

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2D6 НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

А.А. Кибитов, А.Б. Шмуклер

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Галоперидол является одним из наиболее часто применяемых антипсихотиков первого поколения и широко используется в терапии шизофрении и других психических расстройств. Несмотря на более чем шестидесятилетнюю историю применения, он в настоящее время не теряет своей популярности. Более того, отмечается тенденция к увеличению его использования в психиатрической практике. В США количество назначений галоперидола в 2016 году составило более 2 млн. и превышало соответствующий показатель 2006 года более чем в 4 раза [8]. Несмотря на клиническую эффективность галоперидола, его применение ограничивается возможностью развития побочных эффектов, из которых наиболее выраженными являются экстрапирамидные расстройства (ЭПР). Данные побочные эффекты ухудшают качество жизни пациентов, уменьшают приверженность терапии и, соответственно, приводят к большему риску рецидива [7].

Галоперидол является липофильным агентом и подвергается биотрансформации в печени при участии ферментов семейства цитохрома P450 [3]. Основными изоферментами семейства цитохрома P450, обеспечивающими фазу I метаболизма галоперидола, являются CYP2D6 и CYP3A4 [17], кодируемые соответственно одноименными генами. Чем ниже активность данных ферментов, тем хуже клиренс галоперидола и выше его концентрация в крови пациента, что может привести к более выраженным побочным эффектам препарата. Хотя исследования *in vitro* демонстрируют преобладающую роль CYP3A4 в метаболизме галоперидола, фармакогенетические исследования *in vivo* демонстрируют, что фармакокинетические параметры (период полувыведения, концентрация в плазме/сыворотке и др.) зависят от генетически обусловленной функциональной активности фермента CYP2D6 [10]. Имеются данные о том, что «выбор» фермента зависит от дозы препарата. Галоперидол метаболизируется преимущественно при участии CYP2D6,

если его дозировка не превышает 20 мг/д. При более высоких дозах препарата метаболизм идет преимущественно при участии CYP3A4 [16].

На сегодняшний день известно более сотни аллельных вариантов гена CYP2D6. Каждому из аллельных вариантов соответствуют чаще всего однонуклеотидные полиморфизмы [2]. Аллельные варианты CYP2D6 разделены на группы по сохранности функции соответствующего фермента. К наиболее часто встречающимся аллельным вариантам с сохранной функцией относят CYP2D6*1, *2; к аллелям со сниженной функцией относят CYP2D6*9, *10, *14; к полностью нефункциональным аллелям относят CYP2D6*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *15; аллелями с повышенной функцией считают увеличение числа копий гена CYP2D6 на одной хромосоме (copy number variation, CNV), обозначаемое как *1xN, *2xN. Таким образом, комбинация аллельных вариантов CYP2D6 обуславливает активность данного фермента, что позволяет предсказать тип метаболизма субстратов CYP2D6 на основании данных генотипирования. Люди, имеющие два нефункциональных аллеля, определяются как «медленные метаболизаторы» (poor metabolizers – PM); имеющие только один функциональный аллель – «промежуточные метаболизаторы» (intermediate metabolizers – IM); имеющие обе аллели с сохранной функцией – «быстрые метаболизаторы» (extensive metabolizers – EM); имеющие более двух функционально активных копий гена CYP2D6, то есть умножение копий гена на одной хромосоме, – «ультрабыстрыми метаболизаторами» (ultraextensive metabolizers – UM). В европейской популяции PM являются около 5% населения, IM – 5%, EM – 88%, UM – 2% [5]. Хотя генотип и вносит основной вклад в скорость метаболизма по CYP2D6, она также зависит и от сопутствующих факторов: лекарственных взаимодействий, курения, особенностей диеты и др. Однако в исследованиях по определению генетических ассоциаций данные факторы

обычно учитываются, и вносятся соответствующие корректировки при планировании исследования и анализе результатов.

Хотя в настоящий момент имеется большое количество исследований, посвященных влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на фармакокинетику галоперидола, вопрос о связи данных полиморфизмов с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов исследован в меньшем объеме.

