и клиническом опыте, стремления к «перестраховке» и «переоценке» риска опасности, недостаточного спектра критериев, невозможности воссоздания процесса принятия решения и проверки его точности до признания преимущества метода клинического наблюдения над другими [32, 35].

Зарубежными специалистами для определения риска насилия у психически больных, наряду с клиническим, применяются так называемый актуарный (статистический) подход и «структурированное профессиональное суждение» (Structured Professional Judgment – SPJ), сочетающее в себе клинический и статистический подходы [37, 39, 40]. Прогноз строится на использовании факторов риска опасного поведения, установленных в эмпирических исследованиях и обладающих статистической значимостью. Авторы формализованных инструментов с помощью математических методик строят прогнозную модель отнесения личности к категории, имеющих риск совершения насилия. К инструментам такой оценки, к примеру, относятся: Historical/Clinical/Risk Management scale (HCR); Spousal Assault Risk Assessment Guide; Sexual Violence Risk scale) [26, 33, 45].

Механическое внедрение зарубежных методик оценки риска в практику отечественной психиатрии невозможно не только потому, что они были разработаны в ином социальном, культурном и правовом контексте, но и по причине их нацеленности на прогноз вероятности насилия. Российское уголовное законодательство и судебная психиатрия исходят из широкого понимания опасности лица с психическим расстройством, включающего возможное совершение любых общественно опасных действий, предусмотренных законом. Принятый в отечественной психиатрии термин «общественная опасность» включает в себя широкий круг правонарушений, предусмотренных Особенной частью УК РФ, и не ограничивается только насильственными действиями.

Методика структурированной оценки риска опасного поведения

Актуальной и перспективной научно-практической задачей судебно-психиатрической профилактики является разработка уникальных отечественных методик для прогнозирования риска опасного поведения психически больных, основанных на

комплексном подходе с применением клинического и статистического прогнозов. Первая такая попытка была осуществлена сотрудниками ФМИЦПН им. В.П.Сербского Минздрава России. Проведена разработка и первичная апробация методики структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП) [17].

В процессе ее формирования были обследованы 507 лиц с тяжелыми психическими расстройствами: 307 человек, совершивших ООД в состоянии невменяемости (основная группа), и 200 – с правомерным поведением, никогда не совершавших опасных действий, с длительностью заболевания более 10 лет, состоящих под диспансерным наблюдением у психиатра (группа сравнения). Преимущественное большинство – лица трудоспособного возраста (69,03%), мужчины (74,36%). В нозологической структуре преобладала шизофрения (57,20%), доли органических психических расстройств и умственной отсталости составляли 27,61% и 11,24% соответственно.

Для определения факторов риска общественной опасности, их информативности и прогностической силы был использован метод Кульбака [3]. С его применением выполнено сравнительное обследование больных основной группы и группы сравнения. Анализировались 53 параметра (признака), каждый из которых имел несколько градаций. Оценивались клинико-психопатологические и социально-демографические, индивидуально-личностные характеристики больных, условия воспитания в детском возрасте, преморбидный склад личности, уровень образования, социализация, наличие перенесенных экзогенно-органических вредностей, зависимость от алкоголя и наркотических средств и прочее. Оценка признаков для основной группы больных проводилась на период совершения ООД, для группы сравнения – на период обследования.

Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые факторы риска и протективные факторы общественно опасного поведения. С помощью хи-квадрат критерия определены те признаки и градации, где распределение признаков и частоты градаций для двух рассматриваемых групп больных достоверно не отличалось с уровнем доверия 95%. С применением неоднородной статистической процедуры распознавания была определена информативность для каждого из признаков, с тем, чтобы выделить наиболее информативные. Те из них, информативность которых оказалась менее 2, были выведены из анализа. С целью уменьшения зависимости оставшихся признаков друг от друга некоторые из них были объединены. Далее было произведено ранжирование признаков по значению их информативности. Информативность показывает, каков вклад данного признака в формирование общественной опасности и позволяет рассчитать, сколько понадобится подобных признаков для достижения намеченного прогностического порога

неким средним больным. Значения прогностических порогов 13 и 20 соответствуют уровням принятия ошибочного решения соответственно 5,0% и 1,0%. Была составлена прогностическая таблица, содержащая статистически значимые признаки, информативность которых оказалась не менее 3, рассчитаны их прогностические коэффициенты (ПК) в отношении риска опасного поведения психически больных (таблица).

Установлено, что из клинико-психопатологических характеристик психического заболевания высокую информативность для определения потенциальной общественной опасности имеют выраженные нарушения поведения с агрессивностью, конфликтностью, антисоциальными тенденциями (ПК +12). Значимой является патология эмоциональной сферы в виде эксплозивности, ригидности аффекта, дисфорий, эмоциональной неадекватности, холодности с безразличием к жизни и благополучию других людей, отсутствием чувства вины, эмпатии, сопереживания, жестокостью, парадоксальностью эмоционального реагирования в сочетании с недостаточностью волевого контроля и аффективной переключаемости (ПК +8). Выраженная прогрессивность психического расстройства при наличии у больных значи-

тельных нарушений когнитивных и критических функций, морально-этического огрубления с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением волевого и/или интеллектуального контроля над поведением также определяет неблагоприятный прогноз в отношении риска опасного поведения (ПК +10). Высокую информативность имеют приступообразные или непрерывно протекающие бредовые психозы с персекуторным, депрессивным, паранойяльным бредом, бредом ревности (ПК +8). Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования сведений о наблюдении психиатром, комплаентности больного как информативного признака при оценке риска совершения ООД.

Одно из ведущих мест по значимости занимает такой признак, как сочетание психического расстройства с зависимостью или злоупотреблением алкоголем, наркотическими средствами, иными психоактивными веществами (ПК +7). Определено, что прогноз наименее благоприятен у тех пациентов, у которых болезни зависимости сочетаются с перенесенными травмами головы (ПК +9), усиливая имевшиеся вследствие хронического психического расстройства изменения волевой регуляции, аффективной сферы и поведения.

Статистически значимые высокоинформативные признаки для оценки риска опасного поведения психически больных и их прогностические коэффициенты

№ п/п	Признаки	Значение ПК
1	Выраженные нарушения поведения	+12
2	Выраженные эмоциональные нарушения при недостаточности волевого контроля и аффективной переключаемости	+8
3	Выраженная прогрессивность психического расстройства с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением контроля над поведением	+10
4	Продуктивная психотическая симптоматика	+4
5	Противоправные действия, привлечение к уголовной ответственности в прошлом	+12
6	Материальная, жилищная необеспеченность и связанная с ней невозможность удовлетворения личных физических, духовных и иных потребностей	+11
7	Зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ	+7
8	Зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ в сочетании с неоднократно перенесенными травмами головы	+9
9	Приверженность лечению	– 6
10	Антисоциальная структура личности в преморбиде	+6
11	Расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте	+5
12	Неоднократное физическое или сексуальное насилие в детском (подростковом) возрасте	+6
13	Враждебные, конфликтные, эмоционально холодные, безразличные взаимоотношения с обоими родителями в детстве	+3
14	Возраст 20–39 лет	+6
15	Возраст 60 лет и старше	– 6
16	Конфликтные взаимоотношения в семье и/или антисоциальное окружение	+ 6
17	Наличие помощи и поддержки родных, близких	– 3
18	Наличие более двух экзогенно-органических вредностей в анамнезе	+4
19	Трудовая занятость связана с выполнением квалифицированного труда	– 2
20	Низкий образовательный уровень	+1
21	Стабильная трудовая занятость на протяжении всей жизни	– 2
22	Асоциальность (отсутствует трудовой стаж, не работает, не учится)	+4

Примечания: значение ПК в виде целого числа со знаком «минус» – благоприятный прогноз, со знаком «плюс» – неблагоприятный прогноз в отношении риска опасного поведения.

Установлено большое прогностическое значение наличия у больного криминального опыта (ПК +12), а также его материальной и жилищной необеспеченности (ПК +11). Информативными для оценки потенциальной общественной опасности являются условия развития и воспитания. Высокие значения ПК установлены в отношении насилия, неоднократно перенесенного больным в детском или подростковом возрасте (ПК +6), наличия расстройств поведения в указанные возрастные периоды (ПК +5). Значимым фактором риска опасного поведения является антисоциальная структура личности в преморбиде (эмоционально неустойчивая, диссоциальная) с такими качествами, как высокая агрессивность, раздражительность, низкий самоконтроль, ригидность, враждебность, мстительность, импульсивность, равнодушие к чувствам и интересам других людей, отсутствие угрызений совести и раскаяния, бессердечие, склонность к асоциальным действиям (ПК +6).

С использованием высокоинформативных статистически значимых признаков и их ПК, представленных в таблице, сформирована методика СОРОП. Для принятия решения о потенциальной общественной опасности больного в ней используются 22 параметра. Проводящий оценку специалист (психиатр, медицинский психолог) должен оценить их наличие или отсутствие у пациента с заполнением протокола исследования. Данная методика положена в основу программы для ЭВМ с одноименным названием¹. Суммируя ПК параметров, заложенных в систему оценки в порядке убывающей информативности, программа выдает заключение о степени риска опасного поведения больного. Выбранный порог оценки (–) 20 и (+) 20 в методе Кульбака соответствует принятию решения с вероятностью ошибки в 1%. При достижении порога (+) 20 программа выдает заключение о высоком риске совершения опасных действий, (–) 20 – о низком риске. Если указанный порог не достигнут, в зависимости от значения полученной суммы ПК, определяется повышенный, средний либо пониженный риск общественной опасности больного. К заключению прилагается протокол исследования с ранжированием оценочных параметров по 3 блокам: клинических признаков; признаков, связанных с историей жизни больного и признаков, характеризующих его социальную адаптацию.

СОРОП была апробирована на 365 больных, в 87,0% случаев получены результаты, свидетельствующие о правильности проведенной оценки. Для определения надежности методики использо-

вался коэффициент альфа Кронбаха. Надежность СОРОП проверялась для 22 факторов и 365 объектов. Вычисленное значение коэффициента альфа Кронбаха оказалось равным 0,98, что свидетельствует об очень хорошей надежности в отношении оценки риска совершения ООД лицами, страдающими психическими расстройствами. Дальнейшее определение эффективности методики будет проводиться авторами путем систематизации и анализа опыта ее применения при взаимодействии со специалистами региональных психиатрических служб.

Методику СОРОП целесообразно применять как дополнение к клинической оценке состояния больного и клинико-динамическому наблюдению для скрининга потенциальной общественной опасности, выделения категории лиц группы риска по совершению ООД, требующих особого внимания специалистов, как в плане прогнозирования, так и профилактики их опасного поведения. Методика может быть использована специалистами психиатрической службы (психиатрами, клиническими психологами) в разных клинических ситуациях. К примеру, при решении вопроса о целесообразности применения в отношении больного специальных мер профилактики общественной опасности – включении его в группу активного диспансерного наблюдения либо выведении из нее, рекомендации принудительного лечения, а также в процессе разработки и оценки эффективности индивидуальных программ психосоциальной терапии и реабилитации пациентов с риском опасного поведения. Последнее определяется возможностью с помощью методики СОРОП не только оценить степень риска общественной опасности больного, но и получить информацию об имеющихся у него факторах риска опасного поведения, протективных факторах и их динамических изменениях. Результаты оценки потенциальной общественной опасности, имеющие цифровое выражение, могут быть предоставлены судам в качестве дополнительного обоснования при назначении и отмене принудительных мер медицинского характера.

Выводы и перспективы

Анализ научно-исследовательских работ о факторах риска и возможности прогнозирования совершения общественно опасных действий лицами с психическими расстройствами свидетельствует о том, что в настоящее время у специалистов в российской и зарубежной практике отсутствует единая методология проведения оценки риска потенциальной опасности, позволяющая гарантировать точность прогноза. Абсолютная его точность пока представляется недостижимой в силу сложной обусловленности и порой непредсказуемости опасного поведения этой категории больных, а также необходимости формирования долгосрочного прогноза. К примеру, врачу вряд ли удастся предсказать совершение импуль-

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016619260 от 16 августа 2016 г. Программа для структурированной оценки риска опасного поведения психически больных Макушкина О.А., Муганцева Л.А., Юрко В.К.; ФМИЦПН им. В.П.Сербского. – 2016.

сивных действий на фоне помрачения сознания или иных опасных действий под влиянием императивных галлюцинаций, но оценка потенциальной опасности конкретного пациента – одна из актуальных задач специалистов психиатрической службы. Ее решение требует наличия единой методологии проведения такой оценки и обоснования достоверности полученных результатов.

В настоящее время социальные факторы риска, а также личность больного – структура и иерархия мотивов, самооценка и уровень притязаний, особенности реагирования, агрессивность, способность к самоконтролю, саморегуляции далеко не всегда учитываются специалистами при принятии решения о потенциальной опасности. Между тем, патология личности рассматривается в качестве одного из ведущих факторов риска общественно опасного поведения. Это обуславливает необходимость определения тенденций к агрессивным, насильственным поступкам, соответствующих эмоционально значимых чувственных переживаний с квалификацией их аномального, асоциального вектора направленности. То же касается выявления в процессе сексологического исследования расстройств сексуального предпочтения, парафильного синдрома и актуальных идеаторных переживаний, фантазий, которые в сово-

купности с соответствующими клиническими, психологическими характеристиками предопределяют заключение о потенциальной опасности больного.

Перспективным в этой связи представляется формирование комплексной процедуры оценки риска с использованием клинического и статистического прогнозов, многоосевого принципа с систематизацией факторов риска опасного поведения по нескольким основаниям – клинические, личностные, психологические, социальные и адаптационные. Важным при этом является взаимодействие специалистов (психиатров, психологов, сексологов) при формировании оценочного суждения, применение валидных методик с информативными статистически значимыми параметрами оценки.

Использование структурированного подхода, многокомпонентной процедуры определения потенциального риска опасного поведения лиц с психическими расстройствами, основанного на единых критериях и применении четкого алгоритма оценки, по мнению автора, будет способствовать повышению эффективности прогноза, его объективизации и доказательности. Таким образом мы приблизимся к решению одной из важнейших задач судебно-психиатрической профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агрессия и психическое здоровье / Под ред. Т.Б.Дмитриевой и Б.В.Шостаковича. СПб., 2002. - 464 с.
2. Антонян Ю.М., Гулдан В.В. Криминальная патопсихология. – М.: Наука, 1991. – 248 с.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – М., 1978. - 294 с.
4. Денисов М.Ф. О возможности прогнозирования риска повторных ООД психически больных. Проблемы судебно-психиатрической профилактики. – М., 1994. - С. 42-45
5. Кондратьев Ф.В. Роль личности в опасном поведении психически больных // Вопросы соотношения биологического и социального в психиатрии. – М., 1984. С.83–93
6. Кондратьев Ф.В. Аспекты проблемы общественной опасности лиц с психическими расстройствами // Российский психиатрический журнал. – 2006. - №3. – С. 64-69
7. Котов В.П., Мальцева М.М. Диагностика потенциальной общественной опасности // Функциональный диагноз в судебной психиатрии. – М., 2001. - гл. 8. - С. 148-166
8. Котов В.П., Мальцева М.М. Опасные действия лиц с психическими расстройствами и их профилактика. Руководство по судебной психиатрии. – М., 2012. – С. 671–809
9. Котов В.П., Мальцева М.М., Макушкина О.А., Голланд В.Б. Опасные действия психически больных в сопоставлении с данными криминальной статистики // Материалы Пятого национального конгресса по социальной и клинической психиатрии. «Психическое здоровье – фактор социальной стабильности и гармоничного развития общества» / Под редакцией З.И. Кекелидзе, 2013. - 148 с. – С. 81
10. Лунц Д.Р. О психопатологических механизмах опасных действий больных шизофренией и условиях, способствующих их реализации // Профилактика общественно – опасных действий, совершаемых психически больными. – М., 1972. – С. 5–9
11. Лунц Д.Р. О клиническом и социально-психиатрическом аспектах изучения общественно опасных действий больных шизофренией // Вопросы судебно-психиатрической экспертизы. – М., 1974. – С. 10 – 17;
12. Макушкин Е.В., Горин В.В. Мотивационная агрессия // Российский психиатрический журнал. – 2016. – № 2. - С. 11-19
13. Макушкина О.А., Голланд В.Б., Яхимович Л.А. Мониторинг и значимые показатели общественно-опасных действий психически больных в Российской Федерации // Российский психиатрический журнал. - 2011. - № 5. - С. 4-10
14. Макушкина О.А., Голланд В.Б., Яхимович Л.А. Значение мер медицинского характера в системе профилактики общественно опасных действий психически больных // Российский психиатрический журнал. – 2013. - №4. – С. 20-26
15. Макушкина О.А., Анисимова Т.Г., Макушкин Е.В. Проблема оценки риска опасности лиц, страдающих психическими расстройствами // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – №11. – С. 111 – 115;
16. Макушкина О.А., Симбирцев А.А. Характеристики и предикторы повторного опасного поведения больных с тяжелыми психическими расстройствами // Психическое здоровье. – 2014. – №11 (102). – С. 26 – 32
17. Макушкина О.А., Муганцева Л.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц, страдающих психическими расстройствами // Психическое здоровье. – 2016. – №10 (125). – С. 18–26
18. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. – М., 1995. – 226 с.
19. Наку А.А. Динамика в системе факторов риска опасного поведения больных шизофренией: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1988. - 24 с.
20. Полубинская С.В. Опасность лиц, страдающих психическими расстройствами, в исследовании и практике // Независимый психиатрический журнал. – 2008. – №1. – С. 19 – 23.
21. Полубинская С.В., Макушкина О.А. Организационные и правовые проблемы исполнения принудительного наблюдения и лечения у врача-психиатра в амбулаторных условиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014., т. 24. - № 3 – с. 90-95.
22. Степанова Э.В., Макушкина О.А. Медицинские аспекты профилактики повторного криминального поведения осужденных к лишению свободы // Российский психиатрический журнал. - 2017. – № 2. - С. 23-30
23. Фрейеров О.Е. Об источниках общественно опасных деяний больных шизофренией в дефектных состояниях и некоторые особенности судебно-психиатрической экспертизы таких больных // Материалы Четвертого съезда невропатологов и психиатров. – Киев, 1967. – Т.3. – С. 101–103
24. Шумаков В.М., Соколова Е.Д., Жуковский Г.С., Свириновский Я.Е., Винокуров А.В. Определение риска общественно опасных действий психически больных с учетом комплекса факторов //

- Профилактика общественно опасных действий психически больных. – М., 1986. – С.46–52
25. Binder R., Mc Neil D. Effects of diagnosis and context of dangerousness. *American Journal of Psychiatry*. –1988. –145. –P. 728–732
 26. Boer D.P., Hart S.D., Kropp P.R. et al. (1997) *Manual for the Sexual Violence Risk-20: Professional Guidelines for Assessing Risk of Sexual Violence*. Vancouver, B.C.: British Columbia Institute on Family Violence
 27. Bonta J., Hanson K., Law M. The prediction of criminal and violent recidivism among mentally disordered offenders: A meta-analysis. *Psychol. Bull.* – 1997. –Vol. 123. – P. 123–142
 28. Brekke J.S., Prindle C., Bae S.W., Long J.D. Risks for individuals with schizophrenia who are living in the community. *Psychiatr. Serv.* 2001;52:1358–1366;
 29. Dean K., Walsh E., Mortan P., Tyrer P., Creed F. et al. Violence in women with psychosis in the community: prospective study. *British J Psychiatry* 2006;188:264–270;
 30. Elbogen E. The Intricate Link Between Violence and Mental Disorder / E. Elbogen, S. Johnson // *Am. J. Psychiatry*. – 2009. Vol.66, №2. – P.152– 161;
 31. Fulwiler C., Grossman H., Frobes C., Ruthazer R. Early onset substance abuse and community violence by outpatients with chronic mental illness. *Psychiatr Serv.* 1997; 48:1181–5
 32. Haim R., Rabinowitz J., Lereya J., Fennig S. Predictions made by psychiatrists and psychiatric nurses of violence by patients // *Psychiatr Serv.* – 2002;53:622–4
 33. Kropp P.R., Hart S.D., Webster C.W. et al. (1995) *Manual for the Spousal Assault Risk Assessment Guide*, 2nd ed. Vancouver, BC: British Columbia Institute on Family Violence
 34. Monahan J. The prediction of violent behaviour. Toward a second generation of theory and policy// *American Journal of Psychiatry*. – 1984. – Vol. 141. –P.10–15
 35. Monahan J., Steadman H.J. (eds) *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessment*. Chicago, IL: University of Chicago Press. 1994
 36. Monahan J. The MacArthur studies of violence risk. *Criminal behavior and mental health*. 2002;12:S67–72
 37. Monahan J., Skeem J.L. Current Directions in Violence Risk Assessment// *Current Directions in Psychological Science*. – 2011. – Vol.20. – No.1. – P. 38–42
 38. Silver E. Mental disorder and violent victimization: the mediating role of involvement in conflicted social relationships. // *Criminol.* – 2002; 40:191–212
 39. Singh J.P. Predictive Validity Performance Indicators in Violence Risk Assessment: A Methodological Primer// *Behavioral Sciences and the Law*. – 2013. – Vol. 31. – P. 8–22.
 40. Singh J.P., Desmarais S.L., Hurdacas C. et al. International Perspectives of the Practical Application of Violence Risk Assessment: A Global Survey of 44 Countries// *International Journal of Forensic Mental Health*. – 2014. – Vol. 13. – P. 193–206.
 41. Swanson J.W., Swartz M.S., Van Dorn R., Elbogen E.B., Wagner H.R., Rosenheck R.A. et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:490–499
 42. Taylor P. Schizophrenia and violence. In *Abnormal Offenders, Delinquency, and the Criminal Justice System* (eds. J. Gunn & D.P. Farrington). New York: Wiley. –1982. – P. 269–284
 43. Teplin L.A., McClelland G.M., Abram K.M., Weiner D.A. Crime victimization in adults with severe mental illness // *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:911–921;
 44. Wallace C., Mullen P.E., Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:716–727
 45. Webster C.D., Douglas K.S., Eaves D. et al. (1997) *HCR-20: Assessing risk of violence (version 2)*. Vancouver: Mental Health Law & Policy Institute, Simon Fraser University

ОЦЕНКА РИСКА ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.А. Макушкина

В контексте судебно-психиатрической профилактики обсуждается проблема определения потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами. Описаны существующие подходы к прогнозированию вероятности совершения опасных действий, предложены пути повышения его надежности. Представлены результаты разработки и первичной апробации отечественной методики структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП). Применение статистически значимых критериев, четкого алгоритма оценки, кото-

рому должен следовать специалист при проведении обследования пациента, по мнению автора, можно отнести к факторам, обеспечивающим сопоставимость результатов, повышающим объективность прогноза.

Ключевые слова: психические расстройства, общественная опасность, опасные действия лиц с психическими расстройствами, факторы риска, клинический прогноз, статистический прогноз, методика структурированной оценки риска опасного поведения, профилактика опасных действий.

RISK ASSESSMENT OF SOCIALLY DANGEROUS BEHAVIOR OF PERSONS WITH MENTAL DISORDERS

O.A. Makushkina

In the context of forensic psychiatric prevention, discussed the problem of determining the potential public danger of persons with mental disorders. Described existing approaches to the prediction of the probability of committing dangerous actions, suggests ways to improve its reliability. Presents the development and initial testing of the domestic techniques of structured risk assessment behavior (SOROP). The use of statistically significant criteria, a clear assessment algorithm to be followed by the

specialist when examining the patient, according to the author, can be attributed to the factors that ensure the comparability of the results, increasing the objectivity of the forecast.

Key words: mental disorder, social danger, dangerous actions of persons with mental disorders, risk factors, clinical prediction, statistical prediction, methodology of structured risk assessment behavior, prevention of dangerous actions.

Макушкина Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, руководитель отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: makushkina@serbsky.ru

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАФИЛИЙ КАК МОДЕЛИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

М.Ю. Каменсков

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

В связи со вступлением в силу Федерального закона РФ от 29.02.2012 г. №14-ФЗ, который предусматривает усиление контроля и наказания для лиц, совершивших половые преступления, расстройства сексуального предпочтения приобретают самостоятельное юридическое значение. Законодательные новации привели к тому, что диагностика и выбор лечебной тактики в отношении лиц с парафилиями стали предметом деятельности различных звеньев психиатрической службы – судебно-экспертной, пенитенциарной и диспансерной.

Однако в настоящее время нельзя считать решенным вопрос о клинической систематике и месте парафилий в общей структуре психических расстройств, о чем свидетельствуют дискуссии при разработке диагностических указаний психосексуальных расстройств в рамках МКБ-11 [28, 31]. Основная цель данной дискуссии заключается в том, чтобы сблизить представления о парафилиях с общей дефиницией психических расстройств.

Для решения возникающих клинико-диагностических трудностей предлагается рассмотрение парафилий с позиций аддиктивных расстройств. Аддиктивное поведение характеризуется стремлением к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния посредством приема некоторых веществ или фиксации на определенных предметах или видах деятельности, что сопровождается развитием интенсивных эмоций. В настоящее время в круг аддикций включается широкий спектр психических расстройств: химические, нехимические, смешанные формы зависимости [8, 12, 18]. Были сформулированы диагностические критерии и сексуальных аддикций [29], которые отчасти пересекаются с клиническими указаниями современных классификаций.

Изучение парафилий позволяет сделать вывод о схожести их психопатологического оформления с другими аддиктивными расстройствами. В клиническом описании расстройств сексуального предпочтения имеются указания на аффективные, обсессивные и компульсивные расстройства [4, 5, 24],

которые встречаются и при других аддикциях [8, 15]. Кроме этого, прослеживаются общие закономерности развития сексуальных и несексуальных аддиктивных расстройств [25, 26, 30].

Несмотря на длительный период изучения различных форм аддиктивного поведения, остается широкий круг вопросов, касающийся механизмов формирования аддикций [21, 27, 32], понимания их клинической сущности [16, 17] и структурно-динамических особенностей [18, 22, 23].

В связи со сказанным целью настоящей работы явилось изучение структурно-динамических закономерностей парафилий как модели аддиктивных расстройств.

Объект и методы исследования

Настоящее исследование основано на изучении 220 подэкспертных, привлекавшихся к уголовной ответственности за совершение сексуальных противоправных деяний (по ст.ст. 131, 132, 133, 134, 135 УК РФ) и проходивших экспертизу в Центре им. В.П.Сербского. 150 случаев составили лица с расстройствами сексуального предпочтения (основная группа) и 70 – без таковых (группа сопоставления).

В рамках работы были использованы клинко-психопатологический, сексологический и статистический (применялся точный критерий Фишера, критерий Стьюдента) методы.

Возраст подэкспертных в обеих группах был сопоставим ($34,1 \pm 11$ и $31,7 \pm 11$ года). В основной группе наиболее часто было диагностировано «Органическое психическое расстройство» (36,7%), основная доля которого приходилась на расстройства личности органического генеза (34%). В группе сопоставления среди органических психических расстройств чаще отмечались неглубокие нарушения, представленные эмоционально лабильным расстройством (10%). Психические расстройства шизофренического спектра (23,3% и 11,4%, $p=0,02$) и расстройства личности (21,3% и 7,1%, $p=0,006$) преобладали у лиц с парафилиями. В основной группе

большую часть больных шизофренией составили подэкспертные с параноидной и психопатоподобной формами. Среди лиц с психопатией отмечались преимущественно смешанные расстройства личности (12% и 7,1%). Психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, в основном были представлены синдромом зависимости (18,7% и 31,4%, $p=0,03$). В основной группе 17,3% составили лица без признаков коморбидной психической патологии, в то время как во второй психически здоровыми являлись 31,4% подэкспертных ($p=0,02$).

В целом среди лиц основной группы наиболее часто встречалась патология личностного уровня, что составило 66% случаев. В группе сопоставления превалировала неглубокая психическая патология, изолированный синдром зависимости от ПАВ и случаи психически здоровых испытуемых (53%).

В первой группе более чем в половине случаев наблюдалось сочетание нескольких девиантных сексуальных форм активности и объекта, что позволяло диагностировать «Множественные расстройства сексуального предпочтения» (F65.6) (60%). Реже встречались изолированные формы парафилий, представленные «Педофилией» (F65.4) (26%), «Садомазохизмом» (F65.5) (5,3%), «Раптофилией» (F65.8) (8,0%) и «Экзгибиционизмом» (F65.2) (0,7%).

Результаты исследования

Методической базой исследования являлось рассмотрение этапности сексуальных аддикций с позиций клинического описания общебиологических закономерностей развития болезни, используемого в соматической и психиатрической практике [1, 6]. Данная модель описывает инициальный, нозологический и терминальный периоды болезни.

Нозологический этап сексуальной аддикции анализировался с применением клинической модели нарушений самосознания, предложенной Т.А.Кафаровым [10]. Она интегрирует более ранние классификации нарушений и описывает структурно-динамические особенности этих расстройств, начиная от наиболее легких – реагирования самосознания – и заканчивая глубокими нарушениями – трансформацией.

Изучение аддиктивного сексуального поведения с учетом расстройств самосознания обосновано тем, что расстройства самосознания являются базовыми нарушениями психической деятельности, в то время как другие феномены (аффективные, обсессивные) – производными [2, 14]. Нарушения самосознания выявлены также и при аддиктивных расстройствах в психиатрических и психологических исследованиях [7, 11, 13, 19]. Кроме того, диссоциативные феномены, указывающие на расстройства самосознания, часто встречаются и при парафилиях [20, 24], а нарушения половой идентичности играют значительную роль в развитии сексуальных отклонений, определяют стиль поведения больного и его отношение к болезни [3]. Данный подход оказался

оправданным и при патобиологическом (нейрофизиологическом) исследовании патогенетических механизмов парафилий, в котором показано снижение уровня активации лобных отделов коры при глубоких нарушениях самосознания у лиц с сексуальным аддиктивным поведением, в то время как при легких клинических вариантах наблюдался высокий уровень ее активации [9].

В основу исследования была положена гипотеза о том, что психопатологическое своеобразие расстройств сексуального предпочтения находится в зависимости от нарушений самосознания на различных стадиях аддиктивного расстройства.

Инициальный период. До начала формирования расстройств сексуального предпочтения в основной группе подэкспертных встречались различные формы расстройств влечений несексуального круга, а также психопатологические состояния, феноменологически сходные с некоторыми проявлениями сексуальных аддикций (компульсивные и обсессивные расстройства, сверхценные увлечения и др.). Первые их признаки были приурочены к $9,2 \pm 3,2$ годам, а продолжительность самого этапа до начала формирования парафилии составляла $8,6 \pm 3$ лет.

Обсессивно-фобические и сверхценные состояния были представлены навязчивыми страхами, тревожными опасениями, транзиторными тревожными расстройствами, эпизодами ритуализированного поведения, сверхценными увлечениями и отношением к сексуальной сфере.

Проаддиктивные состояния характеризовались периодами злоупотребления алкогольными напитками, использования наркотической продукции, которые сочетались с лудоманией, kleптоманией, арифмоманией, дромоманией и др.

В сексуальной сфере к проаддиктивным состояниям были отнесены синдром ранней сексуализации поведения, обсессивная мастурбация, патологическое фантазирование эротического содержания, эпизоды аутоэротической активности, единичные случаи аномальных сексуальных фантазий и сновидений.

Обсессивно-фобические, проаддиктивные сексуальные и несексуальные состояния встречались гораздо чаще в основной группе, чем в группе сравнения, приходясь на детский и пубертатный возраст (82,7% и 35,7%, $p<0.0001$). Они отличались многообразием не только по группе в целом, но и в каждом конкретном случае ($p<0.0001$), а сексуальные проаддиктивные состояния были характерны только для лиц с парафилиями.

Нозологический период. При формировании парафилий наиболее часто встречались два варианта нарушений самосознания по типу его реагирования: негативный и интактный. Последующие структурно-динамические изменения характеризовались поэтапной сменой нарушений самосознания с появлением качественно новых вариантов: изменений

(деперсонализации) и трансформации (амбивалентности, альтернации, алиенации).

Реагирование самосознания. Реагирование самосознания является наиболее легким клиническим вариантом нарушений самосознания, представляющим собой реакцию личности на болезнь (формирование расстройств сексуального предпочтения).

Негативный тип реагирования. При данном типе, встречающемся в 20%, отмечалось негативное восприятие изменений собственной сексуальности при формировании расстройств сексуального предпочтения. Для этой группы больных были характерны наличие критического отношения к навязчивым аномальным сексуальным фантазиям, желаниям, поведению. Само сексуальное противоправное поведение отличалось стереотипностью.

При формировании парафилий, которое было приурочено к 24,6 годам, отмечалось появление навязчивых аномальных сексуальных фантазий. Эротические образы воспринимались как чуждые личности, ее желаниям и потребностям, отношение к ним было как к болезненным проявлениям. Представления возникали спонтанно, независимо от текущих переживаний личности и ситуационного контекста и могли быть настолько интенсивными, что связь с реальными событиями частично утрачивалась за счет сужения сознания.

По мере динамики сексуальной аддикции отмечалась постепенная утрата критического отношения к парафильным фантазиям/побуждениям, в частности, к содержанию фантазий, и появлялась тенденция к их принятию, что сопровождалось уменьшением интенсивности обсессивных нарушений. Однако эротические представления появлялись все чаще, что свидетельствовало о росте патосексуальной толерантности.

У подэкспертных были обнаружены различные формы аффективных расстройств (60%): чаще всего выявлялись тревожные, депрессивные и тревожно-депрессивные состояния, которые предшествовали эпизодам эротического фантазирования и совершению противоправных деяний. Фантазирование, сопровождавшееся мастурбацией или его реализацией, изменяло эмоциональное состояние, устраняя негативные переживания.

В период борьбы с аддиктивными сексуальными фантазиями/побуждениями появлялись вегетативные (пресомнические и интрасомнические) и усиливались аффективные расстройства, на фоне которых происходила реализация эротических представлений, причем чаще всего в утреннее и дневное время суток. Самой реализации сопутствовало аффективное сужение сознания: в момент деликта отмечалось ограничение восприятия пространства, его сужение с фиксированностью на жертве, нарушения чувствительности по типу гипестезий в одной или двух модальностях (зрительной, аудиальной), что имело экспертное значение и в сочетании с интенсивностью

обсессивного эротического фантазирования влияло на произвольную регуляцию поведения.

В 23,3% отмечался переход негативного типа реагирования самосознания в другие клинические его формы: интактное реагирование, деперсонализацию самосознания (прогрессивные тенденции нарушений самосознания), что отражало негативную динамику сексуальных аддикций за счет утяжеления клинической симптоматики.

Интактный тип реагирования. При данных типах реагирования самосознания, наблюдавшихся в 59% случаев, отсутствовало осознание болезненных изменений собственной сексуальности при формировании парафилий. Был типичен сверхценный характер влечения. У большей части испытуемых наблюдалось полиморфное аномальное сексуальное поведение. Возраст начала формирования психосексуального расстройства чаще всего был приурочен к 15,8 годам.

Эротическое фантазирование носило произвольный характер. Появление фантазий было преимущественно связано с половой потребностью, периодически возникающими желаниями реализовать аддиктивное влечение.

В первое время фантазии выполняли заместительную функцию, удерживая от совершения противоправных поступков. В последующем они приобретали главенствующее значение, отодвигая на второй план другие потребности, мысли, имеющие до этого свою ценность. Зрительные образы были стойкими и интенсивными. На данном этапе формирования парафилии можно было говорить о доминирующем характере влечения, когда аномальные представления провоцировали противоправное поведение.

В последующем влечение становилось сверхценным: оно было связано с эмоциональной охваченностью, аддиктивная потребность и ее удовлетворение становились основным содержанием повседневной жизни (появлялись аддиктивные увлечения), мешая выполнению профессиональных обязанностей и влияя на семейную адаптацию. Аномальное влечение начинало доминировать над потребностью к совершению нормативных половых актов, которые все чаще оказывались неудачными, сопровождаясь функциональными сексуальными расстройствами. Указанные особенности в сочетании с коморбидной психической патологией, которая была представлена преимущественно расстройствами личности, ограничивали осознанно-волевую регуляцию поведения.

Аффективные расстройства у данной группы лиц встречались реже, чем среди подэкспертных с негативным типом (45,2% против 60%) и были представлены также тревожными, депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами. Однако наиболее часто наблюдались дисфорические реакции и состояния (27%) – в основном у лиц с агрессивно-ссадистическими формами парафилий.

Дисфорические расстройства предшествовали сексуальному правонарушению, которое сопровождалось сужением сознания, изменением восприятия окружающей обстановки, времени, а при поиске жертвы могло сменяться на чувство прилива сил, сопряженного с тревожно-радостным аффектом. После совершения нападения интенсивность дисфорических переживаний существенно снижалась.

Реализация аномальных сексуальных фантазий происходила в любое время суток. Иногда осуществлению парафильных представлений мог предшествовать период борьбы мотивов, связанный не с осознанием болезненности переживаний, а с перспективой привлечения к уголовной ответственности вследствие совершения правонарушения.

Почти в половине наблюдений вырабатывался индивидуальный аддиктивный ритм, когда фантазии, как и поведение, появлялись с одинаковым интервалом времени. В других случаях отмечался рост патосексуальной толерантности, характеризующийся учащением аномальных сексуальных фантазий и их реализаций.

В 30,1% случаев имел место переход рассматриваемых нарушений самосознания в другие клинические его формы: негативный тип реагирования (под влиянием ситуационных факторов), деперсонализацию, альтернацию и алиенацию.

Изменение самосознания. При данных нарушениях самосознания больные ощущают изменённость собственного образа «Я», однако, не наблюдается «психопатологического перевоплощения» формальных признаков «Я» больного, сопровождающегося ощущением появления нового образа «Я».

Деперсонализация самосознания. При деперсонализации самосознания в клинической картине парафилий отмечались транзиторные расстройства сознания, сопровождающиеся глубокими нарушениями самосознания, которые характеризовались субъективным отчуждением психических свойств «Я» и соматического образа «Я».

У лиц с сексуальными аддикциями чаще являлась очередным этапом нарушений самосознания, которому предшествовали негативный, интактный типы реагирования. Данная форма была квалифицирована в 18% наблюдений от общего числа больных. Возраст начала формирования парафилий относился к подростковому – 16,6 годам.

Наиболее выраженные нарушения самосознания по типу деперсонализации отмечались в момент правонарушения. Аномальному сексуальному поведению предшествовало появление навязчивых или доминирующих эротических представлений и побуждений. По мере борьбы с ними появлялись аффективные расстройства и нарушения психовегетативных функций, характеризующиеся расстройствами сна и эректильной дисфункцией в нормативных гетеросексуальных отношениях.

Аффективные нарушения были достаточно разнообразны, и у одного и того же подэкспертного от одной реализации фантазий к другой они могли отличаться. Эти расстройства были представлены тревожными, тревожно-депрессивными, депрессивными, дисфорическими, амфитимическими, паратимическими состояниями и трудно вербализуемыми аффективными расстройствами, сопровождающимися витальными и сенестопатическими переживаниями.

На фоне аффективных нарушений появлялись другие феномены, отражающие расстройства сознания и самосознания, причем последние были полиморфны. Расстройства сознания различной глубины наблюдались почти у всех подэкспертных, начиная от аффективного сужения и заканчивая его помрачением, и были сопряжены с вегетативными расстройствами, нарушением восприятия времени, ощущений, среди которых наиболее часто отмечалась гипестезия слуха, тактильных и болевых ощущений, зрения, что сопровождалось частичной или полной дезориентировкой в местности.

Во всех случаях отмечались признаки аутопсихической деперсонализации, в рамках которой выявлялись симптомы психической анестезии, проявляющиеся чувством утраты эмоциональных переживаний, принадлежности собственных действий, активности мышления.

При деперсонализации имели место не только симптомы психической анестезии, но и признаки отчуждения, которые касались когнитивной и моторной сфер, вплоть до появления ощущения императивности поведения.

Кроме этого, на момент деликта утрачивались представления о внешнем мире, появлялось чувство нереальности окружающей обстановки и происходящего, которые квалифицировались как аллопсихическая деперсонализация. После совершения противоправных деяний выявлялись признаки диссоциативной амнезии.

Аномальное сексуальное поведение осуществлялось только в определенное время суток (дневные или ночные часы) и носило сезонный характер. В зависимости от глубины нарушений сознания и самосознания, наблюдавшихся при аддиктивной реализации, можно было говорить об экскульпации подэкспертных или признании их ограниченно вменяемыми.

Трансформация самосознания. При данных нарушениях самосознания больные ощущают трансформацию собственного образа «Я», которая сопряжена с ощущением появления нового образа «Я».

Альтернация и амбивалентность. При альтернации и амбивалентности, отмечавшихся в 14,7%, у лиц с сексуальными аддикциями утрачивалось сознание собственной идентичности, что было сопряжено с появлением ощущений формирования новой личности, отличающейся по своим характеро-

логическим качествам, желаниям, потребностям. Это сопровождалось депрессивными, дисфорическими расстройствами или расстройствами по типу повышенного аффекта наряду с утратой критического отношения к парафилии.

Отличительной чертой альтернации самосознания являлось перемежающееся осознание «Я» в реальном и новом качестве. При амбивалентности самосознания можно было говорить об одновременном осознании подэкспертным реального и нового образа «Я», их сосуществовании. Оба вида нарушений носили транзиторный характер и были приурочены к аддиктивной реализации.

Альтернация и амбивалентность являлись одним из этапов нарушений самосознания, которым предшествовали вышеупомянутые, в связи с чем в клинической картине наблюдались аналогичные феномены. Однако кардинальным отличием были качественные нарушения самосознания.

При альтернации выделены два подтипа: дисфорический и маниоформный, поскольку на предкриминальном этапе выявлялись аффективные расстройства по дисфорическому типу и по типу повышенного аффекта – экзальтации, эйфории и гипертимии.

При дисфорическом варианте нападения на жертв сопровождалась агрессивными и садистическими действиями. Интенсивные аномальные сексуальные побуждения воспринимались как чуждые личности, что сопровождалось переживаниями и ощущениями возникновения качественно новой личностной идентичности, с характерными только для нее аффективными переживаниями и аномальным поведением, которое подэкспертные присваивали не себе, а новому образу «Я», считая самих себя неспособными к агрессивным действиям. После аддиктивной реализации, сопровождающейся аллопсихической деперсонализацией и аффективным сужением сознания. Несмотря на то, что между противоправными деяниями подэкспертные прибегали к эротическому фантазированию и в их представлениях имели место агрессивно-садистические сюжеты, тем не менее, в момент парафильной реализации противоправное поведение оценивалось как им несвойственное.

При маниоформном варианте перед совершением противоправного деяния подэкспертные ощущали резкий подъем настроения вплоть до чувства восторженности. В эти периоды они знакомились или встречались с уже знакомыми детьми и непосредственно перед сексуальными действиями проводили с ними некоторое время в развлечениях, полностью разделяя их интересы. В эти моменты они ощущали психологическую близость с детьми и изменения эмоционального состояния с появлением переживаний, свойственных детскому возрасту (наивности, беззаботности, жизнерадостности и т.п.). Сексуальные действия с потерпевшими оценивались как некая форма «шалости», «баловства».

При амбивалентности самосознания, которая наблюдалась у лиц с шизофренией, также отмечалось появление нового образа «Я» в момент аддиктивной реализации, однако, в отличие от предыдущего варианта больные свое состояние ощущали как раздвоение личности, одновременное сосуществование двух личностей с разными качествами.

При альтернации/амбивалентности аномальное сексуальное поведение осуществлялось только в определенное время суток. Также как и при деперсонализации, экспертное значение принимали диссоциативные феномены, отмечавшиеся в момент правонарушения.

Исход заболевания.

Терминальный период: алиенация самосознания. При алиенации (от лат. alienation – отчуждение) самосознания в рамках сексуальных аддикций наблюдалось формирование нового «аддиктивного» мировоззрения при отсутствии критического отношения к расстройствам сексуального предпочтения с появлением сверхценных аддиктивных увлечений, подчиняющих себе профессиональную деятельность, и постепенным уходом от реальности в мир аномальных сексуальных переживаний и фантазий.

Данная форма нарушений самосознания, как конечный клинический этап аддикции, на момент обследования встречалась у небольшого числа испытуемых (3,3%), среди которых ранее наблюдались другие нарушения самосознания.

Наряду со сверхценным отношением к патологическому влечению со временем аномальные сексуальные фантазии начинали появляться самопроизвольно, и присоединялся навязчивый компонент представлений.

Аномальное сексуальное поведение отражало предпочитаемый, а иногда и единственно возможный, способ удовлетворения сексуальной потребности. Такие подэкспертные имели постоянных партнеров, ненормативных по половозрастным характеристикам, отношения с которыми ограничивались интимными контактами. Все устремления больных в течение дня были направлены на реализацию своего влечения, появлялись атипичные формы мастурбаторной активности. Профессиональная деятельность полностью подчинялась аддиктивным интересам.

Отмечалось «оскудение» прежних личностных качеств и формирование таких особенностей, как замкнутость, необщительность, сужение круга интересов до аддиктивных, утрачивались прежние социальные связи. Наряду с этим происходило формирование нового «аддиктивного» мировоззрения, установление тесной связи патологического влечения с убеждениями и принципами со стремлением к доказательству своей правоты, отстаиванием аддиктивных интересов при убежденности в нормальности проявлений собственной сексуальности, что приобретало экспертное значение.

Присоединялись стойкие аффективные расстройства, представленные дистимическими состояниями. При этом целью поведенческого аддиктивного акта было устранение субъективно тяжелых аффективных переживаний. Поскольку изменения эмоционального состояния были кратковременны, отмечалось снижение патосексуальной толерантности на поведенческом уровне, но периодичность эротического фантазирования оставалась прежней.

В целом при динамике нарушений самосознания у лиц с парафилиями каждый последующий этап включал в себя психопатологические феномены предыдущего, в дополнении к которым появлялись другие, свидетельствующие о более глубоких уровнях нарушений.

Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что расстройства сексуального предпочтения (парафилии) имеют ряд структурно-динамических особенностей, соответствующих общебиологическим закономерностям течения заболевания, и проходят в своем развитии ряд стадий.

На инициальном этапе первые признаки расстройства носят малоспецифический характер и представлены психопатологическими состояниями, феноменологически сходными с проявлениями сексуальных аддикций.

На нозологическом этапе клинико-динамические особенности парафилий тесно связаны с нарушениями самосознания и отражают поэтапную смену его расстройств. Если для негативного реагирования характерно при формировании парафилий отрицательное восприятие изменений собственной сексуальности, сопряженное с появлением аутохтонно возникающих навязчивых аномальных сексуальных фантазий на фоне аффективных расстройств, то при интактном, наоборот, отсутствует осознание болезненных изменений сексуальности, что сопровождается формированием сверхценного характера влечения.

Глубокие нарушения самосознания (деперсонализация, альтернация и амбивалентность) носят транзитный характер и приурочены к аддиктивной реализации, сопровождаясь полиморфными аффективными расстройствами и утратой собственной идентичности.

На терминальном этапе происходит алиенация самосознания, которая характеризуется формированием аддиктивного мировоззрения, прогрессированием клинической симптоматики аддикции и ее необратимостью.

Таким образом, структурно-динамические закономерности расстройств сексуального предпочтения отражают поэтапную смену различных вариантов нарушений самосознания, обуславливающих клиническое оформление аддиктивного поведения.

ЛИТЕРАТУРА

- Адо А.Д. Патологическая физиология. М., 1973.
- Аккерман В.И. Механизмы шизофренического первичного бреда. Иркутск, 1936. 136 с.
- Алексеев Б.Е. Полоролевой конфликт как форма психосексуального диатеза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2010. Т. 2, № 4. С. 48-54.
- Амбарцумян Э.С. Психические и психосексуальные расстройства у лиц с гомоцидным сексуальным поведением и их судебно-психиатрическая оценка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
- Аномальное сексуальное поведение / под ред. А.А.Ткаченко. М.: РИО ГНЦ ССП им. В.П.Сербского, 1997. 426 с.
- Веселкин П.Н. Болезнь / Большая медицинская энциклопедия. М., 1976. Т.3. С. 290.
- Грюнталь Н.А. Нарушения регуляторной функции самосознания у больных опийной наркоманией: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 1998.
- Егоров А.Ю. Нехимические (поведенческие) аддикции (обзор) // Аддиктология. 2005. №1. С. 65-77.
- Каменков М.Ю., Киренская А.В., Ткаченко А.А., Мямлин В.В. Нейрофизиологические механизмы нарушений самосознания у лиц с сексуальным аддиктивным поведением // Российский психиатрический журнал. 2016. №4. С. 39-48.
- Кафаров Т.А. Психопатология самосознания в патокинезе шизофрении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
- Козлова И.А. К проблеме патологии влечений в детско-подростковом возрасте // Материалы науч.-практ. конф.: «Патология влечения у детей и подростков: клиника, диагностика, терапия, нейрофизиология, профилактика и коррекция». М., 1996. С. 2-3.
- Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Социодинамическая психиатрия. М.: «Академический Проект», 2000. 460 с.
- Кушев Д.В. Самосознание больных с алкогольной зависимостью // Вопросы наркологии. 2010. №5. С. 69-75.
- Меграбян А. Деперсонализация. Ереван, 1962. 355 с.
- Менделевич В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения (психологические и психопатологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2003.
- Плоткин Ф.Б. Полипрагмазия при зависимостях: причины и следствия. Сообщение 1 // Наркология. 2013. №6. С. 86-93.
- Семке В.Я., Бохан Н.А., Мандель А.И. Персонологический анализ в контексте систематики аддиктивных расстройств // Наркология. 2006. №1. С. 60-65.
- Сиволап Ю.П. К проблеме психопатологии аддиктивных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. №11. С. 4-6.
- Соколова Е.Т. Самосознание и самооценка при аномалиях личности. М.: МГУ, 1989. 213 с.
- Ткаченко А.А. Парафилии и аномальное сексуальное поведение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 38 с.
- Черепкова Е.В., Бохан Н.А., Митрофанов И.М. Патогенетическая значимость полиморфизма ряда генов нейромедиаторной системы, ассоциированных с личностными расстройствами // Наркология. 2011. №3. С. 64-68.
- Чирко В.В., Демина М.В. Симптомы и синдромы аддиктивных заболеваний // Наркология. 2009. №5. С. 67-72.
- Чирко В.В., Демина М.В. Симптомы и синдромы аддиктивных заболеваний. Аддиктивная триада // Наркология. 2009. №7. С. 77-85.
- Яковлева Е.Ю. Уголовно-релевантные состояния: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
- Bedi G., Lindquist M.A., Haney M. An fMRI-Based Neural Signature of Decisions to Smoke Cannabis // Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 40, N. 12. P. 2657-2665.
- Blum K., Febo M., Smith D.E. et al. Neurogenetic and Epigenetic Correlates of Adolescent Predisposition to and Risk for Addictive Behaviors as a Function of Prefrontal Cortex Dysregulation // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2015 Vol. 25, N. 4. P. 286-292.
- Borsetti S., Acquaro J., Bignamini E. Shifting from heroin to alcohol addiction: descriptive survey // Prof. Inferm. 2017. Vol. 70, N. 1. P. 18-23.
- Fedoroff J.P., Gioacchino L., Murphy L. Problems with paraphilias in the DSM-5 // Curr. Psychiatry Rep. 2013. Vol. 15, N. 8. P. 363.
- Goodman A. Addiction: definition and implications // Br. J. Addict. 1990. Vol. 85, N. 11. P. 1403-1408.
- Park S.M., Lee J.Y., Kim Y.J., Lee J.Y., Jung H.Y., Sohn B.K., Kim D.J., Choi J.S. Neural connectivity in Internet gaming disorder and alcohol use disorder: A resting-state EEG coherence study // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, N. 1. P. 1333.

31. Reed G.M., Drescher J., Krueger R.B., Atalla E., Cochran S.D., First M.B., Cohen-Kettenis P.T., Arango-de Montis I., Parish S.J., Cottler S., Briken P., Saxena S. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations // World Psychiatry. 2016. Vol. 15, N. 3. P. 205-221.
32. Weinstein A., Dorani D., Elhadif R., Bukovza Y., Yarmulnik A., Dannon P. Internet addiction is associated with social anxiety in young adults // Ann. Clin. Psychiatry. 2015. Vol. 27, N. 1. P. 4-9.

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАФИЛИЙ КАК МОДЕЛИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

М.Ю. Каменсков

В статье обсуждаются клинические трудности, возникающие при разработке диагностических указаний расстройств сексуального предпочтения в МКБ-11. В связи с этим предлагается рассмотрение клинических структурно-динамических особенностей парафилий как варианта аддиктивных расстройств с учетом общепсихологических закономерностей развития болезни, учитывая инициальный, нозологический и терминальный этапы заболевания. В рамках настоящего исследования динамические особенности парафилий оценивались с учетом нарушений самосознания. Были выделены два основных

вектора формирования парафилий при интактном и негативном типах реагирования самосознания с последующим их переходом в другие нарушения (деперсонализацию, альтернацию, амбивалентность и алиенацию самосознания). Показано, что различные варианты нарушений самосознания определяют клиническое оформление парафилий, которые обуславливают особенности нарушений произвольной регуляции.

Ключевые слова: парафилия, самосознание, структурно-динамические закономерности, аддикция.

THE CLINICAL DYNAMICAL CHARACTERISTICS OF PARAPHILIAS AS THE MODEL OF ADDICTIONS

M.Yu. Kamenskov

In the article had discussed the clinical difficulties occurred during the developing clinical criterions of disorders of sexual preference in the ICD-11. In this regard, the author had proposed the analyzing of the clinical structure and dynamical characteristics of paraphilia as a variant of addictive disorders with considering the general biological mechanisms of the diseases including the initial, clinical and terminal stages. In this study the dynamical features of paraphilias evaluated in dependence to disorders of self-consciousness.

There had been allotted two basic vectors of forming paraphilia in the intact and negative responses self-consciousness. In time these responses of self-consciousness transformed to other disorders (depersonalization, alternation, ambivalence and alienation of self-consciousness). It is shown that different variants of the disorders of self-consciousness determine clinical picture of paraphilia that influence on the regulation of the behavior.

Key words: paraphilia, self-consciousness, clinical dynamics, addiction.

Каменсков Максим Юрьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» МЗ РФ, e-mail: m-kamenskov@mail.ru

СОЧЕТАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ТИПА 2 (DRD2 -141C INS/DEL) И ПРОТЕИНКИНАЗЫ РКК2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) СНИЖАЕТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

А.О. Кибитов¹, А.А. Курылев^{2,3}, В.М. Бродянский¹, Н.А. Чупрова¹,
Д.В. Иващенко^{5,6}, Г.Ю. Сулимов¹, Б.В. Андреев^{2,4}

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

² СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»

³ ГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

⁴ ГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

⁶ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Популяционная частота шизофрении невелика и составляет около 1%, однако заболевание входит в число 25 лидирующих заболеваний в мире по уровню инвалидизации [15] и имеет значительные медицинские, социальные и экономические последствия [5, 11]. Средняя ежегодная сумма расходов развитых стран мира, связанных с шизофренией, составляет до 160 миллиардов долларов, причем значительная часть связана с неэффективностью назначаемой терапии [17]. Недостаточная или частичная эффективность может быть связана с избирательностью действия препаратов вследствие клинической и генетической гетерогенности заболевания [7, 15].

Параноидная шизофрения встречается наиболее часто, что делает актуальным изучение именно этого диагностического варианта заболевания. Так, в 2011 году в РФ было зарегистрировано 567 938 пациентов, страдающих шизофреническими расстройствами, из которых 88% имели диагноз параноидная шизофрения [10].

Исследования генетической основы шизофрении и генетического влияния на клинические проявления и симптомы заболевания вызывают значительный научный и практический интерес [36, 44]. Шизоф-

рения признана сложным, гетерогенным заболеванием или даже группой заболеваний с существенными нарушениями развития и функционирования головного мозга в результате многомерного взаимодействия генетических и средовых факторов [2, 36], а также различных вариантов такого взаимодействия [43]. Накапливается все больше данных о серьезных противоречиях между традиционными диагностическими системами, основанными на симптомах, и проявлениями генетической природы шизофрении [25, 43], что служит доказательством генетической, клинической, а, возможно, и этиопатогенетической неоднородности заболевания, но при этом существенно осложняет проведение генетических исследований.

Шизофрения относится к обширному классу болезней наследственного предрасположения мультифакториального характера и полигенной природы, вклад генетических факторов составляет до 80% [1, 44]. Считается, что генетический риск таких заболеваний может быть связан с генетическим полиморфизмом – наличием в геноме многообразных вариантов структуры генов. Если частота встречаемости полиморфизма повышена среди больных по срав-

нению со здоровыми, то такой полиморфизм считают генетическим маркером риска, а если частота встречаемости, напротив, снижена у пациентов, то такие полиморфизмы считают условно протективными генетическими маркерами.

Индивидуальный уровень генетического риска, как предполагается, может быть как результатом аддитивного (совместного, дополняющего) влияния частых генетических вариантов с небольшим эффектом, так и редких вариантов с более выраженным эффектом, а также совершенно новых генетических маркеров, обнаруженных при использовании высокопроизводительного секвенирования генома [15, 43]. Современные технологии глубокого сканирования генома дали новый импульс к развитию теоретических представлений о роли генетических факторов при шизофрении на новом уровне [3]. Важную роль в понимании генетического влияния представляет феномен межгенных взаимодействий и сложные процессы взаимодействия «ген–окружающая среда» [25], а также эпигенетические механизмы [22], регулирующие функциональную активность генов без изменений последовательности ДНК.

По результатам как полногеномных исследований, так и изучения генов-кандидатов, выявлено более 100 полиморфных локусов, связанных с высоким риском развития шизофрении, причем большинство из них лежит вне кодирующих областей и, как предполагают, проявляют свою активность через механизмы влияния на функциональную активность (экспрессию) гена [22] и их эффекты могут быть связаны с регуляцией функционирования генов и генома в целом, что имеет особую важность на стадии раннего развития ЦНС [25].

В результате изучения фармакологических эффектов антипсихотиков первого поколения сформировано представление о том, что в основе психотической симптоматики при шизофрении лежат прежде всего нарушения дофаминовой (ДА) нейромедиации [8, 12], с наибольшей ролью дисрегуляции синаптических систем, и прежде всего дофаминовых рецепторов 2 типа (DRD2) [9, 34]. В тоже время накапливается все больше данных о вовлечении множества других нейромедиаторных, нейромодуляторных и нейрорегуляторных систем [36].

Генетические исследования шизофрении также в основном фокусируются на дофаминергической нейромедиаторной системе [1, 2] и, в частности, на полиморфизмах гена DRD2 рецептора [6, 23, 33]. В структуре гена DRD2 человека имеется значительное количество полиморфных локусов, среди которых наиболее изученными являются: DRD2 Taq1A (C32806T, rs1800497) и DRD2-141C Ins/Del (rs1799732). Важность изучения именно этих полиморфизмов обусловлена их возможным влиянием на эффективность терапии антипсихотиками. Эти полиморфизмы в сравнении с другими полиморфными вариантами гена DRD2 показали наибольший

и валидный уровень влияния [49], некоторые гаплотипы (комбинации аллельных вариантов разных полиморфизмов) по этим полиморфизмам способствуют большему снижению негативной симптоматики в процессе терапии антипсихотиками [28], что важно в плане фармакогенетического анализа [7] и стратификации пациентов на основе генетического тестирования до назначения терапии.

Первоначально считалось, что полиморфизм DRD2 Taq1A (замена нуклеотидов C/T) относится к гену DRD2, и он интенсивно изучался с 1990-ых годов в связи с рядом нейропсихиатрических заболеваний, согласно данным которых DRD2 Taq1A аллель A1 (вариант T) связан с аддикциями [20], а аллель A2 (вариант C) – с шизофренией [35, 48]. Однако в результате точного секвенирования выяснилось, что этот полиморфизм находится рядом с геном DRD2 в пределах гена протеинкиназы PKK2 (Ankyrin Repeat And Kinase Domain Containing 1 – ANKK1), белка системы передачи пострецепторных внутриклеточных сигналов, современное обозначение локуса – DRD2/ANKK1 Taq1A. Считается, что этот полиморфизм является функциональным и вызывает замещение аминокислоты (Glu713Lys) в структуре фермента киназы, что может влиять на специфику связывания им субстрата и изменять ДА нейромедиацию. Так, у носителей аллеля A1(T) снижен уровень связывания ДА с DRD2 рецептором в стриатуме [40], носители генотипа (C/T) имеют существенно повышенный уровень активности фермента ДОФА-декарбоксилазы – фермента биосинтеза ДА из ДОФА, чем носители генотипа CC [31], что может свидетельствовать о функциональной напряженности биосинтетического пути метаболизма ДА. Имеются данные о том, что DRD2/ANKK1 Taq1A способен также модулировать уровень экспрессии гена DRD2 [20].

В.Е.Голиббет и соавт. [4] в семейных исследованиях русской популяции получили данные о сцеплении локуса DRD2/ANKK1 Taq1A с шизофренией, мета-анализ семейных ассоциативных исследований подтвердил связь на уровне тенденции ($p=0,06$), однако связь на популяционном уровне отсутствует [48], что подтверждено и в другом масштабном мета-анализе разных этнических групп [46].

В тоже время, имеются определенные этнические особенности и возможное влияние пола. Сообщают о наличии слабой связи с шизофренией доминантного аллеля C в арабской [13], бразильской [19] и испанской [38] популяциях. В китайской популяции у женщин – носительниц аллеля A1(T), отмечается ранняя манифестация заболевания [48].

Полиморфизм DRD2-141C Ins/Del – отсутствие (делеция) нуклеотида C, расположен в промотере гена – участке, регулирующем транскрипцию, и является функциональным: аллель Del снижает активность промотера, что приводит к снижению уровня экспрессии гена и содержания белка рецептора DRD2 [37]. Масштабный мета-анализ 76 исследований

(более 16 тыс. пациентов и около 19 тыс. контроля) не выявил связи полиморфизма DRD2-141C Ins/Del с диагнозом шизофрении [46]. Другой мета-анализ с учетом этнического фактора, возраста и полового состава групп подтвердил этот результат, при этом отмечается высокая вариабельность частот и эффектов в разных исследованиях и необходимость анализа гаплотипов [23].

При исследовании разных этнических групп были получены противоречивые результаты. Исследования в японской [14], китайской [45], турецкой [30] и испанской [32] популяциях свидетельствуют о снижении частоты аллеля Del у пациентов с шизофренией в сравнении с контролем и его «протективной» роли в отношении риска развития заболевания. В аргентинской популяции, напротив, обнаружена связь шизофрении с доминантным аллелем Ins (C) [18]. Близкие данные получены в мета-анализе для китайской популяции, при этом в выборках индийцев, японцев и европейцев нет никакой связи [50], как и в польской популяции [29].

Только в двух исследованиях в испанской популяции изучались оба полиморфизма одновременно, но без анализа взаимодействия и сочетанного эффекта комбинаций генотипов. В работе M.J.Parson и соавт. частота встречаемости DRD2/ANKK1 Taq1A аллеля A1 была ниже среди пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровыми людьми, влияние полиморфизма DRD2-141C Ins/Del выявлено не было [38]. В работе A.Lafuente и соавт., напротив, выявлено снижение частоты аллеля DRD2-141C Ins/Del в группе пациентов с шизофренией, различий по частотам локуса DRD2/ANKK1 Taq1A не выявлено [32]. Имеются исследования, включающие гаплотипы гена DRD2, однако, набор изучаемых полиморфных вариантов существенно различается и часто гаплотипы по локусам DRD2-141C Ins/Del и DRD2/ANKK1 Taq1A не изучались [16].

Таким образом, результаты многочисленных исследований и мета-анализов связи полиморфизмов DRD2-141C Ins/Del и DRD2/ANKK1 Taq1A с риском развития шизофрении противоречивы и конфликтны [23, 24, 50], причем эффекты различаются в разных популяциях и у пациентов разного пола, а исследований совместного влияния и взаимодействия этих полиморфизмов до сих пор не проводилось.

Целью настоящего исследования стало изучение связи полиморфизмов DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732) и DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) с риском развития параноидной шизофрении с учетом их возможного взаимодействия в популяции русских на смешанной по полу группе пациентов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие мужчины и женщины славянской этнической принадлежности, не родственные между собой. Группы сравнения: пациенты – 133 человека, находившихся

на стационарном лечении в СПб ГУЗ «Городская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко» г. Санкт-Петербург с диагнозом параноидная шизофрения (F20.0), средний возраст 42 ± 12 года, 53,4 % – женщины. Контрольная группа – 137 человек (средний возраст $39,5 \pm 7,2$ лет, 51,1% – жен.), не имеющие диагностических признаков психиатрической патологии. Большинство участников исследования были жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Все пациенты заполнили форму информированного согласия и были проинформированы о характере проводимого научного исследования, которое проводилось с разрешения и под контролем локального этического комитета СПб ГУЗ «Городская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко».

Исследование являлось частью фармакогенетического исследования. Критериями включения были: возраст 18–45 лет, длительность пребывания в стационаре не менее 1 месяца; купирование острого психоза (согласно записям лечащего врача в стационарной карте); длительность заболевания не более 5 лет. Пациентов не включали в исследовательскую программу при наличии хронических заболеваний печени алкогольной и вирусной этиологии, нахождение в стационаре по социальным показаниям.