Целью данной работы является систематический обзор литературы, посвященной влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на риск развития и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола.

Материал и методы

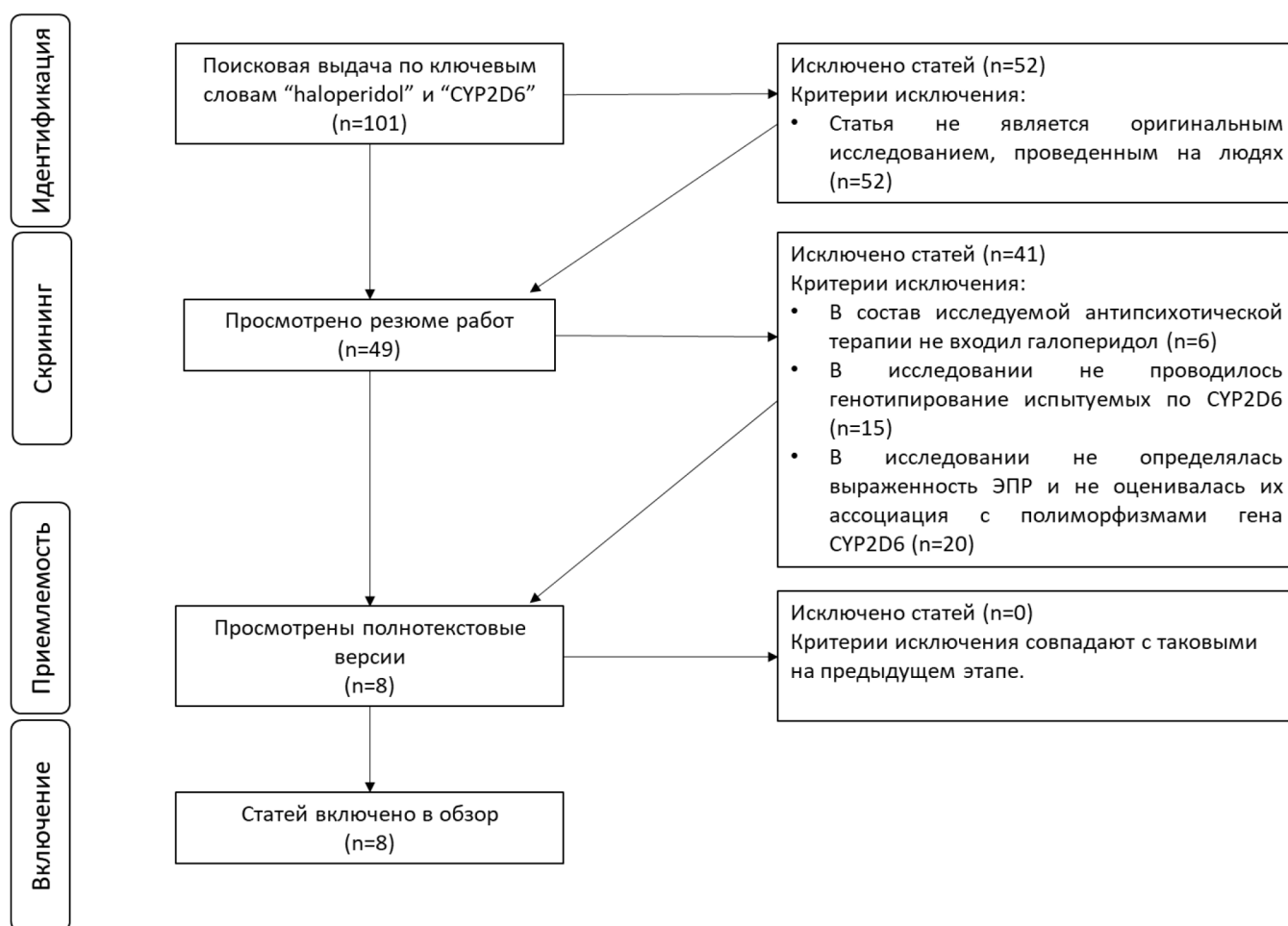
Поиск работ осуществлялся в базе данных Pubmed по ключевым словам “haloperidol” и “CYP2D6”. Поисковое предложение: (“haloperidol”[MeSH Terms] OR “haloperidol”[All Fields]) AND (“cytochrome p-450 cyp2d6”[MeSH Terms] OR (“cytochrome”[All Fields] AND “p-450”[All Fields] AND “cyp2d6”[All Fields]) OR “cytochrome p-450 cyp2d6”[All Fields] OR