Генотипирование. У всех участников исследования проводился забор венозной крови в объеме до 5 мл. Образцы ДНК пациентов, полученных из венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции, генотипировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим гидролизом эндонуклеазами рестрикции и электрофоретической детекцией. Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров проводил ООО «ДНК синтез»; Россия). В реакцию ПЦР брали 10–30 нг ДНК. Проводили ПЦР в 15 мкл, в стандартном буфере, поставляемом вместе с Taq ДНК-полимеразой. Для амплификации использовали термосайклер «Терцик 2». Полученные ПЦР продукты, а также фрагменты ДНК после гидролиза эндонуклеазами рестрикции (табл. 2) анализировали методом гель-электрофореза в 1,5–2% агарозном геле, с последующей визуализацией на трансиллюминаторе. Краткая характеристика исследуемых полиморфизмов приведена в табл. 1, праймеры и ферменты – в табл. 2. Контроль качества генотипирования проводился путем выборочного случайного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP и уровень ошибок генотипирования не превышал 1%.

Дизайн исследования и статистическая обработка. Проводили сравнение частот встречаемости аллелей, генотипов, групп генотипов в рамках доминантной модели, а также комбинаций аллелей и генотипов по двум полиморфным локусам одновременно между общими группами пациентов и здоровых лиц, а также отдельно между подгрупп-

Характеристика изученных полиморфных локусов

Продукт гена	Код в тексте/Тип	Аллели	Аминокислотные замены в белке	ID dbSNP, локализация в гене
протеинкиназа PKK2 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1- ANKK1)	DRD2/ANKK1 Taq I A SNV (single nucleotide variation)	g/A (rev: C/T)	Glu713Lys	rs1800497, экзон 8
Дофаминовый рецептор тип 2 (DRD2)	DRD2 -141C Ins/Del, DIV(deletion/insertion variation)	-/g (rev: -/C)	-	rs1799732, 5' промотер

Таблица 2

Олигонуклеотидные праймеры, ферменты, аллели

Полиморфизм; эндонуклеаза рестрикции	Праймеры 5' -> 3'	ПЦР продукт, п.н.	Аллель, ДНК фрагменты после гидролиза, п.н.
rs1800497 Taq I	cca cgg ctg gcc aag ttg tc cac ctt cct gag tgt cat caa c	308	“C”; 180 + 128 “T”; 308
rs1799732 Bst2U I	cct ccc gca acc ctt ggc tt cgg tcc ccg ccc ctg aga ca	260	“G”; 184 + 76 “-”; 260

пами, сформированными по половому признаку. Дополнительно сравнивали мужчин и женщин в контрольной группе для выявления возможных различий, связанных с полом.

Поиск различий между группами сравнения по генетическим переменным проводили с помощью метода χ^2 Пирсона. Применялись поправки Йетса и Бонферрони для коррекции достоверности различий при множественных сравнениях. Относительный риск (отношение шансов, ОШ) при сравнении групп оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа в одну из групп сравнения с 95% доверительным интервалом (ДИ 95%). Для оценки относительного риска развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические (генотипы и группы генотипов) параметры и их попарные сочетания для оценки взаимодействия, диагноз являлся зависимой переменной. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$, при использовании поправки использовали коррекцию значений p в зависимости от количества множественных сравнений. Анализ проводили с помощью IBM SPSS Statistics 20.0. Оценка связи между полиморфизмами путем расчета уровня неравновесного сцепления (Linkage disequilibrium, LD) и анализ сочетания аллелей полиморфизмов как «квазигаплогенов» проводили с использованием программного обеспечения SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) [42]. Несмотря на то, что полиморфизмы находятся в разных генах, близкое расстояние между полиморфизмами позволяет выполнить подобный анализ.

Результаты исследования

Распределение частот аллелей, генотипов и групп генотипов по полиморфным локусам по поли-

морфным локусам DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и DRD2-141C Ins/Del (rs1799732) в исследуемых группах представлено в табл. 3 и 4. Отклонения от равновесия Харди-Вайнберга не наблюдалось ни в одном случае. Сравнения как общих групп пациентов и здоровых людей, так и подгрупп мужчин и женщин отдельно, а также сравнение здоровых мужчин и женщин между собой не выявило различий по частотам встречаемости аллелей, генотипов и групп генотипов.

При анализе частот комбинаций генотипов по двум полиморфным локусам одновременно (табл. 5) выявлена комбинация rs1800497 CT+ rs1799732 ID (далее [CT+ID]), частота встречаемости которой достоверно выше в контрольной группе (7,3%) по сравнению с группой пациентов (1,5%, $\chi^2 = 5,34$, $p = 0,021$, $df = 1$, ОШ=0,194 (ДИ95% 0,042-0,902).

Связь между полиморфизмами DRD2/ANKK1 Taq1A и DRD2-141C Ins/Del. Выявлено, что между полиморфизмами имеется высокий уровень LD ($D' = 0,68$, $p = 0,0081$), что означает взаимную зависимость полиморфизмов – их аллельные варианты наследуются совместно по определенным закономерностям. Неравновесное сцепление в наибольшей степени выражено у женщин ($D' = 0,99$; $p = 0,0083$), а для мужчин было недостоверным ($D' = 0,5254$, $p = 0,138$) (табл. 8 и 9). При подобных значениях LD имеет смысл анализировать влияние гаплогенов на фенотипические показатели выборки. Был проведен анализ связи «квазигаплогенов» с диагнозом параноидной шизофрении. Наибольшая частота встречаемости по выборке в целом получена для сочетания C-Ins (70%) (табл. 6), достоверных связей сочетания аллелей с диагнозом шизофрении в целом (табл. 7) и в подгруппах мужчин (табл. 8) и женщин (табл. 9) не выявлено.

Таблица 3

Частоты аллелей, генотипов и групп генотипов полиморфного локуса DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497)

Группа	Частота % (n)						
	аллели		генотипы			группы генотипов	
	С	Т	СС	СТ	ТТ	СС	СТ+ТТ
Больные шизофренией (n=133), среди них:	78,9% (210)	21,1% (56)	65,4% (87)	27,1% (36)	7,5% (10)	65,4% (87)	34,6% (46)
мужчины (n=63)	81% (102)	19% (24)	68,3% (43)	25,4% (16)	6,3% (4)	68,3% (43)	31,7% (20)
женщины (n=70)	77,1% (108)	22,9% (32)	62,9% (44)	28,6% (20)	8,6% (6)	62,9% (44)	37,1% (26)
Психически здоровые люди (n=137), среди них:	78,5% (215)	21,5% (59)	61,3% (84)	34,3% (47)	4,4% (6)	61,3% (84)	38,7% (53)
мужчины (n=67)	79,1% (106)	20,9% (28)	62,7% (42)	32,8% (22)	4,5% (3)	62,7% (42)	37,3% (25)
женщины (n=70)	77,9% (109)	22,1% (31)	60% (42)	35,7% (25)	4,3% (3)	60% (42)	40% (28)

Таблица 4

Частоты аллелей, генотипов и групп генотипов полиморфного локуса DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732)

Группа	Частота % (n)						
	аллели		генотипы			группы генотипов	
	I	D	II	ID	DD	II	ID+DD
Больные шизофренией (n=133), среди них:	91% (242)	9% (24)	83,5% (111)	15% (20)	1,5% (2)	83,5% (111)	16,5% (22)
мужчины (n=63)	91,3% (115)	8,7% (11)	82,5% (52)	17,5% (11)	0% (0)	82,5% (52)	17,5% (11)
женщины (n=70)	90,7% (127)	9,3% (13)	84,3% (59)	12,9% (9)	2,9% (2)	84,3% (59)	15,7% (11)
Психически здоровые люди (n=137), среди них:	90,5% (248)	9,5% (26)	81% (111)	19% (26)	0% (0)	81% (111)	19% (26)
мужчины (n=67)	89,6% (120)	10,4% (14)	79,1% (53)	20,9% (14)	0% (0)	79,1% (53)	20,9% (14)
женщины (n=70)	91,4% (128)	8,6% (12)	82,9% (58)	17,1% (12)	0% (0)	82,9% (58)	17,1% (12)

Таблица 5

Частоты комбинаций генотипов по полиморфным локусам DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732)

Комбинация генотипов rs1800497 + rs1799732	Частота комбинаций % n					
	Больные шизофренией			Психически здоровые люди		
	всего	муж	жен	всего	муж	жен
СС+II	51,1% (68)	52,4% (33)	50% (35)	49,6% (68)	49,3% (33)	50% (35)
СТ+II	25,6% (34)	23,8% (15)	27,1% (19)	27% (37)	25,4% (17)	28,6% (20)
СС+ID	12,8% (17)	15,9% (10)	10% (7)	11,7% (16)	13,4% (9)	10% (7)
ТТ+II	6,8% (9)	6,3% (4)	7,1% (5)	4,4% (6)	4,5% (3)	4,3% (3)
СТ+ID	1,5% (2)	1,6% (1)	1,4% (1)	7,3% (10)**	7,5% (5)	7,1% (5)
СС+DD	1,5% (2)	0%	2,9% (2)	0%	0%	0%
ТТ+ID	0,8% (1)	0%	1,4% (1)	0%	0%	0%
Всего	100 % (133)	100% (63)	100% (70)	100% (137)	100% (67)	100% (70)

Примечания: ** – частота выше в группе здоровых людей по сравнению с группой больных: $\chi^2=5,34$, $p=0,021$, $df=1$, ОИШ=0,194 (ДИ95% 0,042; 0,902).

Таблица 6

Общее распределение гаплотипов в выборке (n=270), риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости (%)	Риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении, ОШ (95% ДИ)	Значение p
rs1800497	rs1799732			
C	Ins	70,06	1.00	---
T	Ins	20,68	1.01 (0.66 - 1.55)	0.96
C	Del	8,64	1.03 (0.52 - 2.04)	0.94
T	Del	0,062	0.39 (0.02 - 6.79)	0.52
Общее для гаплотипа значение p: 0.96				

Таблица 7

Частоты встречаемости гаплотипов в группах сравнения

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости (%)		
rs1800497	rs1799732	Общая выборка (n=270)	Контроль (n=137)	Пациенты (n=133)
C	Ins	70,06	70,27	70,3
T	Ins	20,68	20,24	20,55
C	Del	8,64	8,20	8,53
T	Del	0,062	0,129	0,05
Общее для гаплотипа значение p: 0.96				

Таблица 8

Ассоциация гаплотипов с диагнозом в подгруппе мужчин (n=140)

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости в подгруппе мужчин (n=140) (%)	Риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении (ОШ (95% ДИ))	Значение p
rs1800497	rs1799732			
C	Ins	69,75	1.00	---
T	Ins	21,32	1.09 (0.60 - 1.98)	0.77
C	Del	7,75	1.19 (0.46 - 3.06)	0.72
T	Del	1,18	0.62 (0.03 - 14.35)	0.77
Общее для гаплотипа значение p: 0.98				

Таблица 9

Ассоциация гаплотипов с диагнозом в подгруппе женщин (n=130)

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости в подгруппе женщин (n=130)	Риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении (ОШ (95% ДИ))	Значение p
rs1800497	rs1799732			
C	Ins	70,16	1.00	---
T	Ins	20,16	0.86 (0.48 - 1.56)	0.77
C	Del	9,69	0.76 (0.31 - 1.85)	0.72
T	Del	Не встречался в подгруппе женщин		
Общее для гаплотипа значение p: 0.77				

Логистическая регрессия

Отдельные генотипы и группы генотипов по изученным полиморфным локусам не являлись факторами риска развития заболевания, как сами по себе, так и с учетом пола. При использовании в качестве ковариат сочетаний генотипов по двум локусам

полиморфизма удалось построить модель, объясняющую 3,5% дисперсии и предсказывающую 52,2% вероятного исхода. Оказалось, что имеется взаимодействие полиморфизмов генов DRD2/ANKK1 Taq1A и DRD2-141C Ins/Del и только комбинация генотипов [CT+ID] является фактором, влияющим

Результаты логистической регрессии

	Коэф- фициент регрессии В	Стдан- дартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы.	Значимость (р)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для Exp(B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
DRD2/ANKK1 Taq1A XDRD2 -141CIns\Del): [CT xID]	-1,633	0,785	4,331	1	0,037	0,195	0,042	0,909
Константа	0,023	0,125	0,035	1	0,852	1,024		

на риск развития заболевания с протективным эффектом: наличие такой комбинации снижает риск развития параноидной шизофрении на 80% ($p=0,037$) (табл. 10). Этот результат подтверждает различия частот встречаемости комбинации [CT+ID], выявленные при сравнении групп.

Таким образом, комбинация генотипов полиморфизма DRD2/ANKK1 Taq1A (CT) и DRD2-141C Ins/Del (ID) обладает достоверным протективным эффектом, но с небольшим уровнем влияния, в отношении риска развития параноидной шизофрении.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании в популяции русских мы подтвердили современные данные об отсутствии связи частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов протеинкиназы PKK2 DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и дофамина рецептора типа 2 DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732) с риском развития параноидной шизофрении и наличии существенного неравновесия по сцеплению между ними [23, 46], а также отсутствия влияния пола на частоты полиморфизмов [45]. Подтверждено отсутствие связи риска развития шизофрении с полиморфизмом Taq1A в русской популяции [33] и полиморфизмом DRD2-141C Ins/Del в этнически близкой польской популяции [29].

Мы не получили доказательств связи каких-либо комбинаций аллелей (квазигаплотипов) по изученным локусам с риском развития шизофрении. Очевидно, что изучение гаплотипов и комбинаций генотипов по всем известным полиморфизмам гена DRD2 может быть предметом будущих исследований.

Нам впервые удалось показать снижение частоты комбинации генотипов [CTxID] по двум полиморфным локусам генов протеинкиназы PKK2 DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и дофамина рецептора типа 2 DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732) среди пациентов с параноидной шизофренией, что может являться проявлением условного «протективного» эффекта этой комбинации.

Логистический регрессионный анализ подтвердил роль этой комбинации и взаимодействие этих вариантов генотипов как реального протективного фактора, снижающего риск развития параноидной

шизофрении. Полученное в нашем исследовании достоверное значение ОШ для совместного эффекта этих полиморфизмов имеет широкий 95% доверительный интервал – 0,042-0,909, верхняя граница которого близка к 1,000, что является ограничением настоящего исследования и вызвано, видимо, небольшим размером выборки пациентов.

Гипотетически, такая комбинация генотипов может изменять уровень функциональной активности гена DRD2. За счет влияния аллеля Т локуса DRD2/ANKK1 Taq1A может иметь место снижение аффинности DRD2 рецептора [40], при усилении синтеза ДА [31]. За счет влияния аллеля Del локуса DRD2-141C Ins/Del может быть снижена активность промотора и уровень экспрессии гена и, как результат, снижен уровень белка рецептора DRD2 [37]. В качестве результирующего эффекта можно предположить общее ослабление рецепторной функций DRD2 рецептора при избытке самого ДА, что, возможно, служит защитным фактором, снижая уровень генетического риска развития шизофрении. Важно, что оба минорных аллеля находятся в гетерозиготном состоянии, что обуславливает функциональное и физиологически не критичное изменение ДА нейромедиации.

Изученные нами полиморфизмы связаны с рядом черт личности и показателями когнитивных функций. Имеются данные о влиянии варианта Del полиморфизма DRD2-141C на межиндивидуальную вариабельность показателей импульсивности [21], выраженность отчужденности и отсутствия уверенности в себе как черт личности у здоровых индивидов [27]. Интересно, что хотя полиморфизм DRD2-141C Ins/Del не связан с тяжестью шизофрении и ее типологией [30], носители аллеля Ins (С) имеют тенденцию к менее выраженным или средним по выраженности симптомам по шкале PANSS, в сравнении с гомозиготами Del/Del [47], причем наблюдается пропорциональное снижение выраженности позитивной симптоматики по шкале PANSS в порядке убывания в ряду генотипов: Del/Del, Ins/Del, и Ins/Ins [26].

Минорный аллель DRD2/ANKK1 Taq1A (вариант Т) связан с худшим выполнением когнитивных тестов у здоровых добровольцев с семейной отягощенностью психотическими расстройствами [39].

Имеются данные о связи этого локуса с когнитивной пластичностью, в частности с успешностью тренировки объема рабочей памяти через мотивацию у взрослых и подростков [41], что может влиять на проявление когнитивной симптоматики шизофрении. Носители минорного аллеля Т более чувствительны к мотивационным воздействиям через активацию и тренировку рабочей памяти и демонстрируют достоверную корреляцию между активацией вентрального стриатума и характеристиками рабочей памяти в отличие от гомозигот СС [35].

Таким образом, мы обнаружили протективное влияние сочетания генотипов по двум полиморфизмам с высоким показателем неравновесного сцепления и связанных с функциональной активностью как самого гена дофамина рецептора 2 типа, так и, вероятно, с особенностями функционирования всей дофаминовой системы. Этот результат

подтверждает важную роль генов, контролирующих ДА нейромедиаторную систему и DRD2 рецептор, в частности, в формировании генетического риска развития шизофрении, однако уровень влияния оценивается как невысокий и может объяснять небольшую часть генетического эффекта.

В исследовании использованы сравнительно небольшие выборки пациентов и здоровых лиц и для проверки полученных результатов требуются дополнительные исследования на более объемных выборках пациентов и здоровых индивидуумов. Перспективным представляется изучение связи выявленной комбинации генотипов с клиническими параметрами развития и течения заболевания, а также с ответом пациентов на терапию для разработки персонализированных подходов на основе генетического тестирования и фармакогенетического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003. Т. 103. № 3. С. 58.
2. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 37–41.
3. Голимбет В.Е. Моногенная модель шизофрении: смена парадигм // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. Т. 116. № 2. С. 4–8.
4. Голимбет В.Е., Каледа В.Г. Анализ сцепления локусов Taq 1A и Taq 1B с шизофренией у больных и их сиблингов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2002. Т. 102. № 4. С. 43–44.
5. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство (перевод с английского) // Под ред. С.Н.Мосолова. М. МЕДпресс-информ, 2008. 192 с.
6. Зайнуллина А.Г., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфного маркера TAQ1 A гена D2-рецептора дофамина в определении риска развития параноидной шизофрении // Психиатрия. 2004. № 6. С. 29–33.
7. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. Т. 76. № 1. С. 12–17.
8. Мосолов С.Н. Биологические основы современной антипсихотической терапии // Российский психиатрический журнал. 1998. № 6. С. 7–12.
9. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 2–9.
10. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году. Аналитический обзор. М.: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014. 43 с.
11. Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 2. С. 10–15.
12. Abi-Dargham A., Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia // Neuroscientist. 2003. N 9. P. 404–416.
13. Arab A.H., Elhawary N.A. Association between ANKK1 (rs1800497) and LTA (rs909253) Genetic Variants and Risk of Schizophrenia // Biomed. Res. Int. 2015;2015:821827. doi: 10.1155/2015/821827.
14. Arinami T., Gao M., Hamaguchi H., Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6. N 4. P. 577–582.
15. Chen J., Cao F., Liu L., Wang L., Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update // Neurosci. Bull. 2015. Vol. 31. N 1. P. 87–98. doi: 10.1007/s12264-014-1494-4.
16. Cho A.R., Lee S.M., Kang W.S., Kim S.K., Chung J.H. Assessment between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Polymorphisms and Schizophrenia in Korean Population // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2012. Vol.10. N 2. P. 88–93. doi: 10.9758/cpn.2012.10.2.88.
17. Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B., Kotirum S., Chiou C.F., Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016. Vol.16. N12. P. 357–373. doi: 10.2147/NDT.S96649.
18. Cordeiro Q., Siqueira-Roberto J., Zung S., Vallada H. Association between the DRD2 -141C Insertion/Deletion polymorphism and schizophrenia // Arq. Neuropsiquiatr. 2009. Vol. 67. N 2A. P. 191–194.
19. Cordeiro Q., Vallada H. Association study between the Taq1A (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample // Arq. Neuropsiquiatr. 2014. Vol.72. N 8. P. 582–586.
20. Doehring A., Hentig N., Graff J., Salamat S., Schmidt M., Geisslinger G., Harder S., Lotsch J. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution // Pharmacogenet. Genomics. 2009. Vol.19. P. 407–414.
21. Forbes E.E., Brown S.M., Kimak M., Ferrell R.E., Manuck S.B., Hariri A.R. Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity // Mol. Psychiatry. 2009. Vol.14. N 1. P. 60–70.
22. Fullard J.F., Halene T.B., Giambartolomei C., Haroutunian V., Akbarian S., Roussos P. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome // Schizophr. Res. 2016. Vol. 27. pii: S0920-9964(16)30039-1. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.039.
23. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia // Mol. Psychiatry. 2003. N 8. P. 911–915.
24. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. DRD2-141C insertion/deletion polymorphism is not associated with schizophrenia: results of a meta-analysis // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2004. Vol. 128B. P. 21–23.
25. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // J. Psychopharmacol. 2015. Vol. 29. N 2. P. 85–96. doi: 10.1177/0269881114553647.
26. Himeí A., Koh J., Sakai J., Inada Y., Akabame K., Yoneda H. The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms // Psychiatry. Clin. Neurosci. 2002. Vol. 56. N 1. P. 97–102.
27. Jönsson E.G., Cichon S., Gustavsson J.P., Grünhage F., Forslund K., Mattila-Evenden M., Rylander G., Asberg M., Farde L., Propping P., Nöthen M.M. Association between a promoter dopamine D2 receptor gene variant and the personality trait detachment // Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 53. N 7. P. 577–584.
28. Kang S.G., Na K.S., Lee H.J., Chee I.S., Lee K., Lee J. DRD2 genotypic and haplotype variation is associated with improvements in negative symptoms after 6 weeks' amisulpride treatment // J. Clin. Psychopharmacol. 2015. Vol. 35. N 2. P. 158–162. doi: 10.1097/JCP.0000000000000294.
29. Kapelski P., Czerski P.M., Godlewski S., Dmitrzak-Weglarczyk M., Hauser J. Lack of association between 141C Ins/Del promoter

- polymorphism of DRD2 gene and schizophrenia // *Psychiatr. Pol.* 2002. Vol. 36. N 3. P. 413–419.
30. Kurt H., Dikmen M., Basaran A., Yenilmez C., Ozdemir F., Degirmenci I., Gunes H.V., Kucuk M.U., Mutlu F. Dopamine D2 receptor gene -141C Insertion/Deletion polymorphism in Turkish schizophrenic patients // *Mol. Biol. Rep.* 2011. Vol. 38. N 2. P.1407–1411. doi: 10.1007/s11033-010-0244-6.
 31. Laakso A., Pohjalainen T., Bergman J., Kajander J., Haaparanta M., Solin O., Syvälahti E., Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects // *Pharmacogenet. Genomics.* 2005. Vol. 15. N 6. P. 387–391.
 32. Lafuente A., Bernardo M., Mas S., Crescenti A., Aparici M., Gassó P., Goti J., Sanchez V., Catalan R., Carne X. -141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population // *Psychiatr. Genet.* 2008. Vol.18. N 3. P. 122–127. doi: 10.1097/YPG.0b013e3282fb0019.
 33. Monakhov M., Golimbet V., Abramova L., Kaleda V., Karpov V. Association study of three polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in the Russian population // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100. N 1–3. P. 302–307. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.007.
 34. Moriguchi S., Bies R.R., Remington G., Suzuki T., Mamo D.C., Watanabe K., Mimura M., Pollock B.G., Uchida H. Estimated dopamine D2 receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33. N 5. P. 682–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182979a0a.
 35. Nymberg C., Banaschewski T., Bokde A.L., Büchel C., Conrod P., Flor H., Frouin V., Garavan H., Gowland P., Heinz A., Ittermann B., Mann K., Martinot J.L., Nees F., Paus T., Pausova Z., Rietschel M., Robbins T.W., Smolka M.N., Ströhle A., Schumann G., Klingberg T. IMAGEN consortium. DRD2/ANKK1 polymorphism modulates the effect of ventral striatal activation on working memory performance // *Neuropsychopharmacology.* 2014. Vol. 39. N 10. P. 2357–2365. doi: 10.1038/npp.2014.83.
 36. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet.* – 2016. – pii: S0140-6736(15)01121-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
 37. Parsian A., Cloninger C.R., Zhang Z.H. Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 96. P. 407–411.
 38. Parsons M.J., Mata I., Beperet M., Iribarren-Iriso F., Arroyo B., Sainz R., Arranz M.J., Kerwin R. A dopamine D2 receptor gene-related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate // *Psychiatr. Genet.* 2007. Vol.17. N 3. P.159–163.
 39. Ramsay H., Barnett J.H., Miettinen J., Mukkala S., Mäki P., Liuhane J., Murray G.K., Jarvelin M.R., Ollila H., Paunio T., Veijola J. Association between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Variations rs6277 and rs1800497 and Cognitive Performance According to Risk Type for Psychosis: A Nested Case Control Study in a Finnish Population Sample // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. N 6. e0127602. doi: 10.1371/journal.pone.0127602.
 40. Savitz J., Hodgkinson C.A., Martin-Soelch C., Shen P.H., Szczepanik J., Nugent A.C., Herscovitch P., Grace A.A., Goldman D., Drevets W.C. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol.16. N 9. P.2095–2101. doi: 10.1017/S146114571300045X.
 41. Söderqvist S., Matsson H., Peyrard-Janvid M., Kere J., Klingberg T. Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents // *J. Cogn. Neurosci.* 2014. Vol. 26. N 1. P. 54–62. doi: 10.1162/jocn_a_00478.
 42. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics.* 2006. Vol. 22. N 15. P. 1928–1929.
 43. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O.P., Mors O. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature.* 2009. Vol. 460. N 7256. P. 744–747. doi: 10.1038/nature08186.
 44. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60. P.1187–1192.
 45. Xiao L., Shen T., Peng D.H., Shu C., Jiang K.D., Wang G.H. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population // *J. Int. Med. Res.* 2013. Vol. 41. N 4. P. 1171–1178. doi: 10.1177/0300060513483415.
 46. Yao J., Pan Y.Q., Ding M., Pang H., Wang B.J. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and Schizophrenia: a meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2015. Vol. 168B. N 1. P. 1–13. doi: 10.1002/ajmg.b.32281.
 47. Zahari Z., Teh L.K., Ismail R., Razali S.M. Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* – 2011. – Vol.21. – N.4. – P. 183–189. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283437250.
 48. Zhang C., Zhang J., Fan J., Cheng W., Du Y., Yu S., Fang Y. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol.165B. N 7. P. 564–571. doi: 10.1002/ajmg.b.32259.
 49. Zhang J.P., Lencz T., Malhotra A.K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol.167. N 7. P.763–772. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.
 50. Zhao X., Huang Y., Chen K., Li D., Han C., Kan Q. -141C insertion/deletion polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population: Evidence from an ethnic group-specific meta-analysis // *Asia Pac. Psychiatry.* 2015. Sep 7. doi: 10.1111/appy.12206.

СОЧЕТАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ТИПА 2 (DRD2 -141C INS/DEL) И ПРОТЕИНКИНАЗЫ PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) СНИЖАЕТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

**А.О. Кибитов, А.А. Курылев, В.М. Бродянский, Н.А. Чупрова,
Д.В. Иващенко, Г.Ю. Сулимов, Б.В. Андреев**

Цель исследования – изучение связи полиморфизмов – 141C Ins/Del (rs1799732) гена дофамина рецептора типа 2 (DRD2) и DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) гена протеинкиназы PKK2 с риском развития параноидной шизофрении. Изучены 133 стационарных пациента (F20.0), 53,4 % – женщины, в сравнении с группой здоровых индивидиумов – 137 человек, 51,1% – женщины. Аллели, генотипы и группы генотипов в рамках доминантной модели, а также сочетания аллельных вариантов по изученным полиморфизмам не связаны с риском развития параноидной шизофрении.

Выявлено снижение частоты комбинации генотипов DRD2/ANKK1 Taq1A + DRD2-141C Ins/Del (CT+ID) в группе пациентов (1,5%) по сравнению со здоровыми индивидиумами (7,3%, $p=0,021$). Согласно данным логистической регрессии, имеет место взаимодействие полиморфизмов и носительство комбинации (CT+ID)

снижает риск развития параноидной шизофрении на 80% – $P=0,037$, $\text{Exp}(B)=0,195$ (95% ДИ 0,042;0,909). Наличие этой комбинации можно считать условно протективным маркером в отношении генетического риска развития шизофрении. Влияния пола не обнаружено, однако между полиморфизмами имеется высокий уровень неравновесного сцепления ($D'=0,68$, $p=0,0081$), в наибольшей степени выраженный у женщин ($D'=0,99$; $p=0,0083$), но не у мужчин ($D'=0,5254$, $p=0,138$). Полученные результаты подтверждают важную роль генов, контролирующих DRD2 рецептор, в формировании генетического риска развития шизофрении, однако уровень влияния оценивается как невысокий и может объяснять небольшую часть генетического эффекта.

Ключевые слова: шизофрения, генетика, дофамин, дофаминовый рецептор типа 2, полиморфизм генов, генетический риск.

COMBINATION OF DOPAMINE RECEPTOR D2 (DRD2-141C INS/DEL) AND PROTEIN KINASE PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) GENE POLYMORPHISMS REDUCES GENETIC RISK OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

A.O. Kibitov, A.A. Kurylev, V.M. Brodyansky, N.A. Chuprova, D.V. Ivaschenko,
G.Yu. Sulimov, B.V. Andreyev

Goal: Investigation of associations between polymorphisms 141C Ins/Del (rs1799732) of the dopamine receptor D2 gene (DRD2) and DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) of the protein kinase PKK2 gene and the risk of paranoid schizophrenia. Material: 133 inpatients (F20.0), 53.4% female; and a group of healthy controls of 137 individuals, 51.1% female. Alleles, genotypes and genotype groups within frames of dominant model as well as combinations of allele variants in the polymorphisms studied show no association with the risk of paranoid schizophrenia development.

The patient group showed lower prevalence of the combination DRD2/ANKK1 Taq1A + DRD2-141C Ins/Del (CT+ID) (1.5%) than the healthy controls (7.3%, $p=0,021$). According to logistic regression analysis, the interaction of polymorphisms and presence of combination (CT+ID) reduce

the risk of paranoid schizophrenia by 80% $P=0,037$, $Exp(B)=0,195$ (95% CI 0,042;0,909).

Presence of this combination could be considered as a relative protective marker in terms of genetic risk of schizophrenia. No effect of sex factor is found though these polymorphisms show uneven connection to sex chromosomes ($D'=0,68$, $p=0,0081$) and are more prevalent in women ($D'=0,99$; $p=0,0083$) than in men ($D'=0,5254$, $p=0,138$). Results confirm the important role of the genes controlling DRD2-receptor in genetic risk for development of schizophrenia, though the level of influence has been found not high and could account only for a smaller part of genetic effects.

Key words: schizophrenia, genetics, dopamine receptor D2, gene polymorphism, genetic risk.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Курьев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова», клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»; e-mail: alexey-kurylev@yandex.ru

Бродянский Вадим Маркович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vb2001@yandex.ru

Чупрова Наталья Александровна – научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: chuprova.natalya.2014@mail.ru

Иващенко Дмитрий Владимирович – младший научный сотрудник, сектор прикладных проблем персонализированной медицины НИЦ, ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; e-mail: dvi1991@yandex.ru

Сулимов Герман Юрьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: german_soul@mail.ru

Андреев Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВПО СПбГУ, клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»; e-mail: bandreev1947@list.ru

ШИРОКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИПСИХОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

С.С. Потанин, Д.С. Бурминский, М.А. Морозова, А.И. Платова,
Н.В. Баймеева, И.И. Мирошниченко

ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»

Проблема недостаточно эффективного лекарственного ответа при обострении шизофрении является одной из важнейших для современной психиатрии. По различным данным, до 40% пациентов, несмотря на проводимое лечение, не достигают приемлемого качества ремиссии [17, 32, 33, 37]. С этой проблемой в значительной степени перекликается сложность эмпирического подбора терапии [4, 6, 7, 16, 18, 22, 28, 41, 64], так как лабораторных или инструментальных методов, помогающих в выборе схемы лечения этого состояния, в рутинной практике не используется, что связано в том числе и с отсутствием разработанных регламентов применения. При этом нередко врачи-практики сталкиваются с ситуацией, когда назначение рекомендованных доз одного и того же антипсихотического препарата у схожих по клинической картине заболевания пациентов может приводить к различным результатам. Можно допустить, что в значительной степени недостаточный эффект терапии связан с особенностями фармакодинамики (состоянием рецепторов у конкретного пациента, их изменениями под действием предыдущей лекарственной терапии и др.) [17, 46]. Тем не менее, анализ данных литературы свидетельствует в пользу того, что особенности фармакокинетики также могут оказывать значительное влияние на клинический эффект антипсихотиков [10, 30, 31, 40].

Существует несколько предпосылок, позволяющих предположить клиническую значимость влияния концентрации антипсихотиков в плазме крови на терапевтический ответ при обострении шизофрении. Известно, что степень блокады допаминовых рецепторов второго типа, связанная с эффективностью терапии антипсихотиками при обострении шизофрении [34, 38, 65], коррелирует с концентрацией антипсихотиков в плазме крови в большей степени, чем с дозой [31]. Кроме того, часть клинических исследований подтверждает влияние концентрации

антипсихотиков на клинический ответ [19, 29, 42, 45, 47, 48]. В то же время, окончательной ясности в этом вопросе нет, так как в других исследованиях этой связи обнаружено не было [21, 24, 39, 49, 58], что показывает необходимость дальнейшего изучения этой области психофармакологии.

Помимо этого, существуют данные о широкой вариабельности концентраций антипсихотиков в плазме крови при сравнимых дозах у различных пациентов [13, 20, 43, 53, 54]. Возможно, отчасти это связано с проблемами комплаентности пациентов с обострением шизофрении [3, 6–8, 61, 62]. Одним из возможных способов оптимизации лечения в этой ситуации может стать терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), который уже используется для индивидуального подбора дозы в различных областях медицины, например, в эпидемиологии [1, 12], в том числе и для препаратов, используемых и при лечении психических заболеваний (вальпроевая кислота, ламотридин и др.). В психиатрии ТЛМ является рутинным методом оптимизации дозы карбоната лития [9, 36]. В некоторых странах ТЛМ используется и в отношении других психотропных препаратов, в том числе антипсихотиков [15, 30].

Для решения вопроса о целесообразности использования ТЛМ антипсихотиков в условиях стационара, данное исследование было проведено в условиях, максимально приближенных к рутинной практике, то есть с минимальными ограничениями критериев включения/исключения и отсутствием влияния исследователей на назначаемую терапию (стратегия лечения определялась врачами стационара).

Цель исследования: изучение индивидуальной вариабельности концентрации антипсихотиков в рутинной практике и оценка её значения для эффективности психофармакотерапии обострения шизофрении.

Материалы и методы

В исследуемую группу был включен 41 пациент (23 жен. и 18 муж.), в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $45,8 \pm 11,7$ лет), госпитализированные в психиатрический стационар в связи с обострением шизофрении, в клинической картине которого доминировали бредовые и/или галлюцинаторные расстройства. Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включались пациенты, которым был назначен один антипсихотик или комбинация максимум из двух антипсихотиков, при условии, что доза второго не превышала 200 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. В качестве основного антипсихотика пациенты получали один из следующих препаратов: галоперидол, зуклопентиксол, клозапин, рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол, палиперидон. Применение любой сопутствующей терапии, как психотропной, так и соматической, не ограничивалось. Минимальные ограничения в лекарственной терапии пациентов были связаны с основной целью исследования – изучением особенностей рутинной практики.

Критериями исключения являлись сопутствующие психические заболевания, нестабильное соматическое состояние, требующее значительной коррекции терапии; сопутствующий диагноз наркомании или алкоголизма; ВИЧ, гепатиты В и С; отказ больного от выполнения требований протокола; заболевания ЖКТ, способные клинически значимо нарушать всасывание лекарств.

Схема исследования представлена в табл. 1.

Разделение визита 0 и визита 1 было связано с различиями в клинической оценке состояния

Таблица 1

Схема проведения третьего этапа исследования

Номера визитов	Визит 0	Визит 1	Визит 2
Период времени от поступления в стационар	2–5 день	8–12 день	21–28 день
Информированное согласие	X		
Оценка соответствия больного критериям включения и исключения	X	X	
PANSS [30,154]	X		X
NSA-16 [70]	X		X
CGI-S [139]	X		X
CGI-I [139]			X
Забор крови с целью анализа концентраций принимаемого антипсихотического препарата и его активных метаболитов		X	X
Регистрация сопутствующей терапии	X	X	X
Оценка комплаентности			X

пациентов и требованиями ТЛМ. Так как чаще всего доза препарата постепенно титровалась на протяжении 7–10 дней до оптимальной терапевтической, анализ концентрации препарата было целесообразно проводить уже в период приёма пациентом этой дозы. В то же время к 7–10 дню некоторые значимые симптомы обострения шизофрении (такие как возбуждение) уже могли быть в значительной степени купированы проводимой терапией, что могло сильно исказить клиническую картину начального состояния пациентов, в связи с чем визит 0 проводился до визита 1 (на 2–5 дни от поступления в стационар).

Концентрация антипсихотиков в плазме крови определялась с помощью жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии [2, 5] в лаборатории фармакокинетики ФГБНУ НЦПЗ.

Для статистического анализа использовались описательная статистика, Т-критерий Вилкоксона для оценки динамики показателей психометрических шкал внутри групп, U-критерий Манна-Уитни для определения достоверности разницы между показателями психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации антипсихотиков. Достоверными считались данные с доверительным интервалом $p \leq 0,05$. Обсчёт производился с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты

Пациенты в исследуемой группе получали следующие антипсихотики: рисперидон – 14 пациентов (средняя доза $4,8 \pm 1,5$ мг/сут), галоперидол – 12 пациентов (средняя доза $18,2 \pm 6,5$ мг/сут), зуклопентиксол – 6 пациентов (средняя доза $28,3 \pm 11,7$ мг/сут), клозапин – 3 пациента (средняя доза $250,0 \pm 57,7$ мг/сут), палиперидон – 2 пациента (оба пациента получали 9 мг/сут), арипипразол – 2 пациента (оба пациента получали 15 мг/сут), кветиапин – 1 пациент (300 мг/сут), оланзапин – 1 пациент (15 мг/сут).

В качестве сопутствующей терапии пациенты получали: 1) дополнительный антипсихотик – 14 пациентов (34%), в том числе хлорпромазин (10 пациентов), клозапин (2 пациента), хлорпроксен (1 пациент), зуклопентиксол (1 пациент); 2) антихолинергические препараты (корректоры ЭПС) – 23 пациента (56%), в том числе тригексифенидил (20 пациентов), бипериден (2 пациента) и один пациент получал одновременно бипериден и тригексифенидил; 3) бензодиазепины – 16 пациентов (39%), в том числе феназепам (10 пациентов) и диазепам (6 пациентов); 4) антидепрессанты – 9 пациентов (22%), в том числе амитриптилин – 2 пациента, флувоксамин – 2, мirtазапин – 2, мапротилин – 1, кломипрамин – 1, пароксетин – 1; 5) нормотимики – 3 пациента (7%), в том числе вальпроовая кислота – 2 пациента, ламотриджин – 1.

Средние концентрации уровня антипсихотиков в плазме крови приведены в табл. 2.

Средние концентрации антипсихотиков в плазме крови

Название препарата	Визит 1		Визит 2	
	Средняя концентрация, нг/мл	Средняя концентрация метаболита, нг/мл	Средняя концентрация, нг/мл	Средняя концентрация метаболита, нг/мл
Рisperидон	23,1±35,9	36,4±34,7 нг/мл (9 – гидроксириперидон)	20,9±23,5	45,8±41,8 (9 – гидроксириперидон)
Галоперидол	6,3±5,5		6,7±7,4	
Зуклопентиксол	30,1±21,1		27,3±24,1	
Клозапин	152,7±44,9	182,7±62,5 (норклозапин)	364,6±433,8	135,0±53,6 (норклозапин)
Палиперидон	28,5±13,5		20,1±25,8	
Арипипразол	129,5±92,6	47,5±16,3 (дегидроарипипразол)		73,0±5,7 (дегидроарипипразол)
Кветиапин	80 (1 пациент)			147 (1 пациент)
Оланзапин	48 (1 пациент)			56 (1 пациент)

Статистически значимого влияния сопутствующей терапии на концентрацию антипсихотиков в плазме крови обнаружено не было, что, скорее всего, связано с небольшой выборкой пациентов. Статистический обсчет проводился методом сравнения групп пациентов, получающих различные типы сопутствующей терапии (антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, бензодиазепины) между собой и пациентами, получающими монотерапию антипсихотиками. Для дополнительной проверки психофармакотерапия каждого пациента

была проанализирована индивидуально на основании описанных взаимодействий между препаратами и возможных пересечений в отношении изменения функции цитохромов Р450. В результате только в одном случае была обнаружена возможная связь между повышением концентрации рисперидона на визите 2 и приёмом флувоксамина.

Показатели психометрических шкал в исследуемой группе пациентов на визите 0 и визите 2, а также достоверность их изменений в процессе терапии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели психометрических шкал на визитах 0 и 2

Показатель	Визит 0	Визит 2	Достоверность изменения показателя от Визита 0 до Визита 2 (p)
Общий балл по PANSS	111,0±13,5	85,2±15,3	0,001
Позитивная подшкала	23,9±4,3	19,2±5,1	0,001
Негативная подшкала	24,0±4,3	23,2±4,4	0,007
Шкала общей патологии	48,3±6,2	42,7±7,8	0,001
Фактор Мардера позитивный	18,3±2,8	15,4±3,4	0,001
Фактор Мардера негативный	22,1±4,8	21,3±4,4	0,216
Фактор Мардера дезорганизация	22,4±4,3	20,0±4,7	0,001
Фактор Мардера возбуждение	14,0±2,9	11,6±3,2	0,001
Фактор Мардера тревога/депрессия	19,3±3,2	16,9±3,3	0,001
Общий балл NSA	55,8±10,8	54,1±10,8	0,009
NSA коммуникация	10,6±3,5	10,3±3,1	0,264
NSA эмоции	12,0±2,5	11,5±2,4	0,186
NSA социальность	11,9±3,3	11,3±2,9	0,190
NSA мотивация	16,5±2,6	16,0±3,0	0,054
NSA заторможенность	4,9±2,1	4,9±2,2	0,814
CGI-S	5,2±0,8	4,7±0,8	0,001
CGI-I	-	2,8±0,8	-

Для оценки влияния особенностей концентрации антипсихотиков на клиническую динамику состояния, включённые в исследование пациенты в соответствии с фармакокинетическими показателями были подразделены на группы с нормальной и аномальной концентрацией антипсихотиков. Границы оптимальной терапевтической концентрации определялись по данным нескольких литературных источников [15, 30, 40, 44] и были следующими: рисперидон (суммарно с 9-гидроксирисперидоном) 20–60 нг/мл, галоперидол 4–10 нг/мл, зуклопентиксол 4–50 нг/мл, клозапин 350–600 нг/мл, палиперидон 20–60 нг/мл, арипипразол 150–500 нг/мл.

Для определения принадлежности к группе использовалась информация о концентрации антипсихотика в крови на момент визита 1 (7–10 день терапии) и на момент визита 2 (26–30 дни терапии). Пациенты, у которых в обеих точках (на визите 1 и визите 2) концентрация антипсихотиков находилась в границах оптимального терапевтического диапазона, были отнесены к группе нормальной концентрации антипсихотиков. В случае, если хотя бы в одной точке было зафиксировано отклонение, пациенты распределялись в группу аномальной концентрации. При этом отклонение считалось значимым при более чем 10% снижении или повышении концентрации относительно оптимального терапевтического диапазона.

Группу нормальной концентрации антипсихотиков составили 14 пациентов (34% от общего числа, 7 муж. и 7 жен.), среди которых 5 принимали зуклопентиксол, 4 – галоперидол, 2 – рисперидон, 1 – арипипразол, 1 – палиперидон, 1 – оланзапин. В группе аномальной концентрации антипсихотиков по результатам анализа оказалось 27 пациентов (66% от общего числа, 11 муж. и 16 жен.), из них 12 принимали рисперидон, 8 – галоперидол, 1 – зуклопентиксол, 3 – клозапин, 1 – кветиапин, 1 – палиперидон, 1 – арипипразол. Отклонения концентрации антипсихотиков от оптимального уровня отмечались на визите 0 у 19 пациентов (в т. ч. 8 выше, 11 ниже), на визите 2 у 18 пациентов (9 выше, 9 ниже). Достоверной разницы в соотношении мужчин и женщин и распределении антипсихотиков в обеих группах не отмечалось.

Далее был проведён сравнительный анализ показателей психометрических шкал в исследуемых подгруппах на визитах 0 и 2. В значениях общего балла по PANSS, позитивной и негативной подшкал, подшкалы общей патологии, факторов Мардера на визите 0 достоверной разницы между группами обнаружено не было. На момент визита 2 статистически достоверно меньшими в группе нормальной концентрации антипсихотиков были следующие показатели: общий балл по PANSS ($p=0,04$), позитивный фактор Мардера ($p=0,04$), позитивная подшкала ($p=0,009$), подшкала общей патологии ($p=0,04$). Показатель CGI-S достоверно не отличался как на визите 0, так и на визите 2 в сравниваемых группах. Значения пяти факторов и

общего балла NSA достоверно не отличались ни на визите 0, ни на визите 2. Показатель CGI-I был достоверно ниже (более выраженное улучшение) в группе нормальной концентрации антипсихотиков ($p=0,03$).

Далее был проведён анализ динамики клинической картины от визита 0 (начала терапии) до визита 2 (26–30 дни терапии) внутри групп с нормальной и аномальной концентрацией антипсихотиков по следующим показателям: общий балл PANSS, позитивная подшкала, негативная подшкала, подшкалы общей патологии, факторы Мардера, общий балл по NSA, подшкалы NSA, CGI-S (табл. 4).

После этого было проведено сравнение клинической динамики состояния пациентов исследуемых групп, которая определялась как разница между показателем шкалы на визите 0 и визите 2. Достоверные различия между группами были выявлены в значении динамики общего балла по шкале PANSS ($p=0,02$), негативного ($p=0,02$) и тревоги/депрессии ($p=0,05$) факторах Мардера (рисунок), подшкалы общей патологии PANSS ($p=0,01$), общего балла по шкале NSA ($p=0,05$), фактора мотивации шкалы NSA ($p=0,01$). В группе с нормальными показателями концентрации антипсихотиков наблюдалось более выраженное улучшение по вышеуказанным показателям.

Обсуждение

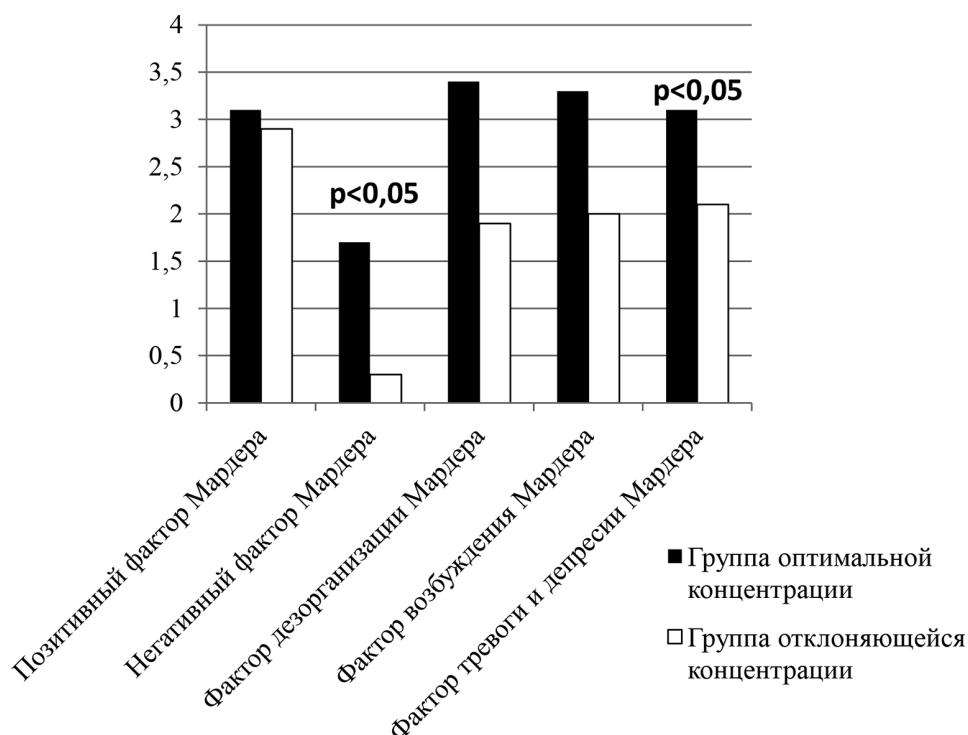
Результаты исследования показали, что у большинства пациентов концентрация антипсихотиков отклоняется от оптимального терапевтического диапазона, несмотря на назначение препаратов в рекомендованных по инструкции дозах. Важно отметить, что описанное в литературе влияние сопутствующей терапии объяснило выявленные отклонения только в одном случае. Это свидетельствует о том, что дозирование препаратов в соответствии с рекомендациями не предотвращает ситуации, когда для определённого пациента доза оказывается далёкой от оптимальной. Вариабельность концентрации препарата в плазме крови при одной и той же дозе у различных пациентов наблюдается в отношении многих препаратов [1, 23, 27], в число которых входят и антипсихотики [13, 20, 43, 53, 54]. Кроме того, для психиатрии немаловажной проблемой является низкая комплаентность [3, 6–8, 61, 62], что также сказывается на концентрации препаратов в плазме крови.

Дополнительным результатом исследования стал факт худшей эффективности терапии у пациентов с отклонениями концентрации антипсихотиков от оптимального терапевтического диапазона, что соотносится с результатами многих других исследований [14, 19, 25, 26, 29, 35, 42, 44, 45, 47, 48, 50–52, 55, 57, 59, 60, 63]. При этом большой интерес представляет то, что это влияние максимально в отношении динамики негативных симптомов (наиболее вероятно, что данная динамика относится к вторичными негативным симптомам). Тогда как

Суммарные данные сравнительного анализа психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации антипсихотиков

Показатель	Нормальная концентрация антипсихотиков				Аномальная концентрация антипсихотиков				p Δ^{**}
	Визит 0	Визит 2	p Δ^*	Δ показателя	Визит 0	Визит 2	p Δ^*	Δ показателя	
Общий балл по PANSS	93,1 $\pm$ 12,4	78,4 $\pm$ 16,1	0,001	14,6 $\pm$ 8,2	97,8 $\pm$ 11,2	88,7 $\pm$ 13,9	0,001	9,1 $\pm$ 8,1	0,02
Позитивная подшкала	22,2 $\pm$ 5,1	16,7 $\pm$ 5,7	0,001	5,2 $\pm$ 3,8	24,7 $\pm$ 3,6	20,6 $\pm$ 4,4	0,001	4,1 $\pm$ 2,7	0,29
Негативная подшкала	23,4 $\pm$ 4,0	22,4 $\pm$ 3,5	0,02	1,1 $\pm$ 1,3	24,4 $\pm$ 4,5	23,7 $\pm$ 4,8	0,126	0,7 $\pm$ 2,8	0,57
Шкала общей психопатологии	47,4 $\pm$ 5,8	39,4 $\pm$ 8,2	0,001	8,1 $\pm$ 5,4	48,7 $\pm$ 6,4	44,5 $\pm$ 7,2	0,001	4,2 $\pm$ 5,7	0,01
Позитивный ФМ	17,2 $\pm$ 3,3	14,1 $\pm$ 3,8	0,002	3,1 $\pm$ 2,4	18,9 $\pm$ 2,5	16,0 $\pm$ 3,0	0,001	2,9 $\pm$ 1,9	0,8
Негативный ФМ	21,6 $\pm$ 4,1	19,9 $\pm$ 3,8	0,006	1,7 $\pm$ 1,7	22,4 $\pm$ 5,2	22,1 $\pm$ 4,6	0,744	0,3 $\pm$ 3,3	0,02
Дезорганизации ФМ	21,8 $\pm$ 4,6	18,4 $\pm$ 5,1	0,008	3,4 $\pm$ 3,4	22,7 $\pm$ 4,2	20,9 $\pm$ 4,3	0,009	1,9 $\pm$ 3,2	0,17
Возбуждения ФМ	13,6 $\pm$ 3,0	10,3 $\pm$ 3,2	0,001	3,3 $\pm$ 2,3	14,2 $\pm$ 2,9	12,2 $\pm$ 3,1	0,001	2,0 $\pm$ 2,7	0,06
Тревога/депрессии ФМ	18,9 $\pm$ 2,3	15,7 $\pm$ 2,7	0,001	3,1 $\pm$ 2,2	19,6 $\pm$ 3,6	17,5 $\pm$ 3,5	0,001	2,1 $\pm$ 2,6	0,05
Общий балл NSA	55,9 $\pm$ 10,1	51,8 $\pm$ 9,6	0,005	4,1 $\pm$ 4,3	55,8 $\pm$ 11,3	55,3 $\pm$ 11,4	0,192	0,5 $\pm$ 6,9	0,05
NSA коммуникация	10,4 $\pm$ 2,6	9,9 $\pm$ 2,7	0,23	0,5 $\pm$ 1,7	10,7 $\pm$ 3,9	10,5 $\pm$ 3,3	0,529	0,2 $\pm$ 2,1	0,98
NSA эмоции	12,3 $\pm$ 2,9	11,3 $\pm$ 2,8	0,05	1,0 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 2,3	11,6 $\pm$ 2,2	0,338	0,2 $\pm$ 1,9	0,25
NSA социальность	12,1 $\pm$ 3,5	10,9 $\pm$ 2,6	0,068	1,2 $\pm$ 2,6	11,8 $\pm$ 3,3	11,6 $\pm$ 3,1	0,625	0,2 $\pm$ 2,5	0,39
NSA мотивация	16,9 $\pm$ 2,0	15,6 $\pm$ 2,6	0,012	1,3 $\pm$ 1,7	16,3 $\pm$ 2,8	16,3 $\pm$ 3,2	0,955	0,0 $\pm$ 1,8	0,01
NSA заторможенность	4,3 $\pm$ 2,0	4,1 $\pm$ 1,7	0,1	0,1 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 2,1	5,3 $\pm$ 2,3	0,824	-0,1 $\pm$ 1,4	0,67
CGI-S	4,8 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,9	0,043	0,4 $\pm$ 0,6	5,4 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 0,8	0,001	0,5 $\pm$ 0,6	0,55
CGI-I	-	2,4 $\pm$ 0,8	-	-	-	3,0 $\pm$ 0,7	-	-	

Примечания: * – достоверность разницы между показателями на визите 0 и визите 2 внутри группы; ** – достоверность разницы между динамикой (Δ) показателей от визита 0 до визита 2 при сравнении групп нормальной и аномальной концентрации антипсихотиков.



Изменение балла по шкале PANSS от визита 0 до визита 2

позитивные симптомы, а также тревога, депрессия, дезорганизация и т.д. улучшались на фоне терапии в обеих группах (хотя и более выражено в группе оптимальной концентрации), негативные симптомы проработали значимую динамику только в группе оптимальной концентрации антипсихотиков.

В нашей работе мы исходили из гипотезы о том, что негативное влияние на эффективность лечения может оказывать не только пониженная, но и повышенная относительно оптимального диапазона концентрация антипсихотика. Данное предположение было сделано на основании анализа литературных данных [11, 56]. Кроме того, во внимание были приняты сложности клинического разделения части побочных эффектов антипсихотиков (седации, паркинсонизма, акатизии) и некоторых психопатологических симптомов, таких как загруженность психическими переживаниями, апатобулия, раздражительность и др.

Полученные результаты имеют очевидные ограничения, касающиеся количества пациентов и отсутствия вмешательства в терапию на основании данных ТЛМ. Тем не менее, обнаруженные в работе факты свидетельствуют в пользу дальнейших исследований в данной области.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о значительной индивидуальной вариабельности концентрации антипсихотиков в плазме крови у пациентов с обострением шизофрении, получающих лечение в условиях рутинной практики. Кроме того, были обнаружены свидетельства возможного влияния этого фактора на эффективность терапии обострения шизофрении, что представляет интерес в связи с перспективой использования ТЛМ для персонализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей / С.О. Айвазян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010. Т. 2. № 3. С. 28–33.
2. Баймеева Н.В. Количественное определение содержания арипипразола, рисперидона и их активных метаболитов в плазме крови человека посредством жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС) / Н.В. Баймеева, Е.В. Бондаренко, С.С. Потанин, И.И. Мирошниченко // Разраб. Регистр. Лек. средств. 2014. №3. С. 32–37.
3. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество больных шизофренией и врача (значение для эффективности лечения, механизмы формирования и методы коррекции) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С. 17–24.
4. Дмитриева Т.Б. и соавт. Психиатрия. Национальное руководство. М.: Издательская группа «ГЕОТАР-МЕДИА», 2009. 995 с.
5. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н., Симонов А.Н. Методические основы персонализированной медицины // Мед. Технологии. 2014. № 3. С. 18–24.
6. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина клинической практике). М.: Социально-политическая мысль, 2012. 1076 с.
7. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 10. С. 1–8.
8. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакология. 2004. Т. 6. № 4. С. 159–162.
9. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.И. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988. 236 с.
10. Потанин С.С., Бурминский Д.С., Морозова М.А. Возможные подходы к персонализации антипсихотической терапии больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2013. Т. 113. № 10. С. 80–87.
11. Снедков Е.В., Бадри К. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. 2007. № 5. С. 83–89.
12. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качественная клиническая практика. 2002. № 1. С. 78–88.
13. Bachmann C.J., Rieger-Gies A., Heinzl-Gutenbrunner M., Hiemke C., Remschmidt H., Theise F.M. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia // Therapeutic Drug Monitoring. 2008. Vol. 30. N 4. C. 462–466.
14. Balant-Gorgia A.E., Gex-Fabry M., Genet C., Balant L.P. Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors // Therapeutic Drug Monitoring. 1999. Vol. 21. N 1. C. 105–115.
15. Baumann P., Hiemke C., Ulrich S., Eckermann G., Gaertner I., Gerlach M., Kuss H.J., Laux G., Müller-Oerlinghausen B., Rao M.L., Riederer P., Zernig G. Arbeitsge-meinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry // Pharmacopsychiatry. 2004. Vol. 37. N 6. C. 243–265.
16. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36. N 1. C. 48–70.
17. Conley R.R., Buchanan R.W. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia, // Schizophr. Bull. 1997. Vol. 23. N 4. C. 663–674.
18. Correll C.U., Cañas I., Larmo C.U. Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups.
19. Dahl S.G. Active metabolites of neuroleptic drugs: possible contribution to therapeutic and toxic effects / Therapeutic Drug Monitoring. 1982. Vol. 4. N 1. C. 33–40.
20. Dahl S.G., Hals P.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors causing variability in response to neuroleptic drugs // Therapeutic Drug Monitoring. 2000. Vol. 22. N 1. C. 114–117.
21. DeVane C.L. et al. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic // Clinical Pharmacokinetics. 2001. Vol. 40. N 7. C. 509–522.
22. Edlinger M. et al. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2009. Vol. 113. N 2. C. 246–251.
23. Fabbian M. et al. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice // J. Antimicrobial Chemotherapy. 2009. Vol. 64. N 1. C. 109–117.
24. Fellows L. et al. Investigation of target plasma concentration–effect relationships for olanzapine in schizophrenia // Therapeutic Drug Monitoring. 2003. Vol. 25. N 6. C. 682–668.
25. Gex-Fabry M. et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication // Therapeutic Drug Monitoring. 2003. Vol. 25. N 1. C. 46–45.
26. Giegling I. et al. Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment // J. Psychiatric Res. 2010. Vol. 44. N 8. C. 487–492.
27. Gumbo T. New susceptibility breakpoints for first-line antituberculosis drugs based on antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic science and population pharmacokinetic variability // Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2010. Vol. 54. N 4. C. 1484–1491.
28. Hamann J. et al. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2014. T. 161. N 7. C. 1301–1304.
29. Hasegawa M. et al. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking // J. Clin. Psychopharmacol. 1993. Vol. 13. N 6. C. 383–390.
30. Hiemke C. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 // Pharmacopsychiatry. 2011. Vol. 44. N 6. C. 195–235.
31. Hiemke C. et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs // Therapeutic Drug Monitoring. 2004. Vol. 26. N 2. C. 156–160.

32. Jauhar S. et al. European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? // BMC Psychiatry. 2012. Vol. 12. C. 27.
33. Kahn R.S., Fleischacker W.W., Boter H. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial // Lancet. 2008. Vol. 371. N 9618. C. 1085–1097.
34. Kapur S. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. N 4. C. 514–520.
35. Kronig M.H. et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152. N 2. C. 179–182.
36. Licht R.W. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder // CNS Neurosci. Therapeut. 2012. Vol. 18. N 3. C. 219–226.
37. Lieberman J.A. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. N 12. C. 1209–1223.
38. Lodge D.J. et al. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia // Trends Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 32. N 9. C. 507–513.
39. Lostia A.M. et al. Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response // Therapeutic Drug Monitoring. 2009. Vol. 31. N 4. C. 475–481.
40. Mauri M.C. et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics // Clin. Pharmacokinetics. 2007. Vol. 46. N 5. C. 359–388.
41. Mendel R. et al. 'What would you do if you were me, doctor?': randomized trial of psychiatrists' personal v. professional perspectives on treatment recommendations // Br. J. Psychiatry. 2010. Vol. 197. N 6. C. 441–447.
42. Midha K.K. et al. Clinical perspectives of some neuroleptics through development and application of their assays // Therapeutic Drug Monitoring. 1993. Vol. 15. N 3. C. 179–189.
43. Molden E. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients // Therapeutic Drug Monitoring. 2006. Vol. 28. N 6. C. 744–749.
44. Morselli P.L. et al. Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients // Therapeutic Drug Monitoring. 1982. Vol. 4. N 1. C. 51–58.
45. Müller M.J. et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia // J. Psychiatric Res. 2007. Vol. 41. N 8. C. 673–679.
46. Nnadi C.U. et al. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics // Curr. Psychiatry Rep. 2007. Vol. 9. N 4. C. 313–318.
47. Olesen O.V. et al. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication // Therapeutic Drug Monitoring. 1999. Vol. 21. N 1. C. 87–90.
48. Olesen O.V. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy // O.V.Olesen, R.W.Licht, E.Thomsen, T.Bruun, J. E. Viftrup, K.Linnet // Therapeutic drug monitoring. – 1998. – Vol. 20. – № 4. – C. 380–384.
49. Panagiotidis G. et al. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // Therapeutic Drug Monitoring. 2007. Vol. 29. N 4. C. 417–422.
50. Perry P.J. et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients // Am. J. Psychiatry. 1991. Vol. 148. N 2. C. 231.
51. Perry P.J. et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial // J. Clin. Psychopharmacol. 2001. Vol. 21. N 1. C. 14–20.
52. Potkin S.G. et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 1994. N 55, Suppl. B. C. 133–136.
53. Preskorn S.H. Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients // J. Psychiatric Practice. 2008. Vol. 14. N 5. C. 301–306.
54. Preskorn S.H. et al. Therapeutic drug monitoring: Principles and practice // Drug Monit. 1993. Vol. 16. P. 611–641.
55. Rao M.L. et al. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring // Fortschritte der Neurologie–Psychiatrie. 2001. Vol. 69. N 11. C. 510–517.
56. Riedel M. et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2005. Vol. 255. N 4. C. 261–268.
57. Rummel-Kluge C. et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons // Schizophr. Bull. 2012. Vol. 38. N 1. C. 167–177.
58. Seto K. et al. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? // Therapeutic Drug Monitoring. 2011. Vol. 33. N 3. C. 275–283.
59. Simpson G.M. et al. Blood levels of neuroleptics: state of the art // J. Clin. Psychiatry. 1985. Vol. 46. N 5. C. 22–28.
60. Skogh E. et al. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting // Therapeutic Drug Monitoring. 2002. Vol. 24. N 4. C. 518–526.
61. Stephenson J.J. et al. Adherence to oral second-generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder: physicians' perceptions of adherence vs. pharmacy claims // Int. J. Clin. Practice. 2012. Vol. 66. N 6. C. 565–573.
62. Thieda P. et al. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia // Psychiatric Serv. 2014. Vol. 65. N 4. C. 508–516.
63. Vanderzwaag C. et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges // Am. J. Psychiatry. 1996. Vol. 153. N 12. C. 1579.
64. Weinmann S. et al. Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. N 8. C. 1299–1306.
65. Yilmaz Z. et al. Antipsychotics, dopamine D₂ receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis // Schizophr. Res. 2012. Vol. 140. N 1. C. 214–220.

ШИРОКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИПСИХОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

С.С. Потанин, Д.С. Бурминский, М.А. Морозова, А.И. Платова, Н.В. Баймеева, И.И. Мирошниченко

Проблема недостаточного лекарственного ответа остаётся одной из самых актуальных в лечении обострений шизофрении, так как до 40% пациентов не достигают удовлетворительного состояния ремиссии в процессе терапии. Одной из возможных причин этого могут быть отклонения концентрации антипсихотиков от оптимального диапазона. В то же время, окончательной ясности в этом вопросе нет, так как результаты исследований влияния концентрации антипсихотиков на терапевтический ответ противоречивы.