“cyp2d6”[All Fields])). Поиск проводился в феврале 2019 года.

В настоящий обзор были включены все статьи, посвященные влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на риск развития и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола, в том числе и пролонгированных форм препарата, вне зависимости от контингента испытуемых (рисунок). Включены исследования, выполненные с участием как пациентов, страдающих шизофренией и другими психотическими расстройствами, так больных с алкогольной зависимостью и здоровых добровольцев.

Результаты

Всего в анализ было включено восемь работ. В пяти исследованиях участвовали пациенты с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра [1, 9, 12, 14, 19], в двух – здоровые добровольцы [6,13], и одна работа была посвящена побочным эффектам терапии галоперидолом у больных с алкогольной зависимостью. Выборка только 3 исследований [1, 9, 14] составляла больше 100 человек. Два исследования [9, 13] были проведены при участии



Блок-схема PRISMA Flow Diagram, отражающая методологию данного систематического обзора

Примечания: Показано число статей, найденных при поиске по ключевым словам, а также количество исключенных на каждом этапе статей

испытуемых азиатского происхождения, остальные – при участии пациентов или здоровых добровольцев европейского происхождения.

Для оценки выраженности экстрапирамидных побочных эффектов использовались специализированные шкалы и другие диагностические методы. Шкала Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale – SAS) применялась в 4 исследованиях [1, 6, 14, 18], шкала акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS) – также в четырех [1, 6, 13, 14], шкала оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS) – в трех [1, 9, 14]; в двух работах [12, 19] использовалась шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale – ESRS); в одной [9] – шкала экстрапирамидных симптомов DIEPSS. В 2 исследованиях [13, 18] также применялась шкала оценки побочного действия UKU, учитывающая не только экстрапирамидные побочные эффекты. В одной работе [6] для оценки ЭПР использовался метод актиграфии, а именно оценка двигательной активности недоминантной руки в течение 24 часов.

В двух исследованиях [9, 19] связь между полиморфными вариантами гена CYP2D6 и выраженностью ЭПР оценивалась не сравнением результатов по шкалам между группами с разными генотипами CYP2D6, а сравнением частот аллелей между группами пациентов, подверженных ЭПР и, соответственно, неподверженных.

Всего в отобранных для данного обзора работах исследовались аллельные варианты гена CYP2D6 от *1 до *12, а также *14 и *15. Общие выводы о влиянии полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола неоднозначны. В 6 работах были найдены статистически значимые различия в степени выраженности ЭПР в зависимости от наличия определенных полиморфизмов гена CYP2D6, в 2 работах [12, 14] статистически значимой связи обнаружено не было. Основные данные из рассматриваемых статей представлены в таблице.

В работе J.Brockmöller и соавт. [1] было отмечено значимое повышение баллов по SAS у медленных метаболизаторов по сравнению с носителями хотя бы одного функционального аллеля. T.Inada и соавт. [9] показали, что в группе пациентов, определенных как «подверженные ранним ЭПР» по результатам тестирования по шкалам DIEPSS и AIMS, частота встречаемости аллеля *2 была значимо выше по сравнению с «неподверженными ранним ЭПР» пациентам. Однако согласно современным представлениям, аллель *2 относится к аллелям с сохранной функцией, поэтому у пациентов с генотипами *2/*2 и *1/*2, принимавших участие в исследовании, CYP2D6-опосредованный метаболизм не замедлен. В одном исследовании D.A.Sychev и соавт. [18] было показано, что частота встречаемости аллеля *4 была