Цель исследования: изучение индивидуальной вариабельности концентрации антипсихотиков и её значения для эффективности раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с обострением шизофрении (23 жен. и 18 муж., всего 41 человек в возрасте от 23 до 60 лет), которым врачами стационара был назначен один антипсихотик или комбинация из двух антипсихотиков при условии, что второй назначался в дозе не выше 200 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. В качестве основного антипсихотика пациенты получали галоперидол, рисперидон, зуклопентиксол, палиперидон, клозапин, арипипразол, кветиапин или оланзапин. Обследование

проводилось на 2–5 и 26–30 день от момента поступления по шкалам PANSS, NSA, CGI-S, CGI-I. Дважды производился забор крови для оценки фармакокинетических показателей – на 7–10 день (окончание периода титрации дозы) и на 26–30 день (одновременно со второй клинической оценкой) от момента поступления.

Результаты. У 66% пациентов (27 чел.) обнаружили отклонения фармакокинетических показателей от оптимального уровня хотя бы в одной из исследуемых точек, у 34% (12 чел.) показатели оказались нормальными в обеих точках. Пациенты с оптимальной концентрацией продемонстрировали статистически достоверно лучшую динамику состояния на фоне проводимой терапии. На момент 26–30 дня от начала терапии показатели общего балла, позитивной подшкалы, подшкалы общей патологии и позитивного фактора Мардера шкалы PANSS были достоверно ниже в группе оптимальной концентрации (при отсутствии разницы на момент начала лечения). Кроме того, достоверные различия между группами были выявлены в значении динамики общего балла по шкале PANSS, негативного и тревоги/депрессии факторах Мардера, подшкалы общей патологии PANSS, общего балла по шкале NSA, фактора мотивации шкалы NSA. Наибольшая разница между

группами была отмечена в отношении динамики негативного фактора Мардера шкалы PANSS (в среднем 1,7 балла против 0,3 балла к 26–30 дню лечения).

Обсуждение. Результаты исследования показывают, что концентрация антипсихотиков в большинстве случаев отклоняется от оптимальных значений у пациентов, получающих терапию в связи с обострением шизофрении в условиях рутинной практики. Кроме того, было обнаружено возможное негативное влияние отклонений

концентрации антипсихотиков на терапевтическую динамику.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу дальнейших исследований касательно использования терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков с целью персонализации лечения обострения шизофрении.

Ключевые слова: терапия обострения шизофрении, фармакокинетики антипсихотиков, терапевтический лекарственный мониторинг, персонализация терапии.

INDIVIDUAL DIFFERENCES IN SERUM CONCENTRATIONS OF ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS IN RELAPSE IN DAILY PRACTICE

S.S. Potanin, D.S. Bourminsky, M.A. Morozova, A.I. Platova, N.V. Baimeyeva, I.I. Miroshnichenko

Insufficient response to medication remains a challenge in the treatment of schizophrenic exacerbations because up to 40% of patients fail to achieve satisfactory remission in the course of pharmacotherapy. One of possible causes could be individual differences in the level of medication in patient's blood. Available data on this subject are contradictory.

Goal: investigation of individual levels of antipsychotics and their role in early therapeutic response in schizophrenic exacerbation.

Material and method: This study was performed on 41 patients with schizophrenia exacerbation, aged 23 to 60 years (23 female and 18 male) who was treated with one antipsychotic medication or a combination of two antipsychotics if the second one was prescribed in dose 200 mg or less in chlorpromazine equivalent. As a basic medication, the patients received haloperidol, risperidon, zuclopentixol, paliperidone, clozapine, aripiprazol, quetiapine or olanzapine. Patients' condition was assessed on days 2–5 and 26–30 after admission using scales PANSS, NSA, CGI-S and CGI-I. Pharmacokinetic parameters in patients' blood were measured twice: on days 7–10 (end of dose titration) and 26–30 (simultaneously with second clinical evaluation)

Results: 66% of participants (27 patients) showed deviations of pharmacokinetic parameters from optimal levels at least in one measurement

point while 34% (12 patients) had normal levels in both measurement points. Patients with optimal medication levels also showed better improvement in the course of medication. On days 26–30 the parameters of total PANSS score, as well as positive symptoms, general psychopathology and the Marder positive symptoms factor scores were significantly lower in the group with optimal medication concentration. Besides, the groups showed differences in changes of total PANSS score, the negative symptoms and anxiety/ depression Marder factors, general psychopathology scores, total NSA score and the NSA motivation factor. The biggest differences were found in Marder Negative Symptom Factor Score for PANSS (average 1,7 vs. 0,3 on days 26–30).

Discussion: Results show that in majority of cases the levels of antipsychotics in patients' treated for schizophrenic exacerbations in daily practice deviated from optimal values. Besides, the authors found the evidence of possible negative effects of these deviations on treatment progress.

Conclusion: Results point to importance of further investigations of medication monitoring in order to provide more personalized treatment of schizophrenia exacerbation.

Key words: treatment of schizophrenia exacerbation, pharmacokinetics of antipsychotics, treatment drug monitoring, personalized treatment.

Потанин Сергей Сергеевич – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: potanin_ss@mail.ru

Бурминский Денис Сергеевич – научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: desbur@gmail.com

Морозова Маргарита Алексеевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: margmorozova@gmail.com

Платова Ангелина Игоревна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: platova6283@mail.ru

Баймеева Наталья Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: baimeyeva_n@mail.ru

Мирошник Игорь Иванович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: igormir@psychiatry.ru

МЕСТО АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО ГОСПИТАЛИЗИРУЕМЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Б. Любов, М.И. Матросова

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

При средней длительности активного периода шизофрении в 15 лет [5] повторный приступ, особо при агрессивном и самоповреждающем поведении, недостаточной эффективности лечения указывает на необходимость лечения 1–2 года, зачастую более 5 лет [6, 9]. На ресурсоемкое больничное звено приходится 85% медицинских издержек в контрасте с 10% амбулаторной психофармакотерапии (многократно меньше, чем в общей медицине) [15], но госпитализация более чем для $\frac{3}{4}$ больных – исключительное событие [19].

Модернизации психиатрической помощи препятствуют недостаточный компенсационный эффект неразвитых стационарзамещающих форм; длительный эпизод госпитализации мало снижает риск регоспитализаций при обрыве лечения. «Цена несоблюдения режима» – каждый пятый рубль медицинских потерь [15]. Примерное соотношение риска рецидива (обострения) шизофрении в активном периоде без поддерживающего лечения и на его фоне в течение года – 80–20%. Каждая регоспитализация, помимо экономических издержек, означает дополнительный психосоциальный дистресс пациента, его близких, срыв реабилитационных усилий, увеличение риска безработицы и инвалидности как «социального поплавка».

Стоимостной анализ выявляет ресурсоемкие группы пациентов с сочетанными клинико-социальными проблемами, в том числе это часто госпитализируемые больные, составляющие не менее 5% охваченных лечением на участках психоневрологического диспансера (ПНД) [2]. До 60% часто госпитализированных в той или иной мере некомплаентны [2, 6, 11, 19].

При этом большинство стационарных пациентов не связывает обрыв поддерживающей терапии с очередной госпитализацией, а $\frac{1}{3}$ остаточные симптомы (чаще – депрессивные) объясняют «побочными действиями» терапии, что отторгает их от лекарств; половина настроена прекратить их прием

по выписке, каждый пятый пытается не принимать таблетки и в отделении [12]. В итоге затраты на часто госпитализированных в 20 раз выше в течение года, чем на находящихся в состоянии ремиссии [11, 15].

Систематизация опыта использования палиперидона пальмитата (ПП) в повседневной практике Московской области и Пермского края [13] позволила выделить когорту из 43 часто госпитализированных больных. На фоне лечения ≥ 1 года сокращены рецидивы в расчете на 1 пациента в 5 раз, снижены госпитализации в среднем с 2 до 0,1 на пациента (в 20 раз), увеличена длительность стабилизированного состояния (количество «дней без болезни») – в 1,5 раза. Многократно превышающий таковой в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) антирецидивный эффект ПП в подгруппе-мишени часто госпитализированных предполагает и наибольший ресурсосберегающий результат [8, 9].

Фармакоэкономическое математическое моделирование 5-летнего лечения ПП часто госпитализированных больных с первым эпизодом шизофрении [14] показало снижение более чем на $\frac{1}{5}$ суммарных потерь: при ожидаемом росте вдвое медицинских затрат по сравнению с типовой (наиболее распространенной) терапией прогнозировано сокращение втрое социальных издержек. Более 80% медицинских затрат придется на лечение ПП – гаранта стойкой глубокой ремиссии, тогда как при типовой терапии >75% определены купированием рецидивов (обострений) с последующими регоспитализациями. Социальная эффективность ПП в том, что пополнивший рынок труда своим вкладом в валовый региональный продукт (ВРП) обеспечит лечением ПП не только себя, но 2–3 нуждающихся в ПП. Анализы чувствительности подтвердили устойчивость выводов в широком диапазоне затрат на психиатрические услуги и размеров душевого валового регионального продукта.

Натуралистические исследования, расширяя и детализируя данные РКИ, обеспечивают информа-

цией о безопасности и субъективной переносимости (приоритеты выбора препарата в общей медицине и психиатрии), удовлетворенности помощью (пациент-центрическая модель помощи обращена к позиции больного как активного участника лечения и его близких как необходимого ресурса восстановления), социальном функционировании и качестве жизни пациентов [13, 17, 18]. Данные способствуют разработке научно-доказательных критериев рационального выбора и применения нового препарата (ПП).

Федеральное Натуралистическое Исследование Ксеплиона («Феникс») – первое отечественное многоцентровое открытое проспективное сравнительное исследование клинко-социальной и экономической эффективности ПП часто госпитализированных больных на начальных этапах шизофрении.

Цель исследования: многоуровневая оценка клинко-социальной и экономической эффективности ПП по сравнению с «типовой» (повседневной) психофармакотерапией часто госпитализированных пациентов на начальных этапах шизофрении.

Задачи: 1) определение ресурсосберегающего эффекта ПП (медицинские и социальные издержки) с позиций пациента, его близких, местных психиатрических служб и общества в целом; 2) уточнение эффекта ПП в аспектах улучшения социально-трудового функционирования и качества жизни пациентов; 3) выявление ресурсов социально-личностного восстановления пациентов; 4) определение субъективной переносимости ПП; 5) оценка клинического эффекта (углубление и упрочение ремиссии); 6) определение отношения и приверженности к лечению ПП пациентов; 7) формирование когорты пациентов с последующим переводом на лечение ПП 1 раз в 3 месяца (тревикта).

Материалы и методы

Осуществлен «зеркальный» анализ: клинические и социально-экономические показатели сравнивались за 12 месяцев до назначения ПП и на фоне 12-месячной терапии ПП. Оценка проводилась в начале лечения, через 3,6, 9 и 12 месяцев. В исследование включались взрослые (≥ 18 лет) больные шизофренией (МКБ-10) с длительностью заболевания ≤ 5 лет, регоспитализациями в анамнезе в связи с несоблюдением лекарственного режима (из-за плохой переносимости типичных или атипичных нейролептиков в терапевтических дозах) и /или неполной (нестойкой) ремиссией. Критерии исключения: отказ от лечения ПП пациента и/или его близких; стабилизированные пациенты на типовой терапии и хорошо ее переносящие; с отрицательным опытом ПП (безопасность, клинический эффект).

В исследование включены 166 пациентов (65% муж.) в возрасте 18–74 лет (средний возраст 33 года) из 10 регионов РФ: Краснодарского края (15 пациентов), Крыма (16), Москвы (15), Омской (15), Свердловской (13), Тверской (16), Тульской (21) областей,

Татарстана (20), Хабаровского края (20), ХМАО (15). Более половины (55%) – инвалиды при более высоком, чем у сверстников в общем населении образовательном уровне, что характерно для данной группы [2, 11]. Лекарственный комплаенс у более половины пациентов полный, у остальных частичное ($\leq 60\%$ времени лечения) или полное несоблюдение режима терапии. Использованы шкалы оценки нежелательных действий ASC-C; BPRS; оценки отношения к лекарственным препаратам DAI-10; краткая форма оценки здоровья SF-12; опросник качества жизни EQ-5D; опросник PETiT (Оценка субъективного благополучия); шкалы оценки отношения к выздоровлению (RAQ 16); удовлетворения потребностей (Camberwell Assessment of Need); «Социальное ориентированное и социальное функционирование» – сфера *d* шкалы PSP (выявление агрессии). Акцент был сделан на самоотчетах пациентов и их близких. Количественная оценка соотносилась с качественным анализом (структурированный опрос пациента и его близких). Начало лечения ПП осуществлялось в ПБ (в подостром состоянии или при созревании ремиссии) или во внебольничных условиях.

Предварительные результаты

На исходе 3-го месяца лечения: клиническое состояние у продолживших лечение (ПП 100 мг у 75%) стабильно. Углубление ремиссии сопровождалось улучшением социального функционирования и качества жизни; несколько пациентов, отягощенных нежелательными действиями типовой терапии по миновании последних, сами нашли работу и/или возобновили учебу. Суицидальных, агрессивных эпизодов не отмечено. Большая часть пациентов (85%) удовлетворена лечением ПП, более оптимистично оценивают шансы восстановления, включена в индивидуальную и групповую психосоциальную работу. Гармонизирована фармакотерапия: снижена потребность в корректорах экстрапирамидных расстройств (ЭПР), транквилизаторах, антидепрессантах ($p < 0,001$). Аффективные расстройства, тесно связанные с психотическими, купированы при углублении ремиссии. У 1/3 пациентов осуществлялась монотерапия ПП. Однако 6% прекратили лечение, причем в половине случаев по решению врача «из-за непереносимости» (местная кожная реакция в месте укола и асимптоматическая гиперпролактинемия), один был пациент регоспитализирован (допускалось по протоколу исследования) на 100 мг ПП (при сохранении резерва повышения дозы), три пациента прервали контакт с врачом без объяснения причин.

Обсуждение

Состояние большинства пациентов с изначально высоким потенциалом приступообразования было стабилизировано в течение трех месяцев на среднетерапевтических дозах ПП и они были удовлетво-

рены лечением. Социальный эффект ПП может быть приумножен при подключении целевой психосоциальной работы.

Неподготовленный врач переносит стереотипы нерациональной практики на новое лечение [2, 13]. Так, фармакоэпидемиологический аудит [13] к «недостаточности» терапии относит заниженную (в силу ложной экономии) дозу ПП (что чревато рецидивом), неадекватное лечение постшизофренической депрессии (рассматриваемой врачом как «нерастворимый осадок дефекта»), увеличивающее риск «парадоксального» (на фоне клинического улучшения) суицидального поведения, препятствующее социальному выздоровлению и питающее терапевтический пессимизм врача и пациента в силу безнадёжности; отсутствие индивидуальной программы реабилитации (каждый дополнительный день ремиссии – не самоцель, он должен быть насыщен социальным содержанием). Примеры «избыточности» лечения – нерациональная полифармация (механическое назначение корректоров ЭПР, транквилизаторов, пероральных нейролептиков, но не антидепрессантов и нормотимиков), завышение дозы ПП с увеличением риска дозозависимых нежелательных действий. Нет необходимости назначения ПП пациентам, хорошо переносящим и компенсированным на типовой терапии или в ожидании «антидефицитарного» чуда – само по себе лекарство не научит социальным навыкам.

При пересчете на паритет покупательской способности медицинские затраты на «душу» зарегистрированного больного шизофренией сопоставимы с таковыми в иных развитых экономически странах Европы [2, 15].

В русле современной парадигмы психиатрической помощи, обращенной к психосоциальному выздоровлению [1, 3], а не к изоляции и попечению, закономерно сокращение коечного фонда. Показательно, что более половины пациентов и свыше ¼ профессионалов, по данным онлайн-опроса РОП (весна 2016 г.) полагают качество отечественной психиатрической помощи плохим или очень плохим по причине недофинансирования; ¾ респондентов против сокращения коек ПБ: ведь иной системы и приоритетов помощи они не знают.

Снижение риска регоспитализаций и несоблюдения режима лечения возможно при выполнении рекомендаций преемственности и длительности поддерживающего «дружественного» пациенту лекарственного лечения, обеспечивающего стойкую глубокую ремиссию; развитии стационарзамещающей помощи (силами междисциплинарной бригады); целевой психосоциальной работе с пациентами и их близкими, организованными в группы самопомощи. Можно предположить, что сокращение риска регоспитализаций в РФ на 20% позволит обеспечить ПП в течение года всех часто госпитализированных.

Лекарство нового поколения (например, ПП) с улучшенным соотношением риск («груз» нежелательных действий)/многообразная польза при традиционно диспропорционально низких затратах на типовые психиатрические услуги в РФ становится научно доказательным выбором в ресурсоемкой с сочетанными клиничко-социальными проблемами группе-мишени часто госпитализированных, согласно управляемой модели психиатрической помощи. Применение ПП особо показано и доказано на начальных этапах шизофрении (≤ 5 лет) с позиций психиатрических служб (снижение нагрузки на больничное звено) и широких социальных перспектив (предотвращение инвалидности, восстановление и приумножение «человеческого капитала») в русле психосоциального выздоровления.

На фоне ПП изменена структура медицинских затрат – большая часть обеспечивает внебольничное лечение (поддержание ремиссии), а не изоляцию на ресурсоемкой больничной койке, увеличивающую риск выученной беспомощности будущего (фактического) инвалида. В странах с развитой системой психосоциальной реабилитации амбулаторные затраты превалируют над больничными.

При этом здравоохранение и психиатрия в частности априорно не могут быть самоокупаемы – стратегические цели (социально-трудовое функционирование, качество жизни) реализуются вне их жесткой матрицы – в обществе, семье, на личностном уровне [2].

Показаниями для назначения ПП являются частые регоспитализации на фоне частичного несоблюдения лекарственного режима в связи с плохой субъективной переносимостью типовой терапии, с положительным опытом перорального палиперидона (инвеги), неустойчивым социально-трудовым функционированием (на грани инвалидности) при аргументированном и осознанном предпочтении депо (ПП).

Типовые ошибки повседневного выбора и лечения снижают потенциал ПП, разочаровывая самого врача (склонного «винить» лекарство и/или «трудного и неблагодарного» пациента) и/или больного и его близких, расточают ограниченные медицинские ресурсы.

Необходим динамический контроль на всех этапах лечения ПП и психосоциальной реабилитации нежелательных действий (возможно, отставленных), их роли в нарушении повседневного и ролевого функционирования, усилении дистресса, стигматизации; симптоматического эффекта (поддержание и углубление ремиссии), риска агрессивного и аутоагрессивного поведения.

Определение «ниши» в повседневной практике ПП с кратностью введения раз в три месяца (тревикта) [10] требует предварительной разработки гибких (с обратной связью повседневной практики) клиничко-социальных и экономических критериев выбора и

применения [16]. Кандидат на новое лечение должен понимать связь между личностно значимыми для него целями и фактом продолжения терапии, освоить модуль раннего выявления очередного рецидива. Вместе с пациентом и его близкими в ходе «триалога» врачу (бригаде специалистов) предстоит разработать загодя кризисный план – «люфт» интервала инъекций и сохранение терапевтического уровня палиперидона позволит его реализовать даже при некоей отсрочке коррекции лечения [7, 10]. Вряд ли стоит надеяться, что больной, с трудом соблюдающий режим ежемесячных инъекций, тяготящийся лечением, не сорвет курс при удлинении инъекционных визитов, но тревикта повысит доступность помощи привязанному к лечению пациенту, живущему в отдаленной местности, перенесет акцент с обеспечения фармакотерапией на психосоциальную составляющую – поддерживаемое обучение и трудоустройство. Продолжение лечения пероральными препаратами в рамках рациональной полифармации не исключено, как и возврат, по желанию оценившего важность соблюдения режима поддерживающего лечения пациента, на проверенные предыдущим опытом пероральные формы на этапе длительной стабилизации состояния и признаках снижения активности процесса. Назначение ПП позволяет выйти часто госпитализированному из периода высокого риска приступообразования (обычно 3–5 лет) с наименьшими клинико-социальными потерями.

Предстоит внедрение в повседневную практику алгоритмов лечения, основанных на доказательствах и мониторинг качества терапии ксеплиона и тревикты с формированием формуляров психиатрических лечебно-профилактических учреждений на научно-доказательном основании. Стоимостной анализ в регионах с различной структурой и финансирова-

нием психиатрической помощи укажет ресурсоемкие группы, реестры пациентов определяют потребность в ксеплионе и тревикте. Полезно предмаркетинговое математическое моделирование длительного лечения (до 5 лет) тревиктой по сравнению с типовой терапией в группе-мишени, отчасти заменяющее трудоемкое и длительное проспективное когортное исследование. Предварительные фармакоэкономические данные на основе РКИ обнадеживают [4]. При обосновании расширения показаний лечения ксеплионом (биполярное расстройство с психотическими чертами) фармакоэкономический прогноз также уместен.

Целесообразно обучение специалистов, пациентов и их близких с разработкой методических рекомендаций по лечению ксеплионом и тревиктой для тех и других; «библиотека выздоровления» с опорой на самоописания преодоления недуга станет неременным атрибутом отделения первого эпизода болезни (реабилитационного отделения).

Доминирование в суммарном бремени шизофрении (0,5% ВВП РФ в руб. 2009 г.) социальных затрат, определяемых инвалидностью (40% – в первые годы диагноза), означает парадигмальное психическое расстройство как социально значимое и подчеркивает важность развития психосоциальных реабилитационных программ.

Научно доказательный выбор и применение инъекционных форм ПП не только выявляют и реализуют ресурсы, открывают шлюзы личностно-социального восстановления (выздоровления) пациента, порой неожиданные для него самого, семьи и профессионалов, но и подчеркивают недостатки тугоподвижной повседневной организации и практики типовой помощи, не соответствующей эластическим потребностям выздоравливающего и его близких, и побуждают к улучшению их структуры и функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Сберегающе-превентивная психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. Вып. 1. С.5–9.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии Медпрактика-М., 2003. 264 с.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении: Концепция «recovery» // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т.18. Вып.2. С. 7-14.
4. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм палиперидона пациентов с шизофренией. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. N 2. С. 85-92.
5. Киселев Л.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний. Рига: Зинатне, 1988. 236 с.
6. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т.11. Вып.1. С. 89-101.
7. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т.21. Вып.2. С. 43-50.
8. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С.59-69.
9. 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.
10. Любов Е.Б. «Сверхдлительный» палиперидон пальмитат (тревикта) при шизофрении: надежда и опыт. // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. Вып. 1 С. 48-54.
11. Любов Е.Б., Бессонова А.А. Первый эпизод шизофрении: клинико-эпидемиологический и социально-экономический аспекты // Российский психиатрический журнал. 2008. № 2. С. 46-50.
12. Любов Е.Б. и группа исследователей. Оценка больничными пациентами своих потребностей и удовлетворенности психиатрической помощью. // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. Вып. 4. С. 51-56.
13. Любов Е.Б., Потешкин Н.М., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Клиническая и социальная эффективность лечения шизофрении палиперидоном пальмитатом (ксеплионом™) // Социальная клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. Вып. 1. С. 59–66.
14. Любов Е.Б., Фролов М.Ю., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении // Социальная клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. Вып. 3. С. 57-66.
15. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С. и соавт. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т.12. Вып.3. С. 36-42.
16. Резолюция Совета Экспертов по теме: «Перспективы в лечении

- больных шизофренией» // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2016. № 2. С. 83-84.
17. Софронов А.Г., Грицевская Т.М., Савельев А.П., Корман Т.А. Оптимизация долгосрочных результатов лечения шизофрении при длительной комплексной терапии препаратом палиперидона пальмитата в сочетании с психосоциальными вмешательствами в амбулаторных условиях. // Социальная клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. Вып. 1. С. 39-47.
18. Шмуклер А.Б., Немиринский О.В. Проблемы взаимодействия психиатра, психолога и социального работника // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5. № 3. С. 97–101.
19. Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 2. С. 10–15.

МЕСТО АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО ГОСПИТАЛИЗИРУЕМЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Б. Любов, М.И. Матросова

Изучены контекст (как организация и функция психиатрических служб, структура бремени шизофрении) и условия научно обоснованного выбора и назначения инновационных психотропных препаратов в повседневной психиатрической практике на примере палиперидона пальмитата (Ксеплиона); показаны резервы улучшения клинικο-социальной и экономической эффективности лекарства и опреде-

лены перспективы фармакоэкономических и клинικο-экономических исследований.

Ключевые слова: палиперидон пальмитат с введением раз в 1 и 3 месяца, шизофрения, целостная оценка, научно доказательный выбор, ресурсосберегающий потенциал.

LONG-ACTING ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH FREQUENT REHOSPITALIZATIONS

E.B. Lyubov, M.I. Matrosova

The context (e.g., organization and function of psychiatric services, structure of schizophrenia burden) and conditions for evidence-based choice and designation of innovative psychotropic medicines in everyday psychiatric practice were studied as example using experience with Paliperidone Palmitate 1 and 3-month formulations. Reserves of improvement of clinical, social, and economic effectiveness are shown

and prospects of pharmacoeconomic and clinical-economic studies are determined.

Keywords: paliperidone palmitate 1 and 3-month formulations, schizophrenia, holistic evaluation, evidence-based choice, resource-saving potential.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением суицидологии Московского научно-исследовательского института – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: lyubov.evgrny@mail.ru
Матросова Марина Игоревна – врач-психиатр, кандидат медицинских наук; e-mail: matrosova-marina@yandex.ru

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

И.О. Гладышев¹, Е.В. Бородулина², О.О. Папсуев¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт
фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга»

Несмотря на успехи «второй психофармакологической революции», ознаменовавшейся синтезом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), существенная доля больных остается резистентной к лечению тимоаналептиками [13]. Такое положение определило актуальность поиска новых антидепрессантов. Особое внимание уделялось изучению эффективности и переносимости тимоаналептиков, обладающих специфическим серотонинергическим и норадренергическим действием – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Представителем этой группы антидепрессантов является венлафаксин. По данным исследований [2, 25, 26], венлафаксин обладает своеобразным профилем фармакологической активности: согласно теории последовательной ингибиции обратного захвата моноаминов, сформулированной S.Preskorn, в низкой дозе проявляется серотонинергическое действие препарата, при повышении дозы до средней включается норадренергическое, а последующее увеличение дозы приводит к дофаминергическому эффекту венлафаксина [30]. Подобная дифференциация фармакологического действия приводит к повышению клинической эффективности данного препарата и расширяет показания для его применения. Венлафаксин не имеет сродства к м-холинорецепторам, $\alpha 1$ -адренорецепторам, гистаминовым H1-рецепторам, бензодиазепиновым и опиоидным рецепторам. Такой избирательный механизм действия препарата на нейротрансмиттерные системы обеспечивает достижение максимального эффекта с более широким профилем безопасности и переносимости при терапии аффективных расстройств. В ряде исследований была доказана прямая корреляционная связь между дозировкой

венлафаксина, концентрацией препарата в крови и его эффективностью [16]. По выраженности антидепрессивного эффекта венлафаксин значительно превосходит плацебо, по данным ряда исследований процент респондеров при терапии венлафаксином составил 65% против 28% [27, 31, 32]. В низких и средних дозах препарат нашел свое применение как аналог СИОЗС для терапии депрессий легкой и умеренной тяжести, а также тревожных расстройств [17]. При реализации стратегии быстрого наращивания дозировок клинические эффекты венлафаксина приближаются к свойствам трициклических антидепрессантов, что обеспечивает высокую эффективность препарата при терапии тяжелых эндогенных депрессий [19, 23]. В серии сравнительных исследований получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности венлафаксина при лечении рекуррентной депрессии в сравнении с такими эталонными препаратами как амитриптилин и имипрамин [25, 33], а также с препаратами класса СИОЗС [34]. Кроме того, в случаях, когда препарат назначают в высоких дозах, наблюдается быстрое начало действия, что, наряду с вышеописанными эффектами, имеет важные клинические последствия: снижение суицидального риска, необходимости в госпитализации амбулаторных пациентов, риска отказа от лечения.

Современные клинические исследования демонстрируют, что около 30% больных большой депрессией не поддаются лечению одним антидепрессантом, назначенным в адекватной дозе на период, достаточный для получения лечебного эффекта [3]. Резистентность к терапии ведет к нарушению фармакоэкономических соотношений, отражающих, в том числе эффективность, безопасность и качество

жизни при использовании текущей схемы лечения. В ряде клинических исследований показана эффективность венлафаксина при смене антидепрессанта в случае терапевтической резистентности [12, 28, 35]. При выборе антидепрессивной терапии оправдано также учитывать противорецидивное действие препарата, что впоследствии благоприятно сказывается как на качестве жизни пациента, так и на фармакоэкономических показателях. Ряд публикаций свидетельствует о высокой эффективности венлафаксина для предотвращения эскалации депрессии [20, 21]. Данные научных обзоров указывают на широкий спектр применения венлафаксина, этот препарат зарекомендовал себя при генерализованном тревожном расстройстве, паническом расстройстве, ОКР, социальной фобии, посттравматическом стрессовом расстройстве, депрессивных расстройствах у детей и подростков, головной боли напряжения и мигрени, кокаиновой наркомании, коморбидной с депрессивными расстройствами, трихотилломании, расстройстве дефицита внимания, хронической боли, фибромиалгии [1].

Материалы и методы

С целью изучения биоэквивалентности препарата Венлафаксин Органика (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг, производства АО «Органика» Россия) и зарегистрированного препарата Велаксин (таблетки 75 мг, производства АО «Фармацевтический завод ЭГИС» Венгрия) было проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, двух-этапное перекрестное исследование¹ биоэквивалентности двух препаратов при приеме здоровыми добровольцами однократной дозы каждого из них

¹ Исследование проводилось на базе ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга».

натошак (рис. 1). Дизайн исследования биоэквивалентности был разработан на основании литературных данных о фармакокинетических свойствах действующих веществ, клинических аспектах применения, форме выпуска, в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, законодательной базой РФ и другими регламентирующими документами [4, 6–9, 11, 18, 19].

Задачи исследования:

1. Оценить фармакокинетические параметры венлафаксина и его активного метаболита О-дезметилвенлафаксина в крови после однократного приема внутрь препаратов Венлафаксин Органика, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг (производства АО «Органика», Россия) и Велаксин, таблетки 75 мг (АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).
2. Сопоставить фармакокинетические параметры венлафаксина и его активного метаболита О-дезметилвенлафаксина в крови после однократного приема внутрь препаратов Венлафаксин Органика, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг (производства АО «Органика», Россия) и Велаксин таблетки 75 мг (АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).
3. Оценить и сопоставить безопасность и переносимость препаратов Венлафаксин Органика, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг (производства АО «Органика», Россия) и Велаксин, таблетки 75 мг (АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) при однократном приеме натошак.

В качестве препарата сравнения было использовано соответствующее лекарственное средство, зарегистрированное в РФ – Велаксин, таблетки 75 мг (АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

В соответствии с Методическими указаниями Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации [5] в исследование

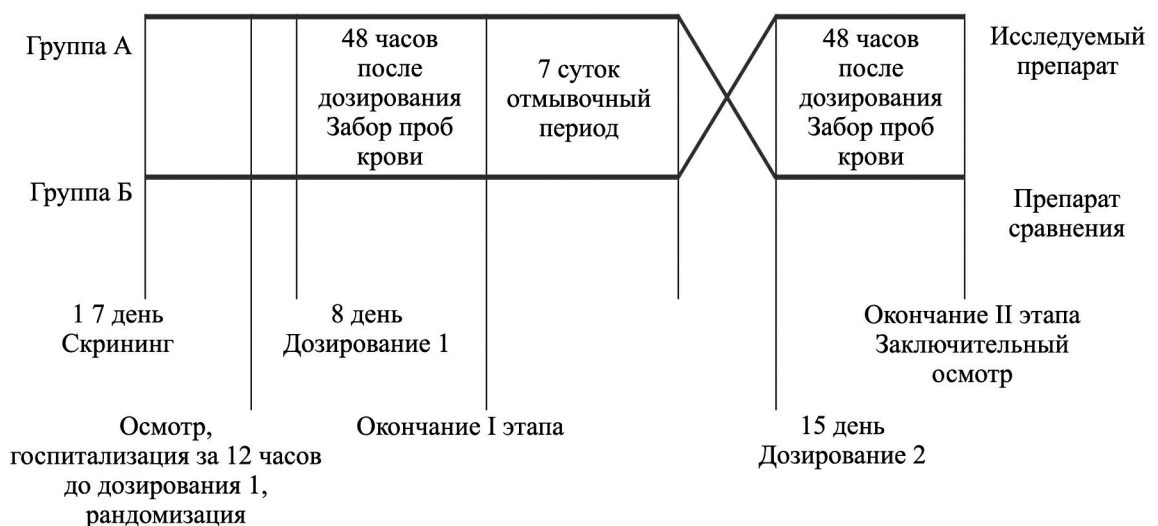


Рис. 1. Дизайн исследования

включались добровольцы, соответствующие критериям включения/исключения.

В исследовании приняло участие 24 добровольца мужского пола, европеоидной расы, в возрасте от 18 до 45 лет, не курящих, имеющих верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, с индексом массы тела (ИМТ) от 18,5 до 28 кг/м², подписавших Информационный листок добровольца с формой информированного согласия и обязавшихся соблюдать адекватный метод контрацепции на протяжении всего времени от момента подписания Информационного листка до момента завершения участия в исследовании. В ходе подготовки к исследованию был осуществлен также подбор четырех дублеров на случай замены выбывших из исследования добровольцев. Дублеры до начала исследования также подписали Информационный листок добровольца с формой информированного согласия и прошли обследование в том же объеме, что и включенные в исследование добровольцы.

Исследуемые препараты принимались внутрь и запивались определенным количеством воды (200 мл). Добровольцы были дополнительно проинструктированы о том, что они не должны разжевывать таблетки перед их проглатыванием. После приема препарата проводилась проверка рук и осмотр ротовой полости для того, чтобы убедиться, что препарат проглочен. Основываясь на фармакокинетических свойствах, концентрация венлафаксина и его активного метаболита О-дезметилвенлафаксина в плазме крови определялась исходно (перед приемом препарата) и через 30 минут, 1 час, 1 час 30 минут, 2 часа, 2 часа 30 минут, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 и 48 часов (всего 14 образцов плазмы крови).

С целью изучения безопасности исследуемого препарата у добровольцев забирались образцы крови для лабораторных исследований, а также проводились клинические и физикальные обследования на протяжении исследования в соответствии с графиком исследования.

После подписания информированного согласия проводилось клиническое и параклиническое обследование добровольцев. В лабораторных показателях крови и мочи на этапе скрининга отклонений от референсных значений выявлено не было. Все 24 добровольца, включенные в исследование, соответствовали критериям включения/исключения. Добровольцы соблюдали ограничения по приему жидкости и пищи как на первом, так и на втором этапах. Отбор проб крови выполнялся из локтевой вены через запланированные интервалы времени для всех добровольцев. Отклонений от запланированных интервалов времени забора крови зафиксировано не было. Все образцы плазмы были приготовлены согласно инструкции, указанной в протоколе исследования. Во время исследования проводилось динамическое наблюдение за добровольцами в период

отбора образцов крови. Перед вторым периодом исследования проводилось повторное обследование добровольцев, включавшее врачебный осмотр, клинко-инструментальные исследования и лабораторные тесты. Все добровольцы были допущены ко второму периоду исследования. Наблюдение за добровольцами в течение второго периода отбора образцов крови осуществлялось так же, как и в первом периоде. После завершения второго периода исследования проводились заключительный врачебный осмотр, лабораторные анализы крови и мочи, а также регистрация ЭКГ в 12 отведениях.

Полученные данные статистически обработаны в программе Phoenix WinNonlin 6.3.

Рассчитаны следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (СА), среднее геометрическое значение (СГ), стандартное отклонение среднего результата (СО), стандартная ошибка (СОш), доверительный интервал (ДИ), коэффициент вариации (КВ), медиана (Мед). Достоверность различий оценивалась с помощью программы ANOVA при доверительной вероятности 90% после логарифмических преобразований значений фармакокинетических параметров.

Препараты считаются биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений каждого из перечисленных фармакокинетических параметров за исключением $C_{\max}$ для венлафаксина и О-дезметилвенлафаксина для исследуемого препарата к таковым для венлафаксина и О-дезметилвенлафаксина в составе препарата сравнения, находится в пределах 0,80–1,25. Для $C_{\max}$ соответствующие пределы составляют 0,75–1,33.

Один из добровольцев (№8) был досрочно исключен из исследования в связи с развитием нежелательного явления (тошнота, рвота), данные, полученные при его обследовании, в анализе не использовались.

В ходе исследования определялись следующие фармакокинетические параметры: максимальное экспериментальное значение концентраций в плазме крови после однократного приема препарата ($C_{\max}$), время до достижения максимальной концентрации действующего вещества ($T_{\max}$), площадь под экспериментальной кривой концентрации в плазме крови после одной дозы препарата до последней временной точки определения концентрации (AUC_{0t}), площадь под экспериментальной кривой концентрации в плазме крови после приема одной дозы препарата, экстраполированной в бесконечность ($AUC_{0\infty}$), рассчитываемая по формуле $AUC_{0\infty} = AUC_t + \frac{C_t}{K_{el}}$, где C_t – расчетное значение лекарственного вещества в последней пробе и K_{el} – константа элиминации соответственно. Для вычисления данных значений моноэкспоненциальный участок фармако-

Таблица 2

**Параметры относительной биодоступности
О-дезметилвенлафаксина***

Показатель	f (%)	f' (%)	f'' (%)
СА	105,6	104,0	99,1
СО	19,6	18,6	18,2
СОш	0,9	0,8	0,8
Мин	65,5	60,4	74,8
Мед	105,1	106,6	95,7
Макс	168,7	163,3	147,4
КВ%	18,5	18,0	18,3
СГ	104,0	102,4	97,6

Примечания: * – после однократного приема препаратов Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата сравнения Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) (R); f – относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{0t}/AUC_{0\infty}$; T/AUC_{0∞}; R; f' – относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением C_{max}/AUC_{0t} ; T/AUC_{0t}; R; f'' – отношение $C_{max}/T/C_{max}$, R.

Таблица 3

**Статистическая оценка биоэквивалентности
препаратов Венлафаксин Органика и препарата
сравнения по венлафаксину***

Параметр	Нижняя граница 90% доверительного интервала (%)	Отношение ср. геом. (%)	Верхняя граница 90% доверительного интервала (%)
AUC _{0t}	88,7	98,2	108,8
C _{max}	90,3	99,4	109,4

Примечания: * – Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата сравнения Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) (R).

Таблица 4

**Статистическая оценка биоэквивалентности препа-
ратов Венлафаксин Органика и препарата сравнения
по О-дезметилвенлафаксину***

Параметр	Нижняя граница 90% доверительного интервала (%)	Отношение ср. геом. (%)	Верхняя граница 90% доверительного интервала (%)
AUC _{0t}	95,8	102,4	109,4
C _{max}	91,6	97,5	103,8

Примечания: * – Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) (R).

Таблица 5

**Групповые значения фармакокинетических параметров венлафаксина
после приема препарата Венлафаксин Органика****

	Kel (l/h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0t} (h*ng/ml)	AUC _{0∞} (h*ng/ml)	MRT, (h)	Ln AUC _{0t}	Ln AUC _{0∞}
СА	0,095	2,478	12,466	124,509	134,081	9,374	4,489	4,793
СО	0,035	1,442	6,475	119,742	138,683	3,333	0,805	1,528
СОш	0,007	0,301	1,35	24,968	28,917	0,695	0,035	0,066
Мин	0,03	1	3,29	26,72	27,29	6,43	3,285	3,307
Мед	0,1	2	11,43	73,06	73,32	8,32	4,291	4,295
Макс	0,15	8	26,05	523,62	17,5	6,261	10,642	10,642
КВ%	37,2	58,2	51,9	96,2	103,4	35,6	17,931	31,888
СГ	0,087	2,215	10,819	89,02	92,018	8,946	4,422	4,623
ДИ 95% ниже СГ	0,04	0,86	3,34	16,77	16,02	4,87	-	-
ДИ 95% выше СГ	0,22	5,73	35,02	472,53	528,58	16,42	-	-

Примечания: ** – Венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия (Т); Ln – натуральный логарифм.

кинетической кривой описывался при помощи нелинейного регрессионного анализа. Параметры C_{max} и T_{max} получались непосредственно в ходе эксперимента, площадь под кривой вычислялась исходя из экспериментальных данных о концентрации венлафаксина и О-дезметилвенлафаксина по формуле трапеций. При достаточной длительности наблюдения, когда AUC_{0t} > 80% AUC_{0∞}, для оценки полноты абсорбции исследуемого препарата использовалось значение AUC_{0t}, а при условии, что AUC_{0t} < 80% AUC_{0∞}, – значение AUC_{0∞}. Также оценивались: период полувыведения (T_{1/2}), среднее время удержания препарата в организме (MRT), относительная биодоступность препарата, определяемая отношением AUC_{0∞}, T/AUC_{0∞}, R (f'), относительная степень абсорбции, определяемая отношением AUC_{0t}, T/AUC_{0t}, R (f), отношение C_{max}, T/C_{max}, R (f''), отношение $\frac{C_{max}}{AUC_{0t}}$, отношение $\frac{C_{max}}{AUC_{0\infty}}$.

Результаты

Основные результаты исследования представлены в табл. 1–8.

Таблица 1

**Параметры относительной биодоступности
венлафаксина***

Показатель	f (%)	f' (%)	f'' (%)
СА	101,2	101,8	102,7
СО	27,7	29,4	28,3
СОш	1,2	1,3	1,2
Мин	52,5	52,0	53,7
Мед	100,3	100,4	102,8
Макс	172,9	181,9	147,5
КВ%	27,4	28,9	27,5
СГ	97,6	97,9	98,9

Примечания: * – после однократного приема препаратов Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата сравнения Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) (R); f – относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного средства, определяемая отношением AUC_{0∞}, T/AUC_{0∞}; R; f' – относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением AUC_{0t}, T/AUC_{0t}; R; f'' – отношение $C_{max}/T/C_{max}$, R.

Групповые значения фармакокинетических параметров венлафаксина после приема препарата Велаксин**

	Kel (l/h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0t} (h*ng/ml)	AUC _{0∞} (h*ng/ml)	MRT, (h)	Ln AUC _{0t}	Ln AUC _{0∞}
СА	0,098	2,022	12,054	119,634	129,082	9,296	4,510	4,829
СО	0,035	0,715	5,307	98,529	114,628	3,464	0,737	1,487
СОш	0,007	0,149	1,107	20,545	23,902	0,722	0,032	0,065
Мин	0,03	1	3,56	25,6	25,87	5,95	3,243	3,253
Мед	0,1	2	10,9	77,44	78,93	7,79	4,350	4,371
Макс	0,17	4	23,85	390,9	415,9	17,89	5,968	10,642
КВ%	36,2	35,4	44	82,4	88,8	37,3	16,350	30,791
СГ	0,09	1,909	10,943	90,947	94,291	8,827	4,454	4,671
ДИ 95% ниже СГ	0,03	0,93	4,15	19,71	18,61	4,64	-	-
ДИ 95% выше СГ	0,24	3,91	28,83	419,72	477,72	16,79	-	-

Примечания: ** – Венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия (R); Ln – натуральный логарифм.

Таблица 7

Групповые значения фармакокинетических параметров О-дезметилвенлафаксина после приема препарата Венлафаксин Органика**

	Kel (l/h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0t} (h*ng/ml)	AUC _{0∞} (h*ng/ml)	MRT, (h)	Ln AUC _{0t}	Ln AUC _{0∞}
СА	0,061	5,543	132,238	2527,4	2726,316	15,536	7,608	7,825
СО	0,018	4,947	59,765	1159,352	1234,077	2,986	0,926	1,010
СОш	0,004	1,032	12,462	241,742	257,323	0,623	0,040	0,044
Мин	0,01	1	3,16	124,91	167,51	12,55	4,828	5,121
Мед	0,07	4	128,4	2449,78	2671,25	14,72	7,804	7,890
Макс	0,09	24	225,34	5095,02	5554,15	22,36	8,536	10,642
КВ%	30,3	89,2	45,2	45,9	45,3	19,2	12,174	12,902
СГ	0,057	4,144	98,783	2013,366	2253,68	15,295	7,540	7,758
ДИ 95% ниже СГ	0,02	0,83	9,6	294,96	420,88	10,63	-	-
ДИ 95% выше СГ	0,14	20,66	1016,81	13743,19	12067,68	22	-	-

Примечания: ** – Венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия (T); Ln – натуральный логарифм.

Таблица 8

Групповые значения фармакокинетических параметров венлафаксина после приема препарата Велаксин**

	Kel (l/h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0t} (h*ng/ml)	AUC _{0∞} (h*ng/ml)	MRT, (h)	Ln AUC _{0t}	Ln AUC _{0∞}
СА	0,06	4,63	135,777	2466,012	2634,702	15,451	7,584	7,788
СО	0,016	2,967	66,258	1169,487	1219,615	2,885	0,920	1,029
СОш	0,003	0,619	13,816	243,855	254,307	0,602	0,040	0,045
Мин	0,02	2	3,19	106,17	174,25	11,8	4,665	5,160
Мед	0,06	4	131,76	2488,7	2600,32	14,88	7,820	7,863
Макс	0,08	12	243,92	5441,46	5827,11	22,21	8,602	10,642
КВ%	27,2	64,1	48,8	47,4	46,3	18,7	12,137	13,211
СГ	0,057	3,972	101,181	1965,953	2166,653	15,221	7,516	7,717
ДИ 95% ниже СГ	0,03	1,31	10,3	291,45	390,11	10,64	-	-
ДИ 95% выше СГ	0,12	12,04	993,98	13261,35	12033,47	21,78	-	-

Примечания: ** – Венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия (R); Ln – натуральный логарифм.

Обсуждение

Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных методическими указаниями «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» [5] и Руководством по экспертизе лекарственных средств [10], что является доказательством биоэквивалентности исследуемых препаратов Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата сравнения Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) (R).

Анализ показателей безопасности после приема исследуемого препарата и препарата сравнения не выявил клинически значимых отклонений в жизненно важных показателях добровольцев, завершивших участие в исследовании согласно протоколу. Одно нежелательное явление, приведшее к исключению добровольца из данного исследования, легкой степени, имеющее причинно-следственную связь «вероятная», возникшее через 33 минуты после приема исследуемого препарата, разрешившееся без последствий, может быть объяснено фармакодинамическим эффектом последнего.

Согласно Методическим указаниям «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» [5] общая продолжительность наблюдения за концентрацией препарата при однократном приеме должна быть не менее чем в 4 раза больше его периода полувыведения. $T_{1/2}$ венлафаксина составляет 5 часов, таким образом, продолжительность наблюдения за его концентрацией в плазме крови должна составлять не менее 20 часов. $T_{1/2}$ активного метаболита О-дезметилвенлафаксина составляет 10–14 часов, соответственно заборы проб крови были увеличены до 48 часов. Продолжительность отмывочного периода также была рассчитана на

основании данных о периоде полувыведения венлафаксина. Согласно Методическим указаниям, отмывочный период должен составлять не менее $6 T_{1/2}$. Для венлафаксина это 30 часов, а для активного метаболита 84 часа. С учетом вышеуказанных параметров всасывания и выведения венлафаксина и его активного метаболита О-дезметилвенлафаксина можно судить о том, что предлагаемый график забора крови обеспечил достаточное количество заборов крови для проведения достоверной оценки максимальной концентрации действующего вещества в крови. Также график заборов крови полностью охватывает профиль «концентрация в плазме – время», что обеспечивает надежную оценку длительности действия препарата (рис. 2 и 3).

Появление дженериков – неминуемый этап существования лекарственного средства. Из экономических соображений замена оригинальных препаратов на дженерики достаточно распространена и нередко даже приветствуется [15, 29]. Такая практика основана на принципе биоэквивалентности, которая рассматривается равнозначной терапевтической эквивалентности. По стандартам ВОЗ отношения средних значений площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC; общая экспозиция препарата) и пиков концентрации в плазме (C_{max}) у оригинального и воспроизведенного препаратов должны находиться в диапазоне от 0,8 до 1,25. Фактически действенная доза дженерика, принятая усредненным больным, может быть на 25% выше или на 20% ниже, чем эффективная дозировка оригинального средства. Разница становится весьма существенной, если препарат имеет узкий терапевтический индекс или есть необходимость тщательного подбора дозировки. Более высокая C_{max} может привести к усилению или

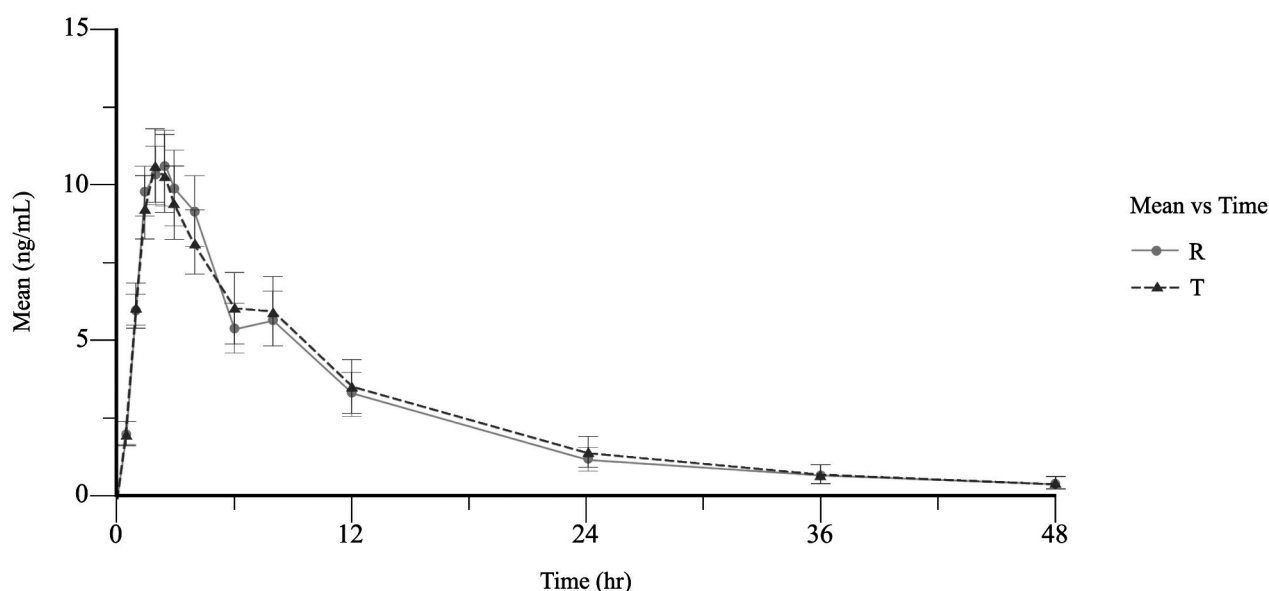


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые венлафаксина*

Примечания: * — после приема препаратов Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата сравнения Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) (R), по оси абсцисс представлено время в часах, по оси ординат концентрация в нг/мл.

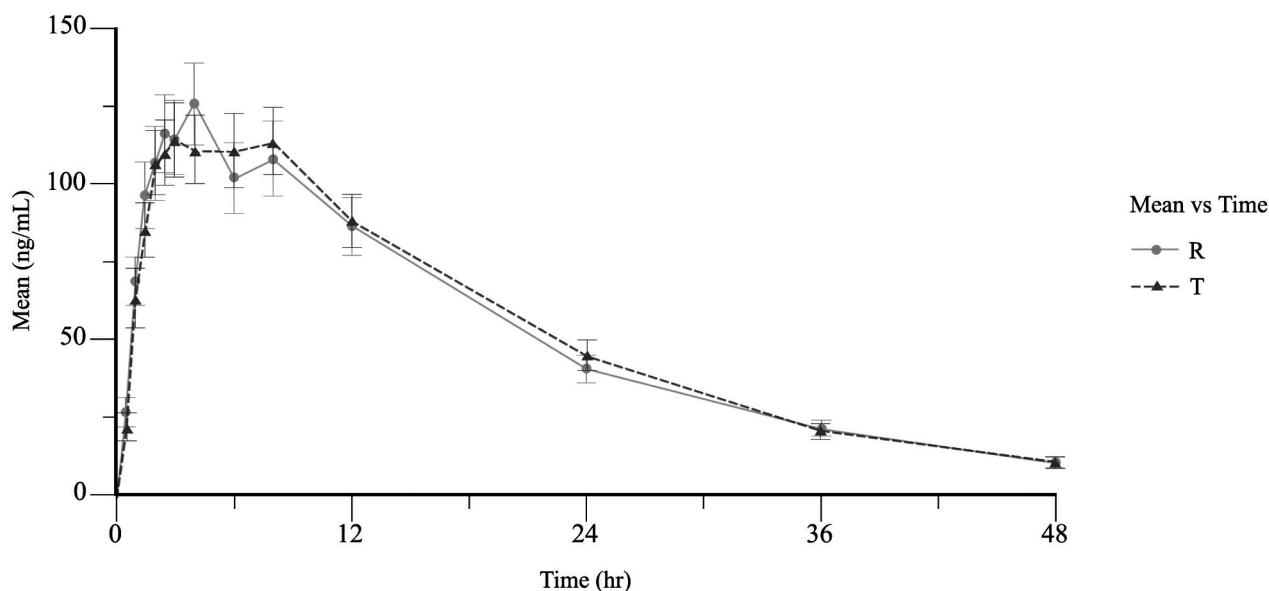


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические кривые О-дезметилвенлафаксина*

Примечания: * – после приема препаратов Венлафаксин Органика (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Органика», Россия) (Т) и препарата сравнения Велаксин (венлафаксин, 75 мг, таблетки, АО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), по оси абсцисс представлено время в часах, по оси ординат концентрация в нг/мл.

внезапному возникновению нежелательных явлений, тогда как снижение всасывания или минимальная концентрация препарата в плазме (C_{min}) могут уменьшать лечебный эффект или провоцировать рецидив. Также следует отметить, что исследования биоэквивалентности базируются на применении однократных доз у здоровой выборки, которая не является в полной мере репрезентативной.

В связи с этим для более полной оценки биоэквивалентности препарата желателен анализ не только данных о фармакокинетической эквивалентности, но и методически грамотно спланированных срав-

нительных клинических испытаний по изучению терапевтической эквивалентности [22].

В настоящем исследовании достоверно показана на высоком уровне сопоставимая биодоступность как венлафаксина, так и активного метаболита О-дезметилвенлафаксина при приеме однократной дозы 75 мг Венлафаксина Органика и препарата сравнения. Появление на рынке данного препарата увеличит возможности по эффективной фармакотерапии широкого спектра аффективных, тревожных и других расстройств, а также резистентных состояний в непростых экономических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2006. № 2. С. 33–38.
2. Вельтишев Д.Ю. Эффективность венлафаксина (велаксин) при лечении депрессии: результаты современных исследований // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Депрессия. 2013. Т. 13, № 11. С. 79–81.
3. Мазо Г.Э., Иванов М.В. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к лечению // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2007. Т. 1. С. 42–45.
4. Методические рекомендации. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «НПР лекарство». М., 2008.
5. Методические указания «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», 2008.
6. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
7. Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. N 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата».
8. Постановление Правительства РФ от 18 мая 2011 г. № 393 «О внесении изменений в типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата».
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 августа 2010 года N 774н «О Совете по этике».
10. Руководство по экспертизе лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ, том 1, 2013.
11. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
12. Ястребов Д.В. Терапевтически резистентные депрессии в клинике пограничной психиатрии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 11. № 4. С. 47–50.
13. Anderson I.M. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability // Depr. Anxiety. 1998. Vol. 7, Suppl 1. P. 11–17.
14. Benkert O., Gründer G., Wetzel H., Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia // J. Psychiatr. Res. 1996. Vol. 30, N 6. P. 441–451.
15. Carbon M., Correll C.U. Rational use of generic psychotropic drugs // CNS Drugs. 2013. Vol. 27. N 5. P. 353–365.
16. Charlier C., Pinto E., Ansseau M., Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients // J. Psychopharmacol. 2002. Vol. 16, N 4. P. 369–372.
17. Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pailles J. A double blind comparison of fluoxetine in patients hospitalised for major depression // Int. Clin. Psychopharmacol. 2000. Vol. 9. P. 139–143.
18. EMEA Guideline on the Bioanalytical Method Validation, 2011.
19. EMEA Guideline on the Investigation of Bioequivalence, London, 2010.
20. Entsuah A.R., Rudolph R.L., Hackett D., Miska S. Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a

- pooled analysis of relapse rates //Int. Clin. Psychopharmacol. 1996. Vol. 11, N 2. P. 137–145.
21. Entsuah R., Gao B. Global Benefit-risk Evaluation of Antidepressant Action: Comparison of Pooled Data for Venlafaxine, SSRIs, and Placebo //CNS Spectr. 2002. Vol. 7, N 12. P. 882–888.
 22. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. US Department of Health and Human Services, US FDA, Center of Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, US FDA, USA, 2001.
 23. Kienke A.S., Rosenbaum J.F. Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression //Depr. Anxiety. 2000. Vol. 12, Suppl. 1. P. 50–54.
 24. Lecable P., Letzelter J.-M., Lichtblau E. et al. An open label study of the clinical acceptability of venlafaxine for depression //Primary Care Psychiatry. 1995. Vol. 1. P. 119–126.
 25. Lecrubier Y., Bourin M., Moon C.A., Schifano F., Blanchard C., Danjou P., Hackett D. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice //Acta Psychiatr. Scand. 1997. Vol. 95, N 6. P. 485–493.
 26. Mendels J., Johnston R., Mattes J., Riesenberger R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study //Psychopharmacol. Bull. 1993. Vol. 29, N 2. P. 169–174.
 27. Montgomery S.A., Entsuah R., Hackett D., Kunz N.R., Rudolph R.L. Venlafaxine 335 Study Group. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression //J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65, N 3. P. 328–336.
 28. Nierenberg A.A., Feighner J.P., Rudolph R., Cole J.O., Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression //J. Clin. Psychopharmacol. 1994. Vol. 14, N 6. P. 419–423.
 29. Nuss P., Taylor D., De Hert M., Hummer M. The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? //CNS Drugs. 2004. Vol. 18, N 12. P. 769–775.
 30. Preskorn S.H. Pharmacotherapeutic profile of venlafaxine //Eur. Psychiatry. 1997. Vol. 12, Suppl. 4. P. 285s–294s.
 31. Rudolph R.L., Fabre L.F., Feighner J.P., Rickels K., Entsuah R., Derivan A.T. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression //J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59, N 3. P. 116–122.
 32. Schweizer E., Weise C., Clary C., Fox I., Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression //J. Clin. Psychopharmacol. 1991. Vol. 11, N 4. P. 233–236.
 33. Shrivastava R.K., Cohn C., Crowder J., Davidson J., Dunner D., Feighner J., Kiev A., Patrick R. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression //J. Clin. Psychopharmacol. 1994. Vol. 14, N 5. P. 322–329.
 34. Silverstone P., Entsuah R., Hackett D. Two items on the HDPS are effective predictors of remission: comparison of SSRI with SNRI venlafaxine //Int. Clin. Psychopharmacol. 2002. Vol. 17. P. 273–280.
 35. Thase M.E., Friedman E.S., Howland R.H. Venlafaxine and treatment-resistant depression //Depr. Anxiety. 2000. Vol. 12, Suppl. 1. P. 55–62.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

И.О. Гладышев, Е.В. Бородулина, О.О. Папсуев

В статье представлены результаты открытого, сравнительного, рандомизированного, двухэтапного перекрестного исследования биоэквивалентности двух препаратов (Венлафаксин Органика и Велаксин) при приеме здоровыми добровольцами. Проведен анализ фармакокинетики действующего вещества – венлафаксина и активного метаболита О-дезметилвенлафаксина. Полученные достоверные интервалы

лежат в пределах, указывающих на сопоставимую биодоступность как венлафаксина, так и активного метаболита О-дезметилвенлафаксина при приеме исследуемого препарата и препарата сравнения.

Ключевые слова: венлафаксин, венлафаксин органика, биоэквивалентность, биодоступность, дженерик, СИОЗСН, психофармакотерапия, аффективные расстройства.

SELECTIVE SEROTONIN-NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITOR VENLAFAXINE ORGANICA: BIOEQUIVALENCE STUDY RESULTS

I.O. Gladyshev, E.V. Borodulina, O.O. Papsuev

This paper represents the results of the unblinded, reference-controlled, randomized, two-stage crossover study of two medications (Venlafaxine Organica and Velaxin) administered to healthy volunteers. Obtained confidence intervals fall within the range that points to consistent

bioavailability of both venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine compared to standard medication.

Key words: venlafaxine, venlafaxine organica, bioequivalence, bioavailability, generic, ssri, pharmacotherapy, affective disorders.

Гладышев Игорь Олегович – младший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: nauka.reab@gmail.com

Бородулина Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом персонализированной медицины, заведующий отделением терапевтического лекарственного мониторинга, руководитель центра клинических исследований ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга»; e-mail: elena.borodulina@pharmso.ru

Папсуев Олег Олегович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: oleg.papsouev@gmail.com

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ. В ЧЕМ СООТВЕТСТВИЯ?

М.Ю. Дробижев*, А.А. Овчинников**, С.В. Кикта***

* НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,

** кафедра психиатрии и наркологии ФПК и ППВ НГМА,

*** ФГБУ «Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ»

Терапевтические (в отношении депрессий, тревожных, обсессивно-компульсивных расстройств, хронической боли) и побочные эффекты антидепрессантов, использующихся как в нашей стране, так и за рубежом, связаны с их способностью влиять на активность разных нейронов: серотониновых (СЕН), норадреналиновых (НАН), дофаминовых (ДАН), гистаминовых (ГИН), ацетилхолиновых (АЦН), мелатониновых (МЕН) (табл. 1 и 2).

Причем эти «способности» распределены неравномерно. Чаще всего они повышают активность СЕН¹. Этим механизмом действия обладают трициклические антидепрессанты (ТцА), серотонинмодулирующий (СмА) тразодон, четырехциклический (ЧцА) – миансерин, селективные ингибиторы

¹ Иногда тот же самый процесс обозначают как повышение серотонинергической нейротрансмиссии.

Таблица 1

Влияние антидепрессантов на активность нейронов, обеспечивающее терапевтические эффекты*

Препараты (их группы)	Годы появления	Влияние на активность							
		СЕН↑	НАН↑	ДАН↑	ГИН↑	АЦН↑	ГИН↓	АЦН↓	МЕН↑
амитриптилин (ТцА)	1950-е								
имипрамин (ТцА)	1950-е								
кломипрамин (ТцА)	1950-е								
тразодон (СмА)	1960-е								
мапротилин (ЧцА)	1960-е								
миансерин (ЧцА)	1960-е								
сертралин (СИОЗС)	1980-е								
пароксетин (СИОЗС)	1980-е								
циталопрам (СИОЗС)	1980-е								
эсциталопрам (СИОЗС)	1980-е								
флуоксетин (СИОЗС)	1980-е								
флувоксамин (СИОЗС)	1980-е								
венлафаксин (СИОЗСН)	1990-е								
венлафаксин (СИОЗСН)**	1990-е								
дулоксетин (СИОЗСН)	1990-е								
милнаципран (СИОЗСН)	1990-е								
миртазапин (НаССА)	1990-е								
агомелатин (МЭА)	2000-е								
вортиоксетин (ММА)	2010-е								

Примечания: * – [4, 11, 12, 23]; более интенсивным цветом показаны основные механизмы действия, ** – высокие дозы.

Влияние антидепрессантов на активность нейронов, создающее побочные эффекты*

Активность нейронов	Основные проявления	
	«психические»	«соматические»
СЕН↑	Беспокойство, тревога, паника, нарушение сна	Головные боли, сексуальная дисфункция, тошнота, диарея, снижение аппетита, потеря веса
ДАН↑	Беспокойство, неусидчивость, нарушение сна	Тошнота, рвота, снижение артериального давления
НАН↑	Беспокойство, неусидчивость, нарушение сна	Тремор, сухость во рту, тахикардия, повышение артериального давления
ГИН↓	Сонливость, снижение уровня бодрствования	Повышение аппетита и прибавка веса
АЦН↓	Ухудшение памяти и внимания	Сухость во рту, нарушение аккомодации и мочеиспускания, запоры, повышение внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме, нарушения ритма сердца

Примечания: * – [11, 23].

обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренэргический и селективный серотониновый (НаССА) мirtазапин, а также мультимодальный (МмА) – вортиоксетин. Реже эти препараты повышают активность НАН. Таким механизмом действия обладают ТцА, ЧцА (мапротилин), СИОЗСН, НаССА, мелатонинэргический антидепрессант (МэА) – агомелатин, а также МмА. Еще реже препараты повышают активность ДАН. Так действуют ТцА, СмА, некоторые СИОЗСН (венлафаксин в высоких дозах и милнаципран), МэА и МмА.

Далее по встречаемости следует способность антидепрессантов действовать на ГИН. Причем большинство из них снижают активность этих нейронов. Этот механизм действия характерен для ТцА, СмА, ЧцА и НаССА. И лишь один антидепрессант – вортиоксетин (МмА) повышает активность ГИН. Достаточно редко препараты влияют на АЦН. Причем в большинстве случаев они снижают активность этих нейронов. Так действуют ТцА, СмА и один из двух ЧцА – мапротилин. И только один вортиоксетин (МмА) повышает активность этих нейронов. Наконец, еще один препарат (МэА – агомелатин) влияет на МЕН супрахиазмального ядра, усиливая их функции.

Выраженная неравномерность распределения механизмов действия позволяет дифференцировать антидепрессанты на селективные и неселективные, влияющие на один вид нейронов или несколько, соответственно. Неселективные препараты преобладали в 50–60 годах прошлого века (табл. 1). Они были представлены ТцА, СмА и ЧцА, которые влияют на активность разных нейронов (СЕН, НАН, ДАН, МЕН, ГИН, АЦХ). Им на смену в 80-х пришли селективные антидепрессанты (СИОЗС), действующие только на СЕН. Но в последние десятилетия синтезируются новые неселективные препараты: СИОЗСН, НаССА, МэА, МмА. Они отличаются от «старых» неселективных тем, что за исключением

НаССА (мirtазапин) не снижают активности ГИН и АЦН. Более того, МмА (вортиоксетин), как о том уже упоминалось, способен активизировать эти нервные клетки.

Представленные данные в настоящее время считаются общепринятыми и отражены даже в инструкциях по использованию препаратов в медицинской практике [6, 10]. Иная ситуация сложилась вокруг представлений о связи между измененной активностью нейронов и симптомами психических расстройств. Это положение нередко отвергается [1] или, в лучшем случае, считается психопатологической или психофармакологической гипотезой, лишенной практического смысла [15]. Поэтому представляется целесообразным оценить насколько современные представления о патогенезе психических расстройств, которые являются показанием для назначения антидепрессантов, соответствуют их влиянию на активность нейронов. Можно ли с помощью таких представлений объяснить особенности распределения механизмов действия антидепрессантов. Например, почему они чаще всего влияют на активность СЕН и реже – НАН, ДАН, ГИН, АЦН, МЕН? Почему антидепрессанты могут только повышать активность СЕН, НАН, ДАН, МЕН? В то же время на ГИН и АЦН они действуют разнонаправленно? Почему на смену неселективным антидепрессантам пришли селективные? А затем вновь появляются новые неселективные препараты, которые отличаются от «старых»?

Переходя теперь к современным представлениям о патогенезе психических расстройств укажем, что депрессии возникают в связи с изменением активности, прежде всего, СЕН, НАН и ДАН [23] (табл. 3).

На клиническом уровне это проявляется различными симптомами, среди которых в настоящее время ключевыми (основными, главными) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) являются нарушения настроения [8], которые дифференцируются на три типа [4, 23].

Активность нейронов при депрессиях*

Активность нейронов	Основные симптомы	Традиционное название депрессии
ДАН↓ НАН↓	Ослабление положительных эмоций: подавленность, безрадостность, утрата интересов и желаний, безнадежность, неуверенность	Апатические, ангедонические
СЕН↓ НАН↓	Усиление отрицательных эмоций: тревога, беспокойство, нервозность, раздражение, недовольство, идеи самообвинения	Тревожные, дисфорические
СЕН↓ НАН↓ ДАН↓	Ослабление положительных и усиление отрицательных эмоций: тоска или сочетание подавленности и тревоги, безрадостности и беспокойства и т.д.	Тоскливые, тревожно-апатические, тревожно-ангедонические и т.д.
НАН↓	Трудности в концентрации внимания, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утрата энергии	Астенические, адинамические
ГИН↑ АЦН↑	Трудности с засыпанием, неглубокий сон, снижение его продолжительности	Маскированные (агрипнический эквивалент)
СЕН↓ НАН↓ МЕН↓	Изменения ритма сна-бодрствования (например, сонливость днем, бессонница ночью)	То же

Примечания: * – [4, 23].

Первый из них обусловлен снижением активности ДАН и НАН. Клинически этот тип проявляется ослаблением положительных эмоций. Характерны жалобы на подавленность, безрадостность, безнадежность, неуверенность, утрату интересов и способности испытывать удовольствие (апатические, ангедонические депрессии). Второй тип ассоциируется со снижением активности САН и НАН и сопровождается усилением отрицательных эмоций. При этом отмечаются «хандра», раздражение, недовольство, беспокойство, нервозность (тревожные, дисфорические депрессии). Наконец, третий тип связан со снижением активности СЕН, НАН, ДАН, что приводит к одновременному появлению в клиническом состоянии признаков ослабления положительных и усиления отрицательных эмоций. Например, подавленность, безрадостность могут сочетаться с беспокойством (например, тревожно-апатическая депрессия). Кроме того, характерна тоска, которая сочетает душевную тревогу и уныние (тоскливая депрессия).

В структуре депрессии отмечаются и другие симптомы, патогенез которых также определяется нарушением функций нейронов. В частности, со снижением активности НАН ассоциируются признаки депрессивного торможения [23]. Они характеризуются трудностями в концентрации внимания, замедлением информационных процессов, моторной заторможенностью, утратой энергии. Достаточно сложные нарушения наблюдаются при нарушениях сна, также характерных для депрессий. Так с повышением активности ГИН и АЦН ассоциируются трудности с засыпанием, неглубокий сон, снижение его продолжительности. Наконец, снижение активности СЕН и НАН ведет к нарушению норадреналин-зависимого синтеза мелатонина из серотонина [7]. В результате

падает тонус МЕН супрахиазмального ядра и появляется патологический ритм сон-бодрствование (или циркадианный ритм) [9].

Что же касается тревожных расстройств, представленных в МКБ-10 [8], то их патогенез определяется снижением активности одной или сразу двух тормозящих систем мозга, которые образуют СЕН и гамкергические нейроны (ГАН) (табл. 4).

При этом только со снижением активности СЕН связаны тревога и фобии, возникающие в различных ситуациях, а также стойкое избегающее поведение, характерные для агорафобии и социофобии. С аналогичным нарушением ассоциируются острый страх смерти, потери самоконтроля или сумасшествия (паническое расстройство) и беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения (генерализованное тревожное расстройство). Со снижением активности СЕН и/или ГАН связаны некоторые проявления генерализованного тревожного расстройства: моторное напряжение с суетливостью, головными болями напряжения, дрожью, невозможностью расслабиться; а также вегетативная гиперактивность (потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту). С аналогичным нарушением связаны различные приступы паники, характерные для тревожного расстройства.

В МКБ-10 существуют и другие психические и психосоматические расстройства, патогенез которых связан с изменением функций нейронов.

Так, со снижением активности СЕН, ГАН и повышением – ДАН сопряжены навязчивости (идеи, образы или влечения, действия и ритуалы) – обсессивно-компульсивное расстройство. Дефицит активности СЕН и НАН сопряжен с нарушением работы антиноцицептивных (обезболивающих) систем

Активность нейронов при тревожных расстройствах*

Активность нейронов	Симптомы	Их квалификация
СЕН↓	Тревога и фобии, связанные с широким кругом ситуаций, а также стойкое избегающее поведение	Агорафобия, социофобия
	Острый страх смерти, потери самоконтроля или сумасшествия	Паническое расстройство
	Беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения	Генерализованное тревожное расстройство
СЕН↓ или ГАН↓	Моторное напряжение с суетливостью, головными болями напряжения, дрожью, невозможностью расслабиться	Генерализованное тревожное расстройство
СЕН↓ или ГАН↓	Вегетативная гиперактивность: потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту	Генерализованное тревожное расстройство
СЕН↓ или ГАН↓	Приступы паники: 1) кардиальные с сердцебиением, болями в сердце, пульсацией сосудов, головокружением; 2) гипервентиляционные с учащенным дыханием, одышкой, чувством нехватки воздуха; 3) гастроинтестинальные атаки с дискомфортом в эпигастральной области, тошнотой, позывами на рвоту или дефекацию	Паническое расстройство

Примечания: * – [3].

Активность нейронов при других расстройствах*

Активность нейронов	Симптомы	Их квалификация
СЕН↓ ГАН↓ ДАН↑	Тягостные идеи, образы или влечения, которые в стереотипной форме вновь и вновь приходят на ум больному. Навязчивые действия или ритуалы, которые представляют собой повторяющиеся вновь и вновь стереотипные поступки, не доставляющие внутреннего удовольствия и не приводящие к выполнению полезных задач.	Обсессивно-компульсивное расстройство
СЕН↓ НАН↓	Постоянная, тяжелая и психически угнетающая боль, которая полностью не может быть объяснена физиологическим процессом или соматическим расстройством, появляющаяся в сочетании с эмоциональным конфликтом или психосоциальными проблемами, которые могут быть расценены в качестве главной причины	Устойчивое соматоформное болевое расстройство, (хроническая боль)
	Разлитая костно-мышечная боль с наличием специфических болезненных точек или точек повышенной чувствительности, определяемых при ощупывании	Фибромиалгия

Примечания: * – [23].

головного мозга. В результате формируются локализованная (постоянная, тяжелая) или разлитая костно-мышечная боль, которая диагностируется как устойчивое соматоформное болевое расстройство (хроническая боль) или фибромиалгия (соответственно).

Если теперь сопоставить данные табл. 1, 3–5, становится понятно, что механизмы действия антидепрессантов противодействуют изменениям функций нейронов, которые лежат в основе патогенеза перечисленных психических расстройств. Выявляются также очевидные корреляции между частотой механизмов действия (табл. 1) и встречаемостью нарушений активности нейронов (табл. 3–5). Выше уже упоминалось, что, чаще всего, антидепрессанты повышают активность СЕН. В то же время снижение их активности входит в патогенез всех (без исключения) перечисленных психических

расстройств. Существенно реже антидепрессанты влияют на НАН. Но и снижение активности этих нейронов свойственно более узкому кругу психических расстройств (некоторые типы нарушения настроения и психомоторная заторможенность при депрессиях, хроническая боль и фибромиалгия, патология циркадианных ритмов). Еще реже антидепрессанты влияют на ДАН. Впрочем, снижение активности этих нейронов встречается лишь при двух типах нарушений настроения у больных депрессиями.

Далее по частоте следуют механизмы действия антидепрессантов, направленные на снижение активности ГИН и АЦН. Но и повышение активности этих нейронов свойственно только нарушениям сна в структуре депрессий. И лишь один антидепрессант (агомелатин) влияет на МЕН. В то же время снижение активности этих нейронов наблюдается

только при одном из клинических проявлений нарушений сна (изменение ритма сон-бодрствование).

Сопоставление данных о патогенезе психических расстройств и механизмах действия антидепрессантов (табл. 1, 3–5) делает очевидным тот факт, что первые неселективные препараты (ТцА, СМА, ЧцА) были предназначены, прежде всего, для эффективного лечения больных в условиях стационара. В частности, ТцА и СМА за счет влияния на СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН обладают способностью терапевтического воздействия на все перечисленные выше психические расстройства². К сожалению, одновременно возникают многочисленные побочные эффекты (табл. 2). Причем многие из них (особенно, связанные со снижением активности ГИН и АЦН) могут самым серьезным образом затруднить лечение больных в амбулаторных условиях. Как бы то ни было ТцА, СМА, ЧцА все реже используются в клинической практике. Например, в десятку самых «назначаемых» антидепрессантов в США входит лишь один неселективный антидепрессант – тразодон (СМА) [16]. Да и в нашей стране в аналогичной десятке есть только два таких препарата (ТцА: амитриптилин и кломипрамин) [20]. Представленные обстоятельства, по всей видимости, предопределили интерес к уменьшению числа нейронов, на которые влияют антидепрессанты. Причем эта тенденция характерна уже для ЧцА, которые обладают меньшим набором механизмов действия в сравнении с ТцА и СМА (табл. 1).

В дальнейшем создаются селективные антидепрессанты – СИОЗС, которые активизируют только СЕН (табл. 1). Причем этот выбор вполне понятен с позиций представленных данных о патогенезе психических расстройств. Все они в той или иной степени связаны со снижением активности СЕН (табл. 3–5). В результате антидепрессанты, действующие на эти нейроны, сохраняют определенный уровень эффективности. При этом они будут переноситься заведомо лучше, нежели неселективные препараты. Вот почему СИОЗС и сейчас представляют собой самую многочисленную и «успешную» группу антидепрессантов. По пять этих препаратов входят в десятку самых назначаемых в США (циталопрам, сертралин, флуоксетин, эсциталопрам, пароксетин) и в нашей стране (пароксетин, флувоксамин, эсциталопрам, сертралин, флуоксетин) [16, 20]. В то же время в публикациях широко представлено мнение о том, что СИОЗС недостает терапевтической эффективности при депрессиях или хронических болях [2, 22]. И это мнение вполне понятно, если принять во внимание современные представления о том, что при этих расстройствах изменяется активность не только СЕН (табл. 3–5).

² Следует, однако, иметь в виду, что не у всех у них есть соответствующие утвержденные показания.

Соответственно, вполне закономерно появляются новые неселективные антидепрессанты (СИОЗСН, НаССА) (табл. 1). У большинства из них (за исключением милнаципрана) основной механизм действия направлен на активизацию СЕН и НАН. Если принять во внимание представленные данные о патогенезе психических расстройств (табл. 3–5), то это существенно повышает эффективность применения антидепрессантов при лечении депрессий и хронической боли. Более того, у некоторых из этих препаратов, по-видимому, есть вторичное фармакологическое свойство: способствовать активизации ДАН (венлафаксин в высоких дозах, милнаципран) (табл. 1). В результате терапевтические возможности венлафаксина при депрессиях выглядят еще более предпочтительными.

Очевидно также, что новые неселективные антидепрессанты синтезируются с учетом повышенных требований к переносимости для возможно более широкого использования в амбулаторной практике. В частности, все они (за единственным исключением – НаССА – мirtазапин) не снижают активности ГИН и АЦН (табл. 1). В результате СИОЗСН, НаССА все чаще используются в клинической практике. Так, в десятку самых «назначаемых» антидепрессантов в США входят дулоксетин и венлафаксин, а также его метаболит дезвенлафаксин [16]. Причем первый и последний препараты вообще применяются чаще других. К сожалению, в нашей стране новые неселективные антидепрессанты все еще за пределами десятки самых «назначаемых» [20].

С определенной долей условности³ к новым неселективным антидепрессантам может быть отнесен и вортиоксетин, сравнительно недавно появившийся как в нашей стране, так и за рубежом. Действительно этот препарат, названный мультимодальным (ММА), обладает способностью повышать активность СЕН, НАН и ДАН, но не снижает эффективность работы ГИН и АЦН (табл. 1). Как бы то ни было, следствием влияния вортиоксетина на СЕН, НАН и ДАН является доказанная возможность его эффективного использования для лечения депрессий с любыми представленными выше типами нарушений настроения. Во всяком случае, этот антидепрессант в разных суточных дозах (5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг) изучался в 12 краткосрочных (6-, 8- и 12-недельных) и 1 долгосрочном исследовании, которые относились к рандомизированным, контролируемым, использующим двойной-слепой метод. Все эти работы включали больных с разными проявлениями большого депрессивного расстройства (американский аналог депрессивного эпизода в МКБ-10) [21]. И в 9 из 12 краткосрочных исследований вортиоксетин показал статистически значимое превосходство над плацебо. Что же касается долгосрочной работы, здесь также была показана высокая

³ Смотри ниже

эффективность препарата. Так, частота рецидива депрессии на фоне длительного применения вортиоксетина была в два раза ниже, чем на фоне приема плацебо (13%vs26%) [14]. Наконец, эффективность антидепрессанта была продемонстрирована у пациентов с тревожными депрессиями [13].

Способность вортиоксетина повышать активность СЕН и НАН открывает перед препаратом перспективы его использования (конечно в случае утверждения показаний) при тревожных расстройствах, обсессиях и компульсиях, а также хронической боли (табл. 4, 5). Причем в клинических исследованиях этот антидепрессант уже продемонстрировал свою эффективность при генерализованном тревожном расстройстве. В частности, мета-анализ четырех краткосрочных исследований показал значимое превосходство вортиоксетина над плацебо, особенно у пациентов с тяжелой формой этого расстройства [19].

Вместе с тем, вортиоксетин отличается как от новых неселективных антидепрессантов, так и от любых других, своей способностью увеличивать активность ГИН и АЦН [12]. В результате антидепрессант не ухудшает внимание и память (как ТцА, СМА, ЧцА), не является нейтральным по отношению к этим функциям (как СИОЗС, СИОЗСН, НаССА), но обладает самостоятельным прокогнитивным действием [12]. Он обусловлен тем, что активизация ГИН и АЦН приводит к развитию эффектов, обратных тем, которые наблюдаются при снижении функций этих нейронов (сонливость, падение уровня бодрствования, ухудшение памяти и внимания) (табл. 2). Так вортиоксетин повышает уровень бодрствования, активного внимания и способен улучшать запоминание.

В частности эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных симптомов у больных депрессиями оценивалась в двух исследованиях – у взрослых (средний возраст менее 65 лет) [18] и у пожилых (средний возраст – 70,6 лет) [17]. При этом антидепрессант продемонстрировал превосходство над плацебо в тестах, характеризующих как показатели памяти, так и исполнительные функции (скорость обработки информации и концентрацию внимания) [21]. Причем в последнем случае вортиоксетин действовал значительно лучше, чем препарат сравнения – дулоксетин, чья эффективность оказалась на уровне плацебо. Важным результатом проведенных исследований является подтверждение самостоятельного характера прокогнитивного эффекта. Оказалось, что он не связан с антидепрессивными свойствами вортиоксетина [16]. В частности, улучшение когнитивных показателей было в равной степени характерно и для пациентов, у которых симптомы депрессии не редуцировались [18].

Очевидно, что способность к активизации ГИН и АЦН явно улучшает переносимость препарата у работающих и/или учащихся пациентов, а также пожилых больных. Вполне возможно, что включение

рассматриваемых механизмов в спектр фармакологических свойств антидепрессантов отражает начало нового – четвертого – этапа их эволюции. При этом будут пытаться синтезировать препараты, сочетающие эффективность с переносимостью в условиях складывающегося информационного общества, в котором большинство работающих занято производством, хранением, переработкой и реализацией информации. Кроме того, новые антидепрессанты должны соответствовать и современным демографическим тенденциям, связанным с со старением населения, а также увеличением доли лиц старше 65 лет среди обращающихся за медицинской помощью [5].

Подводя теперь итог проведенному анализу, следует указать, что современные представления о нейрональных аспектах патогенеза психических расстройств хорошо соотносятся с данными о механизмах действия антидепрессантов. Во всяком случае, с помощью этих представлений легко понять, почему одни фармакологические свойства у этих препаратов встречаются реже, а другие чаще. Кроме того, появляется возможность рационального подхода к классификации этапов эволюции антидепрессантов. Очевидно, что на каждом таком этапе доминировали препараты, механизм действия которых обеспечивал эффективность (неселективные препараты), переносимость (селективные препараты), эффективность и переносимость (новые неселективные препараты). Наконец, становится понятно, почему одни антидепрессанты используются все чаще и чаще, а другие все реже.

Таким образом, современные представления о патогенезе психических расстройств никак не отнесешь к гипотезам, лишенным практического смысла. Тем более, что представленные в настоящей статье данные легко могут использоваться в клинической практике для подбора антидепрессантов. Для этого необходимо лишь уточнить наличие определенных симптомов (или расстройств). Затем с помощью табл. 3–5 оценить участие в их патогенезе определенных нейронов и выбрать из табл. 1 антидепрессант, который будет лучше всего соответствовать клинической картине и условиям проведения лечения. Принципиально важно, что такой подход к выбору препаратов вполне пригоден и для новых лекарственных средств, которые сравнительно недавно появились в клинической практике.

Завершая статью, следует остановиться на ограничениях проведенного анализа. Так, в настоящей публикации не учитывали некоторые важные аспекты механизма действия антидепрессантов, связанные с их влиянием на ферменты, обеспечивающие обратный захват нейромедиаторов из межсинаптической щели обратно внутрь нейрона, или на рецепторы, осуществляющие «точную настройку» нервных клеток. Кроме того, с позиций представленных данных о патогенезе психических расстройств невозможно понять, почему некоторые

современные антидепрессанты не соответствуют вышеописанным признакам эффективности.

В частности, основной мелатониновый механизм агомелатина (МэА) направлен, прежде всего, на купирование нарушений циркадианных ритмов (табл. 1). Однако, это фармакологическое свойство антидепрессанта даже не «перекрывает» всех аспектов патогенеза расстройств сна, которые наблюдаются при депрессиях (табл. 3). Кроме того, нарушения циркадианных ритмов явно не относятся к основным симптомам депрессии, и даже не входят в критерии их диагностики. Что же касается умерен-

ного влияния на НАН и ДАН, то этого механизма действия может быть в лучшем случае достаточно для лечения депрессий, протекающих с одним из трех упоминавшихся выше типов нарушения настроения. Более того, агомелатин не влияет на СЕН, а, следовательно, с позиций представленных данных о патогенезе психических расстройств обладает очень узким спектром действия. В этой ситуации требуются дальнейшие исследования, направленные на выявление значимых соотношений между патогенезом психических расстройств и механизмами действия препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волев Б.А. К вопросу о классификации психических расстройств в кардиологии (дискуссионные аспекты статьи Дробижев М.Ю., Кикты С.В., Мачильской О.В. «Кардиопсихиатрия. Проблема перевода»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):81-83. DOI:10.15829/1728-8800-2017-2-81-83
2. Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):66–74.
3. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Патогенетическая фармакотерапия фобических тревожных расстройств и состояний, обусловленных стрессом. Профилактическая медицина. 2013;16(4): 34-39.
4. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Между депрессией и фибромиалгией: судьба антидепрессанта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(4): 114-120. DOI:10.17116/jnevro20161164114-120.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. Москва, 2005.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата бринтелликс <http://www.lundbeck.com/upload/ru/files/pdf/instructions/brin.pdf>.
7. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. <http://www.mif-ua.com/archive/article/12766>
8. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://znaniemed.ru/мкб/>
9. Полуэктов М.Г. Мелатонин и нарушения цикла «сон-бодрствование». <https://medi.ru/info/7052/>
10. Симбалта – официальная инструкция по применению. https://medi.ru/instrukciya/simbalta_4716/
11. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Под ред. В.Н. Краснова, 2008.
12. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия 2016;26(4): 84-96.
13. Baldwin D.S., Florea I., Jacobsen P.L., Zhong W., Nomikos G.G. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. J Affect Disord. 2016 Dec;206:140-150. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015.
14. 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;26(11):1408–1416. doi: 10.1177/0269881112441866.
15. Greenslit N.P., Kaptchuk T.J. Antidepressants and advertising: psychopharmaceuticals in crisis. Yale J Biol Med. 2012 Mar;85(1):153-8.
16. Hrenchir T. 10 Most-Prescribed Antidepressant Medications. <http://www.newsmax.com/Health/Health-Wire/most-prescribed-antidepressant-medications/2015/09/02/id/673123/>
17. 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;27(4):215–223. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
18. 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;17(10):1557–1567. doi:10.1017/S1461145714000546.
19. 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 May;64:88-98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017.
20. PrIndex: Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами. http://healthcare.ipsos-comcon.ru/specialisations/syndicated_studies/prindex
21. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. Pharmacol Ther. 2015;145:43–57. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001.
22. Sharma H., Santra S., Dutta A. Triple reuptake inhibitors as potential next-generation antidepressants: a new hope? Future Med. Chem. 2015;7(17):2385-406. doi: 10.4155/fmc.15.134.
23. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3 nd ed. Cambridge University Press, 2008. – 1117 P.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ. В ЧЕМ СООТВЕТСТВИЯ?

М.Ю. Дробижев, А.А. Овчинников, С.В. Кикта

Связь активности нейронов (серотониновых – СЕН, норадреналиновых – НАН, дофаминовых – ДАН, гистаминовых – ГИН, ацетилхолиновых – АЦН и мелатониновых – МЕН) и симптомов психических расстройств нередко отрицается или считается недоказанной гипотезой. Сравнивали данные об активности СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН и МЕН при разных психических расстройствах с влиянием антидепрессантов на нейроны. Показано, что антидепрессанты противодействуют изменению активности СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН и МЕН. Чем чаще меняется активность нейронов при психических расстройствах, тем чаще на эти нейроны действуют антидепрессанты (СЕН>НАН>ДАН>ГИН>АЦН>МЕН). Первые антидепрессанты действовали на СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН (неселективные) и были эффективны при разных психических расстрой-

ствах (депрессии, тревога, фобии, обсессии, компульсии, хронические боли). Однако такой механизм действия сопряжен с побочными эффектами. Затем появляются селективные антидепрессанты, действующие преимущественно на СЕН. Они стали менее эффективными, но более переносимыми. Современные неселективные антидепрессанты – это попытка совместить эффективность при разных расстройствах с переносимостью. Одним из таких препаратов является вортиоксетин, повышающий активность СЕН, НАН, ДАН, ГИН, АЦН. Представленные данные могут использоваться для подбора антидепрессантов у больных психическими расстройствами.

Ключевые слова: психические расстройства, нейроны, антидепрессанты, эффективность, переносимость.

MECHANISMS OF ACTIONS OF ANTIDEPRESSANTS AND PATHOGENESIS OF PSYCHIATRIC DISORDERS. WHAT IS CONFORMITIES?

M.Yu. Drobizhev, A.A. Ovchinnikov, S.V. Kikta

The association of the activity of neurons (serotonin – CEN, noradrenaline – NAN, dopamine – DAN, histamine – GIN, acetylcholine – ACN and melatonin – MEN) and symptoms of mental disorders is often denied or considered unproven hypothesis. Data on the activity of CEN, NAN, DAN, GIN, ACN, and MEN were compared for various mental disorders with the effect of antidepressants on neurons. It is shown that antidepressants counteract the changes in the activity of CEN, NAN, DAN, GIN, ACN, and MEN. The more often the activity of neurons changes with mental disorders, the more often antidepressants act on these neurons (CEN>NAN>DAN>GIN>ACN>MEN). The first antidepressants acted on CEN, NAN, DAN, GIN, ACN (non-selective)

and were effective in various mental disorders (depression, anxiety, phobias, obsessions, compulsions, chronic pains). However, this mechanism of action is associated with side effects. Then there are selective antidepressants, acting mainly on the CEN. They have become less effective, but more tolerable. Modern non-selective antidepressants are an attempt to combine efficacy in various mental disorders with tolerability. One of these drugs is vortioxetine, which increases the activity of CEN, NAN, DAN, GIN, ACN. Presented data can be used to select antidepressants in patients with mental disorders.

Keywords: mental disorders, neurons, antidepressants, efficacy, tolerability.

Дробизhev Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; e-mail: dmyu2001@mail.ru

Овчинников Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Новосибирского государственного медицинского университета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; e-mail: anat1958@mail.ru

Кикта Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением по оказанию психоневрологической и наркологической помощи ФГБУ «Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ»; e-mail: kikta@pudp.ru

СЕКСУАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРОЕКТЕ МКБ-11: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г.Е. Введенский, С.Н. Матевосян

Москва

Основные подходы проекта МКБ-11 к классификации сексуальных расстройств были изложены в статье группы авторов в журнале «Всемирная психиатрия» («World Psychiatry», т. 15, выпуск 3). Предлагается создание отдельного класса «Состояния, связанные с сексуальным здоровьем» с выводом его из класса психических и поведенческих расстройств. Следует отметить, что в находящемся в настоящее время на рассмотрении в Минздраве России проекте порядка оказания сексологической помощи населению также предполагается отнесение рубрик F52, F64, F65 и F66 к компетенции сексолога, что, однако, не исключает его взаимодействия с психиатром в оказании медицинской помощи таким лицам. Однако рассматриваемая статья содержит ряд положений, которые представляются по меньшей мере спорными. Первое из таких утверждений относится к формулировке «удовлетворительной сексуальной активности», которой предлагается считать ту, которая «в буквальном смысле удовлетворяет данного конкретного человека, то есть индивид способен участвовать в половой жизни настолько, насколько он этого желает. Если индивид удовлетворен своей сексуальной деятельностью, то сексуальная дисфункция сразу исключается, даже если его сексуальная активность отличается от таковой у других людей, культур или субкультур». Абсолютизация субъективного критерия оставляет в рамках нормы различные состояния, например, повышенное половое влечение (F52.7 по МКБ-10), которое предлагается вообще исключить из классификации, а также, например, состояния асексуальности при эндогенном процессе. Мало обоснованным представляется отнесение вагинизма, особенно неорганического, к классу «Заболевания мочеполовой системы».

Однако более существенные изменения претерпевает рубрика F64 «Расстройства половой идентификации», ее также предлагается исключить из класса психических и поведенческих расстройств. Обосновывается это тем, что «есть существенные доказательства того, что в настоящее время стигматизация транссексуалов, как людей с психическими расстройствами, способствовала развитию вдвойне

обременительной ситуации для этой группы населения, что вызывает законные вопросы о том, насколько концепция идентификации транссексуализма как психического расстройства поддерживает конституционную цель ВОЗ – достижения всеми людьми максимально возможного уровня здоровья. Стигмы, связанные с отождествлением статуса транссексуалов и психического расстройства, по-видимому, способствовали формированию неурегулированного правового статуса, нарушению прав человека, а также препятствовали надлежащему медицинскому обслуживанию этой группы населения». Не дискутируя по поводу исключения транссексуализма из психических расстройств, заметим, что сведение «половой дисфории» к расстройствам сексуального здоровья весьма спорно, однако главное в том, что в качестве аргументов приводятся социальные последствия патологии, которые вообще-то применимы к любым психическим расстройствам. Вместо того, чтобы надлежащим образом организовать правовую и медицинскую помощь таким больным, вопрос решается кардинально – путем исключения нозологической единицы из классификации. Если быть последовательным, то тогда надо все психические расстройства вследствие имеющейся стигматизации объявить вариантами нормы или закодировать не как психические нарушения, а что-либо еще.

В статье указывается, что «ограничение доступа к точной информации и необходимым услугам может привести к ряду негативных поведенческих и психических проявлений среди трансгендерных людей, включая повышение риска ВИЧ-ассоциированного поведения, тревожности, депрессии, наркотической зависимости и суицида», однако это утверждение сомнительно. К. Zucker и соавт. [3] отмечают, что распространенная точка зрения на то, что предубеждения и дискриминация являются основной причиной психических расстройств у лиц с половой дисфорией, остается недоказанной, неясно, что первично: либо предубеждения и дискриминация ведут к более значительной вероятности развития психических нарушений, либо психические нару-

шения ведут к большей вероятности переживания или восприятия предубеждений и дискриминации.

Ранее [2] указывалось, что обращает на себя внимание удивительное отсутствие больных шизофренией и шизотипическим расстройством среди лиц с половой дисфорией по результатам зарубежных исследователей. По данным российских авторов [1] доля таких лиц составляет около 32%. Среди возможных причин такого расхождения может быть имплицитная установка специалистов по психическому здоровью на работу с жалобами пациентов и недостаточное внимание к особенностям их невербального и вербального поведения, что препятствует диагностике данных расстройств. В ситуации, когда половая дисфория («половое несоответствие» в проекте МКБ-11) вообще выносится за пределы психических расстройств, вопрос о ее коморбидности с другими психическими нарушениями вообще затушевывается. В этом случае также, на наш взгляд, проявляется тенденция к психиатрической диагностике, основанной на жалобах пациента и социальных последствиях болезни с игнорированием клинической реальности. Такая тенденция подтверждается и исключением из рубрики F64 «Трансвестизма двойной роли» «ввиду отсутствия значимости для общественного здоровья и клинической практики», несмотря на реальное существование такого феномена.

В качестве другого столь же сомнительного аргумента в пользу роли «ограничения доступа к точной информации и необходимым услугам» в состоянии здоровья трансгендерных лиц», трактуется тот факт, что они «самостоятельно прибегают к гормонотерапии, используя для этого сомнительные препараты, приобретенные в запрещенных магазинах или заказанные он-лайн, без контроля со стороны врачей, что ведет за собой потенциальную угрозу здоровью». Здесь неявно подразумевается полное согласие врача с пациентом, принимающим гормональные препараты, что во многих случаях совсем не очевидно.

Замена термина «половая дисфория» (DSM-5) на «гендерное несоответствие» сопровождается отказом в использовании терминов «противоположный пол» и «анатомический пол» в пользу «более современных», таких как «ассоциируемый пол» и «приписанный при рождении пол». Если последний термин носит чисто правовой характер и вряд ли уместен в классификации болезней, то на первом понятии следует остановиться особо. Он используется в критерии г) «сильное желание быть человеком ассоциируемого пола (испытывать к себе отношение окружающих людей как к человеку ассоциируемого пола)» причем подразумевается, что эта ассоциация не обязательно с «противоположным» полом. В научной литературе не удалось найти публикаций, посвященных этой проблеме, однако из появляющихся в СМИ сообщений видно, что в ряде случаев пациенты не ассоциируют себя ни с женским, ни с

мужским полом, заявляют о том, что причисляют себя к «третьему полу» и даже через суд решают, к примеру, вопрос, чтобы к нему обращались как к «ним» (во множественном числе). В качестве вероятного предположения напрашивается гипотеза, что подобный феномен является психопатологическим, но не критическое отношение к нему со стороны врачей переводит его в разряд вариантов нормы.

Продолжительность критериев «полового несоответствия» предлагается сократить с двух лет до нескольких месяцев, однако практика работы с такими пациентами показывает, что в ряде случаев, когда обострение симптомов половой дисфории связано с колебаниями аффекта длительностью до полугода (обычно при коморбидности с эндогенным процессом или биполярным расстройством) такой срок представляется недостаточным.

Особого внимания заслуживают предлагаемые изменения в рубрике F65 «Расстройства сексуального предпочтения» (предлагается переименовать в «Расстройства парафилий», оставить в разделе «Психических и поведенческих расстройств» и не переносить в раздел «Состояний, связанных с сексуальным здоровьем» по «правовым соображениям»). Отмечается, что «с точки зрения ВОЗ, существуют принципиальные отличия между состояниями, относящимися к общественному здоровью и нуждающимся в коррекции со стороны органов здравоохранения, и состояниями, носящими характер особенностей поведения отдельно взятого индивида, не влияющими на общественное здоровье и не требующими вмешательства со стороны органов здравоохранения», а «диагностические критерии, представленные в МКБ-10 для классификации Расстройств сексуального предпочтения, зачастую просто описывают модели сексуального поведения». Приводится пример подрубрики F65.1 «Фетишистский трансвестизм», который характеризуется «надеванием одежды, принадлежащей противоположному полу, с целью достижения сексуального возбуждения», не включая при этом признаки дистресса или дисфункции, не влияя на общественное здоровье и не представляя клиническую значимость поведения личности, что, по мнению авторов, противоречит положению МКБ-10 о том, что «социальная девиантность или самостоятельный конфликт, не влекущий за собой дисфункцию личности, не может быть причислен к психическим расстройствам». В соответствии с этим принципом, специфические способы достижения сексуального возбуждения, всего лишь являющиеся необычными, но не вызывающие дистресса, дисфункции или вреда здоровью окружающих и самому себе, не являются психическими заболеваниями. Основными диагностическими критериями «парафилических расстройств» в МКБ-11 являются: «а) длительный, стойкий и интенсивный характер испытываемых чувств сексуального характера, проявляющихся сексуальными фанта-

зиями, возбуждением и особенностями поведения, распространяющихся на других лиц, чей возраст или статус не позволяет им дать согласие на действия сексуального характера (напр., дети препубертатного возраста, животные, люди, являющиеся объектом наблюдения из окна); б) наличие дистресса, явившегося следствием таких чувств, мыслей, фантазий, которые испытывает данное лицо». Основываясь на вышеперечисленных принципах, Рабочая группа предложила исключить из этой классификации три группы расстройств, представленных в МКБ-10: F65.0 «Фетишизм», F65.1 «Фетишистский трансвестизм», F65.2 «Садомазохизм». На замену последнему предлагается ввести понятие «Садизм принудительного характера». Новое название данного расстройства было предложено взамен садомазохизма, так как последнее не влечет за собой потенциального риска и вреда для окружающих. Вводится категория, называемая «Другие парафилические расстройства», включающие «особенности поведения отдельно взятой личности или затрагивающие посторонних действия, которые могут повлечь урон или смерть (например, асфиксифилия, или достижение сексуального возбуждения путем ограничения дыхания). Необходимым дополнением к данным диагностическим критериям является то, что постановка такого диагноза основывается на испытываемом личностью дистрессе, что не должно отдалить его от окружающих (партнера, семьи, общества). Предлагается также введение рубрики «Другие парафилические расстройства, затрагивающие конкретно взятую личность и не вовлекающие посторонних», которая может быть использована, когда влечение не распространяется на посторонних лиц, но связано с дистрессом и возможным причинением себе вреда и смерти». Остаются неясными основания для разграничения этих двух рубрик.

Рекомендовано исключить также рубрику «множественные расстройства сексуального предпочтения», что обосновывается тем, что она не считается клинически информативной, однако практический опыт, в частности, сексолого-психиатрической экспертизы свидетельствует о достаточно широкой распространенности такого феномена.

По сути, авторами на первый план в диагностике выдвигаются социальные последствия парафилий, а клинические проявления, например, фетишизма с эгосинтонным характером влечения, вообще выводятся из психопатологического анализа. Следуя такой логике, фетишизм становится патологией, как только страдающее им лицо крадет женское белье, а если он покупает его в магазине, то это не психическое расстройство.

Видимо, чувствуя уязвимость своей позиции, авторы отмечают, что «ведутся дискуссии по поводу кодов МКБ-11, представленных к обсуждению в разделе «Факторы, влияющие на состояние здоровья» и «Сотрудничество со службами здравоохранения».

Эти категории «не являются заболеваниями, они лишь показывают необходимость клинических исследований, обсуждений сексуальных знаний и отношений пациента, сексуального поведения и отношений в паре. Эти категории указывают на потребность в обращении за помощью в службы здравоохранения, которая может быть предоставлена на законном основании в отсутствии диагностики психического заболевания». Возникает закономерный вопрос, как можно оказывать медицинскую помощь здоровому человеку и какой специалист должен это делать. Такой же вопрос актуален и в случае половой дисфории.

Соглашаясь с авторами по поводу целесообразности существования в целом рубрики F66 «Психологические и поведенческие расстройства, связанные с половым развитием и ориентацией», которая по нашему опыту действительно мало применима в практике, остановимся на подрубике «эгодистоническая гомосексуальная ориентация». Отмечая, что «в международных опросах лесбиянки, геи и бисексуалы часто сообщают о более высоком уровне дистресса, чем люди с гетеросексуальной ориентацией», и это «четко связано с ощущением социальной отгороженности и стигматизации. По причине того, что дистресс, связанный с неблагоприятной социальной обстановкой, не может считаться признаком психического расстройства в большей степени, чем дистресс, связанный с другими стигматизирующими социальными факторами, как бедность или физическая болезнь, рабочая группа сочла, что существование подобного дистресса не имеет доказательной силы». Однако и здесь авторы занимают одностороннюю позицию, априори предполагая психическое здоровье обследованных и отсутствие связи ощущения социальной отгороженности и стигматизации не с влиянием общества, а с собственной психической патологией, что выяснить на основании опросов невозможно. Практика работы сексолога показывает, что в ряде случаев эгодистоническое отношение к гомосексуальной ориентации связано с внутриспсихическим конфликтом, который не может быть сведен к «стигматизации», такие люди нуждаются в психиатрической помощи. Ряд таких больных обращаются с запросом об изменении своей сексуальной ориентации. Более того, описаны случаи эгодистонической гомосексуальной ориентации у женщин [1], которые, не в силах принять свою гомосексуальность, демонстрируют симптомы половой дисфории.

Вопрос о возможной терапии с целью изменения гомосексуальной ориентации авторами решается кардинально: она считается «выходящим за рамки этической практики». Сведение проблем таких пациентов к «нуждаемости в информации» или стрессу, связанному со стигматизацией, искусственно упрощает ситуацию и по-нашему мнению, ограничивает их право на получение медицинской помощи.

Таким образом, предложения Рабочей группы по изменению в МКБ-11 рубрик сексуальных расстройств во многом основываются на социальных последствиях болезней и «правовых соображениях» в субъективной идеологизированной интерпретации авторов при попытках игнорирования клиниче-

ской психопатологической феноменологии и явной тенденцией ее депатологизации, что отрицательно скажется на возможности использования классификации в работе практических врачей-психиатров и сексологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матевосян С.Н., Введенский Г.Е. Половая дисфория (клинико-феноменологические особенности и лечебно-реабилитационные аспекты синдрома «отвергания» пола. - М, МИА, 2012.
2. Введенский Г.Е., Матевосян С.Н. Методологические проблемы стандартов оказания помощи лицам с расстройствами половой идентификации. Журнал «Социальная и клиническая психиатрия», 2016 ?3, стр. 92-96.
3. Zucker K., Lawrence A., Kreukels B. Gender Dysphoria in Adults. - Annual Review of Clinical Psychology, 2016, 12:20.1–20.31.

СЕКСУАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРОЕКТЕ МКБ-11: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г.Е. Введенский, С.Н. Матевосян

Приводится аналитический обзор основных подходов проекта МКБ-11 к классификации сексуальных расстройств. Отмечается, что в находящемся в настоящее время на рассмотрении в Минздраве России проекте порядка оказания сексологической помощи населению также предполагается отнесение ряда рубрик к компетенции сексолога, что, однако, не исключает его взаимодействия с психиатром в оказании медицинской помощи таким лицам. Однако рассматриваемый проект МКБ-11 содержит ряд положений, которые представляются весьма

спорными. Делается вывод о том, что предложения рабочей группы по изменению рубрик сексуальных расстройств во многом основываются на социальных последствиях болезней и «правовых соображениях» с попыткой игнорирования клинической психопатологической феноменологии и тенденцией ее депатологизации, что отрицательно скажется на возможности использования классификации в работе практических врачей-психиатров и сексологов.

Ключевые слова: сексуальные расстройства, МКБ-11.

SEXUAL DISORDERS IN DRAFT ICD-11: METHODOLOGICAL AND CLINICAL CHALLENGES

G.E. Vvedensky, S.N. Matevosyan

The article provides an analysis of principal approaches towards classification of sexual disorders in the draft ICD-11. The authors emphasize that the draft document for provision of sexological care for the population (currently evaluated by the Ministry of Public Health) also refers a number of issues to sexologists though it does not exclude cooperation with psychiatrists in providing care for such patients. The authors mention 11 issues in the draft ICD-11 that they find arguable.

They conclude that proposals of the working group concerning changes in sexual disorders section are associated with social effects of diseases and 'legal arguments', with an attempt to ignore clinical psychopathological phenomenology and a tendency to demedicalize it, with possible negative consequences for using this classification by practical psychiatrists and sexologists.

Key words: sexual disorders, ICD-11.

Введенский Георгий Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории судебной сексологии, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vvedenski.g@serbsky.ru

Матевосян Степан Нарбеевич – доктор медицинских наук, генеральный директор ООО «Городской психондокринологический Центр»; e-mail: s.matevosian@gmail.com

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Сообщение V.

М.Г. Узбеков

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

Свободно-радикальные процессы при физиологических условиях

В литературе основное внимание уделяется роли свободно-радикальных процессов в патологии. Вместе с тем, эти процессы имеют важное физиологическое значение.

Становится очевидным, что свободные радикалы вовлечены не только в патологические процессы. Их наличие также необходимо для многих физиологических функций живого организма [4, 20], включая «здоровое», физиологическое старение [11]. Перекисное окисление липидов, главное следствие свободно-радикального повреждения, имеет как негативные, так и позитивные эффекты [14]. Свободные радикалы, эти биологически «гиперреактивные» молекулы, действуют как сигнальные молекулы в различных клеточных метаболических путях, что открыло новое научное направление, так называемый «окислительно-восстановительный сигналинг» (“redox signaling”) [16]. Например, считается, что перекись водорода и пероксинитрит участвуют в значительном числе клеточных сигнальных каскадов [18]. Это связано с тем, что не-радикальная структура этих молекул имеет сравнительно более длинный полупериод жизни, чем остальные оксиданты, что позволяет им мигрировать от одного метаболического пути к другому и диффундировать через внутриклеточные мембраны.

Низкие концентрации внутриклеточных или внеклеточных кислородных радикалов необходимы для многих биохимических процессов, включая опосредование внутриклеточных сигналов, защита от микроорганизмов и клеточные функции [17, 22].

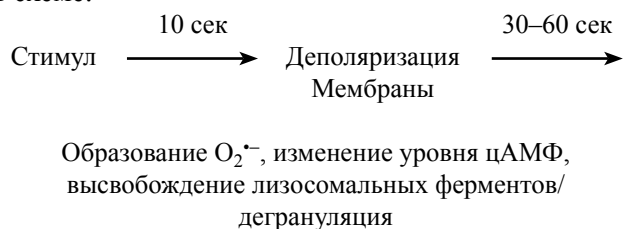
Свободные кислородные радикалы при умеренных и низких уровнях проявляют положительные эффекты. Они вовлекаются в различные физиологические процессы, такие как иммунная функция, в различные сигнальные пути, в митогенный ответ и регуляцию окислительно-восстановительного статуса [6, 21].

В настоящее время является хорошо установленным, что супероксидный радикал, $O_2^{\cdot-}$, играет важную роль в развитии и дифференцировке всех тканей. Под действием $O_2^{\cdot-}$ происходят изменения во внутриклеточной концентрации кальция за счет изменений в митохондриальных и микросомальных местах хранения кальция, что в конечном итоге ведет к изменениям в передаче сигналов, которые играют роль в экспрессии гена. Активность супероксиддисмутазы (СОД) повышается на ранних стадиях развития мозга крысы [2]. Установлено, что в культуре фибробластов кожи человека изменения в активности СОД связаны с регуляторными механизмами развития, а не с изменениями парциального давления кислорода в среде [5]. Повышенная экспрессия СОД в период раннего постнатального развития, как было показано, имеет причинную связь с процессом дифференцировки, которая инициируется повышенной продукцией перекиси водорода (H_2O_2) и гидроксильного радикала в результате активации СОД. Эти же механизмы важны и для упорядоченного во времени развития нейронов. $O_2^{\cdot-}$ также необходим для реакций гидроксирования в реакциях синтеза моноаминов. Окись азота ($NO\bullet$), чей фермент синтеза – синтаза окиси азота – широко распространен в головном мозге, выполняет двойственную функцию: нейропротекторную и нейротоксическую. $NO\bullet$ играет важную роль как в модуляции действия возбуждающих аминокислот, в частности глутамата, так и в поддержании тонуса сосудов эпителия головного мозга [12].

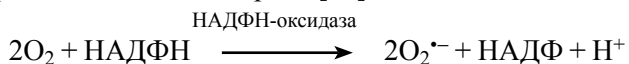
Роль свободных радикалов в процессе фагоцитоза

Если фагоциты (нейтрофилы, эозинофилы, мононуклеарные фагоциты) подвергаются воздействию соответствующего стимула, то в них происходит скоординированная серия реакций, которая называется «кислородным взрывом» (respiratory burst) [6]. Активировать фагоциты способны как раство-

римые агенты, так и частицы (например, опсонизированные бактерии). Растворимыми активаторами являются лимфокины, иммуноглобулины, иммунные комплексы и другие. Эта активация представляет собой сложный, энергозависимый процесс, который начинается с взаимодействия активатора с плазматической мембраной фагоцита. Молекулярный механизм процесса активации изучен недостаточно. Считается, что он может быть связан с перераспределением Ca^{2+} , или с ненасыщенными жирными кислотами (например, арахидоновой кислотой), образуемыми после активации фосфолипаз А и С, или с лизофосфолипидами (фосфолипидами, от которых отщеплена жирная кислота под действием фосфолипазы А) или с диацилглицерином (производное фосфолипидов, образующееся после действия фосфолипазы С). Стимул запускает следующий процесс, который протекает со скоростью, указанной в схеме:



Образование $\text{O}_2^{\bullet-}$, сопровождаемое дегрануляцией и изменением уровня циклического АМФ (цАМФ), предваряется деполаризацией мембраны. Генерация $\text{O}_2^{\bullet-}$ начинается в результате активации мембрано-связанной НАДФН-оксидазы, вследствие изменений, происходящих в мембране [19]:



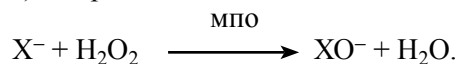
Фермент локализован в мембране таким образом, что центр, связывающий НАДФН, обращен в цитоплазму, а центр, продуцирующий $\text{O}_2^{\bullet-}$, находится в липидном би-слое мембраны. В результате этого $\text{O}_2^{\bullet-}$ может генерироваться как в сторону цитоплазмы, так и на наружную поверхность фагоцита. Однако во время фагоцитоза наружная поверхность мембраны смотрит внутрь фагоцитируемой вакуоли, куда и выделяется $\text{O}_2^{\bullet-}$. Установлено, что фермент переносит электрон из НАДФН на кислород при помощи мини-электрон-транспортной цепи, в которой принимают участие цитохром b и флавопротеин.

Супероксиддисмутаза дисмутирует $\text{O}_2^{\bullet-}$ в H_2O_2 . Фагоцитированные частички или микроорганизм находятся в вакуоле, которая расплавляется в клетке под действием азурофильных гранул, имеющих в фагоцитах.

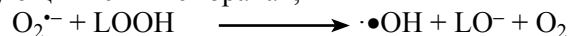
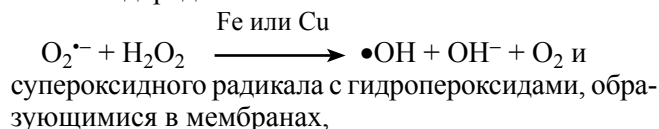
Фермент миелопероксидаза (МПО) азурофильных гранул является составной частью H_2O_2 -МПО-галоидной¹ системы, использующей H_2O_2 , генери-

руемой СОД [9, 10]. Эта система выделяет в вакуоль бактерицидный агент.

МПО катализирует окисление галоидных ионов (X^-) с образованием гипогалоидных ионов (XO^-):



В этой реакции принимают участие ионы хлора (Cl^-), которые совместно с гипогалоидными ионами убивают микроорганизм в результате галогенизации его клеточной оболочки или декарбоксилирования его аминокислот. В фагоцитарной вакуоле, кроме того, образуются еще более мощные оксиданты, также обладающие бактерицидным действием. Так, взаимодействие супероксидного радикала с перекисью водорода



приводит к образованию гидроксильного радикала. Более того, в реакции, катализируемой миелопероксидазой, вместо O_2 может образовываться синглетный кислород $^1\text{O}_2$. Таким образом, все перечисленные выше свободные радикалы выделяются в фагоцитарную вакуоль и способствуют уничтожению патогена.

Часть $\text{O}_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 может попадать из фагоцитарной вакуоли в цитоплазму фагоцита, а также выделяться во внеклеточное пространство. В цитоплазме они нейтрализуются супероксиддисмутазой, каталазой и глутатион-пероксидазой. Защитные от оксидантов механизмы внеклеточного пространства менее эффективны из-за более низкой активности внеклеточных сквенджеров (церуллоплазмин, трансферрин, внеклеточная СОД). Поэтому, эти оксиданты играют определенную роль в развитии ограниченной воспалительной реакции, связанной с процессом фагоцитоза.

«Кислородный взрыв» – явление преходящее, продолжающееся около 30-60 мин. В его завершении определенное значение имеют активность H_2O_2 -МПО-галоидной системы, которая способна инактивировать НАДФН-оксидазную систему, а также дегенерация мембранной НАДФН-оксидазной системы во время фагоцитоза [7, 24].

Роль свободных радикалов в активности тромбоцитов

Функционирование тромбоцитов сопровождается образованием $\text{O}_2^{\bullet-}$. Вероятнее всего, что супероксидный радикал является одним из побочных продуктов обмена арахидоновой кислоты в этих клетках.

Тромбоцитарная активность сопровождается значительным потреблением кислорода, который в основном идет на окисление свободной арахид-

¹ Галоидный, то есть хлор-содержащий

доновой кислоты. При этом в качестве побочного продукта образуется $O_2^{\cdot-}$. Супероксидный радикал, другие свободные радикалы могут модулировать функции тромбоцитов. Они ускоряют освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны тромбоцитов и сдвигают баланс в отношении простагландин (простагландин PGI_2)/тромбоксан A_2 (TXA_2) в сторону образования TXA_2 , усиливая агрегацию тромбоцитов. В этой ситуации свободные радикалы проявляют тромбогенную функцию [23].

Антиоксиданты, напротив, сдвигают равновесие в отношении PGI_2/TXA_2 в сторону увеличения концентрации PGI_2 , который обладает антиагрегационной активностью и снижает сосудистый тонус. Таким образом, колебания в уровне свободных радикалов способны в определенной степени участвовать в регуляции функции тромбоцитов [7].

Свободные радикалы как сигнальные молекулы

Известно, что свободные радикалы являются важными факторами в защитных механизмах, таких как фагоцитоз, антибактериальная активность. Однако исследования последних лет выявили другую функцию свободных радикалов, а именно их способность выполнять функции сигнальных молекул.

Была выдвинута гипотеза, что свободные радикалы можно рассматривать в качестве сигнальных молекул, если они принимают участие хотя бы на одной стадии процесса передачи сигнала [8]. Выявление физиологических функций у свободных радикалов – супероксидного ($O_2^{\cdot-}$) и нитроксидного (NO) радикалов – полностью изменило представления о свободно-радикальных процессах в биологии.

Способность супероксидного радикала инициировать процесс апоптоза указывает на наличие уникального сигнального свободно-радикального апоптотического пути [13]. Супероксидный радикал также способен инициировать апоптоз путем фосфорилирования экстрацеллюлярной протеинкиназы и апоптотической сигнал-регулируемой киназы 1, компонентов суперсемейства митоген-активируемой протеинкиназы [3, 4].

Роль свободных радикалов в обмене различных соединений

Метаболизм арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, так же как и линолевая кислота, из которой она образуется, относятся к незаменимым жирным кислотам и участвуют в регуляции различных процессов в организме млекопитающих, таких как регуляция роста и размножения организма, различные реакции метаболизма в коже и почках и т.д. Важна их роль в синтезе простагландинов. Арахидоновая кислота играет специфическую роль в тромбоцитах при синтезе фактора хемотаксиса нейтрофилов.

Метаболизм арахидоновой кислоты фактически является процессом перекисного окисления. Но в отличие от неконтролируемого, неферментативного патологического перекисного окисления липидов (ПОЛ), обмен этой кислоты представляет собой стереоспецифический, энзиматически контролируемый процесс. Свободные радикалы принимают участие в некоторых стадиях обмена арахидоновой кислоты [7]. Оксиданты повышают активность мембрано-связанной фосфолипазы A_2 , которая отщепляет арахидоновую кислоту от фосфолипидов мембран. Фосфолипаза A_2 активируется тогда, когда ПОЛ, запущенное свободными радикалами, изменяет фосфолипидное окружение фермента. Образующиеся перекисленные фосфолипиды также вносят вклад в активацию фосфолипазы A_2 . Благодаря своему участию в обмене арахидоновой кислоты свободные радикалы могут оказывать влияние на свертывание крови (через изменения баланса PGI_2/TXA_2), на воспаление (через синтез лейкотриенов), на патологические процессы в легких (через синтез медленно реагирующих субстанций анафилаксии) [20].

Свободные радикалы не только инициируют начальные стадии обмена арахидоновой кислоты, но и участвуют в синтезе простагландинов. Этот процесс протекает с участием простагландин (PG)-эндопероксид-синтетазы (PGH-синтетазы), обладающей активностью циклооксигеназы и пероксидазы. На первом этапе под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуется перекисный радикал, который затем подвергается циклизации с образованием простагландин-эндопероксида (PGG_2). На втором этапе в реакции, катализируемой PGH-синтетазой (пероксидазная активность), PGG_2 восстанавливается с образованием простагландина PGH_2 (простагландины ряда, обозначаемые цифрой 2, являются производными арахидоновой кислоты). Для проявления своей активности PGH-синтетаза абсолютно необходимы арахидоновая кислота, O_2 , гем и липидный гидропероксидный активатор. Последнее указывает на интересное аутокаталитическое свойство фермента: простагландин-эндопероксид (PGG_2), являясь продуктом циклооксигеназной реакции, в то же время в качестве гидропероксида необходим для поддержания циклооксигеназной активности фермента, выполняя, таким образом, роль активатора. Пероксидазная активность фермента на фоне синтеза простагландинов способствует элиминации значительных количеств липидных гидропероксидов. В процессе пероксидазной реакции образуются органические свободные радикалы ($L^{\cdot}$), которые способствуют генерации низкомолекулярных свободных кислородных радикалов. Если при этом концентрация гидропероксидов не превышает $10^{-7}M$, то образующиеся свободные радикалы нейтрализуются ферментами-антиоксидантами (глутатион-пероксидазой, каталазой и др.) [2, 21].

Другие примеры участия свободных радикалов в физиологических функциях организма. Кора надпочечника является одной из тканей, которая наилучшим образом обеспечена антиоксидантами. В ней в высоких концентрациях содержатся восстановленный глутатион, селен, витамины Е и С. Это образование характеризуется высокой активностью супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и относительно высокой активностью каталазы и глутатион-пероксидазы. Такая высокая степень антиоксидантной защиты указывает, что даже при физиологических условиях в ткани протекают интенсивные процессы перекисного окисления липидов, сопровождающиеся генерацией свободных радикалов. При этом антиоксиданты необходимы для контроля и локализации свободно-радикальных процессов. В биосинтезе стероидных гормонов коры надпочечников важная роль принадлежит реакциям гидроксилирования, которые протекают в митохондриях и микросомах и катализируются различными изоферментами системы цитохромов Р-450. Как мы указывали ранее, реакции, катализируемые этими ферментами, являются одним из важных источников свободных радикалов [1]. Последние могут повреждать ферменты системы цитохрома Р-450 или непо-

средственно, или путем индукции процессов ПОЛ. Поэтому в коре надпочечников высок уровень антиоксидантной защиты.

Свободные радикалы влияют на активность различных ферментов. $O_2^{\cdot-}$ инактивирует ряд ферментов, например, папаин, алкогольдегидрогеназу дрожжей, глицеринальдегид-3-фосфатдегидрогеназу, рибонуклеазу и др. В то же время перевод некоторых ферментов в активную форму происходит только после воздействия $O_2^{\cdot-}$; к таким ферментам относятся, например, 2-нитропропан-диоксигеназа, индоламин-2,3-диоксигеназа, дофамин- β -гидроксилаза и индофенол-диоксигеназа.

Многие процессы аутоокисления в биологических системах сопровождаются генерацией супероксидного радикала. Аутоокисление оксигемоглобина в метгемоглобин сопровождается продукцией $O_2^{\cdot-}$. Функционирование некоторых ферментов, например, ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, диоксиоротатдегидрогеназы, сопровождается генерированием значительного количества $O_2^{\cdot-}$ [7].

Таким образом, постоянная и контролируемая продукция свободных радикалов абсолютно необходима для нормальных физиологических и клеточных функций [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Узбекиев М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103.
2. Узбекиев М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение III. // Социальная и клиническая психиатрия. 2016, Т. 26, Т. 2. С. 91–96.
3. Afanas'ev I.B. On mechanism of superoxide signaling under physiological and pathophysiological conditions // Medical Hypotheses. 2005. Vol. 64. P. 127–129.
4. Afanas'ev I.B. Signaling functions of free radicals superoxide and nitric oxide under physiological and pathological conditions // Mol. Biotechnol. 2007. Vol. 37. P. 2–4.
5. Allen R.G., Venkatraj V.S. Oxidants and antioxidants in development and differentiation // J. Nutr. 1992. Vol. 122. P. 63–635.
6. Bogdan C., Rollingshoff M., Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol. 12. P. 64–76.
7. Feher J., Csomos G., Vereckei A. Free Radical Reactions in Medicine. Springer, Berlin, 1987, 199 p.
8. Forman H.J., Fukuto J.M. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. American Journal of Physiology // Cell Physiology. 2004. Vol. 287. P. 246–256.
9. Gaut J.P., Yeh G.C., Tran H.D., Byun J., Henderson J.P. Neutrophils employ the myeloperoxidase system to generate antimicrobial brominating and chlorinating oxidants during sepsis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 11961–66.
10. Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing // Blood. 1998. Vol. 92. P. 3007–3017.
11. Linnane A.W., Kios M., Vitetta L. The essential requirement for superoxide radical and nitric oxide formation for normal physiological function and healthy aging // Mitochondrion. 2007. Vol. 7. P. 1–5.
12. Mahadik S.P., Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review // Schizophrenia Research. 1996. Vol. 19. P. 1–17.
13. Moreno-Manzano V., Ishikawa Y., Lucio-Cazana J., Kitamura M. Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite, in tumor necrosis factor- α -induced apoptosis of rat mesangial cells // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 12684–12691.
14. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and biological effects // Free Radic. Biol. Med. 2009. Vol. 47. P. 469–484.
15. Oter S., Jin S., Cucullo L., Damien Dorman J.H. Oxidants and antioxidants: friends or foes? // Oxid. Antioxid. Med. Sci. 2012. Vol. 1. P. 1–4.
16. Powis G., Gasdaska J.R., Baker A. Redox signaling and the control of cell growth and death // Adv. Pharmacol. 1997. Vol. 38. P. 329–359.
17. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors // Clin. Intervent. Aging. 2007. Vol. 2. P. 219–236.
18. Rhee S.G. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger // Exp. Mol. Med. 1999. Vol. 31. P. 53–59.
19. Segal A. How neutrophils kill microbes // Ann. Rev. Immunol. 2005. Vol. 23. P. 197–223.
20. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes // Klin. Wochenschr. 1991. Vol. 69. P. 965–968.
21. Valko M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin M.T., Mazura M., Telser J. Review. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. P. 44–84.
22. Ushio-Fukai M. Compartmentalization of redox signaling through NADPH oxidase-derived ROS // Antioxid. Redox. Signal. 2009. Vol. 11. P. 1289–1299.
23. Yamazaki I., Tamura M., Nakajima R., Nakamura M. Physiological Aspects of Free-Radical Reactions // Environmental Health Perspectives. 1985. Vol. 64. P. 331–342.
24. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev. 1994. Vol. 74. P. 139–162.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение V.

М.Г. Узбекиов

В статье описывается роль свободно-радикальных процессов при физиологических состояниях организма. Рассматривается роль свободных радикалов в процессах фагоцитоза, в активности тромбоцитов, в метаболизме арахидоновой кислоты и других физиоло-

гических функциях. Обсуждается роль свободных радикалов как сигнальных молекул.

Ключевые слова: свободные радикалы, физиология, сигнальные молекулы, фагоцитоз, тромбоциты, арахидоновая кислота.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Communication V.

M.G. Uzbekov

Physiological aspects of free-radical reactions are discussed. The role of free radicals in phagocytosis, in blood platelet activity, in metabolism of arachidonic acid is considered. The role of free radicals as signal molecules

is discussed.

Key words: free radicals, physiology, signal molecules, phagocytosis, platelets, arachidonic acid.

Узбеков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@gmail.com

ШАЙДУКОВА ЛЕЙЛА КАЗБЕКОВНА



В этом году свой юбилей справляет Лейла Казбековна Шайдукова – заслуженный врач Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии с курсом наркологии Казанского государственного медицинского университета. Окончив с отличием этот ВУЗ в 1980 году по специальности «лечебное дело», она с увлечением погрузилась в профессию психиатра-нарколога. После прохождения интернатуры в Республиканском наркологическом диспансере осталась работать врачом-наркологом, совмещая практическую деятельность с научной. Два года ординатуры по психиатрии завершились работой в одном из отделений Республиканской психиатрической больницы. В 1987 году Лейла Казбековна начала свою педагогическую деятельность в должности ассистента кафедры психиатрии Казанского медицинского института, а через год защитила кандидатскую диссертацию «Нервно-психические расстройства у больных алкоголизмом в период длительных ремиссий» в Московском НИИ психиатрии МЗ РФ. Педагогическая, научная работа молодого ученого сочеталась с практической – лечением больных алкоголизмом по методу Г.А.Шичко (вариант интегративной психотерапии). Научная

работа касалась исследования женщин, страдающих алкоголизмом, и их супругов с аналогичным заболеванием. В 1996 году была защищена докторская диссертация «Особенности женского алкоголизма» в НИИ наркологии. Автор впервые в России изучила алкоголизм не только с индивидуально-личностных позиций, но в системе парного употребления алкоголя. В КГМУ в 1997 году она получила должность, а потом и звание профессора кафедры психиатрии с курсом наркологии. Лейла Казбековна одинаково активна в научной, педагогической и практической сферах. Ею опубликовано более 200 научных работ, половина из которых статьи в ведущих ВАК журналах.

Профессор Л.К.Шайдукова является членом редакционного совета журналов «Социальная и клиническая психиатрия» (Москва), «Психическое здоровье» (Москва), «Неврологический вестник» (Казань), «Уральский психиатрический журнал» (Екатеринбург), «Нарконет» (Казань). В течение десятка лет была членом и секретарем диссертационного совета медицинского университета.

Большое внимание она уделяет практической работе. В 2015 году удостоена звания Заслуженного врача Республики Татарстан.

Лейла Казбековна в течение тридцати лет читает лекции и проводит занятия со студентами медицинского университета, является бессменным куратором студенческого научного общества, участвует в организации студенческих научных конференций, ведет медицинскую программу на местном телевидении, работает на радио, публикует статьи в газетах и журналах, научно-популярных изданиях.

Юбилей Лейлы Казбековны – хороший повод поздравить ее со знаменательной датой и пожелать дальнейших творческих успехов.

*Коллектив кафедры психиатрии
с курсом наркологии
Казанского государственного
медицинского университета*