значимо выше среди пациентов, страдающих шизофренией, с развившимися экстрапирамидными побочными эффектами монотерапии галоперидолом. В другом исследовании D.A.Sychev и соавт. [19], проведенном на пациентах, страдающих алкогольной зависимостью, было обнаружено значимое повышение результатов тестирования по шкале SAS и общего балла по шкале UKU среди гетерозиготных пациентов, имеющих аллель *4, по сравнению с пациентами, имеющими оба функциональных аллеля.

Работа J.Park и соавт. [13] представляет собой проспективное рандомизированное двухстороннее кроссоверное исследование. Каждая фаза длилась 10 дней, на протяжении которых здоровые испытуемые получали итраконазол, ингибитор CYP3A4, или плацебо, а на 7 день получали также однократно 5 мг галоперидола; промежуток между фазами составлял 4 недели. Значимое повышение баллов по шкале BARS у медленных метаболизаторов по сравнению с быстрыми отмечалось только на фоне приема итраконазола, но не плацебо. P.Gasso и соавт. [6] в своем исследовании, также проведенном на здоровых испытуемых, получивших однократно 5 мг галоперидола, не обнаружили значимых различий в баллах по шкалам BARS и SAS. Однако было обнаружено уменьшение двигательной активности недоминантной руки, расцениваемое авторами как признак акинезии, у медленных и быстрых метаболизаторов по сравнению с ультрабыстрыми. Значимых различий между медленными и быстрыми метаболизаторами обнаружено не было.

В 2 исследованиях опровергается наличие связи между наличием полиморфизмов гена CYP2D6 и выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов. В работе B.K.Plesnicar и соавт. [14] не было обнаружено значимых различий в результатах по шкалам BARS, SAS и AIMS между медленными метаболизаторами и остальными участниками исследования. В исследовании G.Panagiotidis и соавт. [12] также не найдено корреляции между баллами по шкале ESRS и количеством функциональных аллелей CYP2D6.

Ограничения

Среди 8 включенных в данный обзор в 3 более ранних исследованиях [1, 9, 14] галоперидол не является единственным антипсихотиком, получаемым испытуемыми. В одном из них [9] не указано, какие антипсихотики, кроме галоперидола, получали пациенты. В некоторых исследованиях [1, 12, 14, 19] также не сообщается точная продолжительность терапии. В публикациях, посвященных развитию ЭПР после приема галоперидола здоровыми испытуемыми [6, 13], не указано, когда именно была проведена оценка при помощи специализированных шкал. В нескольких работах [1, 9, 14, 18] критериями исключения не являлся прием пациентами препаратов, влияющих на активность CYP450 2D6

Основная информация о работах, представленных в данном обзоре

Работа	Группы	Терапия	Методика оценки ЭПР	Полиморфизмы	Результаты:
D.A.Sychev, 2016 [19]	54 пациента, страдающих шизофренией (МКБ-10). Группы: 27 пациентов с ЭПР, 27 пациентов без ЭПР	Монотерапия галоперидолом в дозировке <20 мг/д	Шкала ESRS	CYP2D6*4 (1846G>A)	Частота аллеля *4 в группах (%): ЭПР+vs ЭПР- 29,6 vs 11,1 (p=0,03)
D.A. Sychev, 2016 [18]	70 мужчин, страдающих алкогольной зависимостью Группы и результаты генотипирования: Получающие инъекционные формы: GG (n=23) GA (n=9) Получающие таблетированные формы: GG (n=30) GA (n=8)	Галоперидол ≥ 5 дней таблетированные формы (4,34±2,38 мг/д, n=38); инъекционные формы (6,09±2,10 мг/д, n=32).	Шкалы UKU и SAS	CYP2D6*4 (1846G>A)	Разница в баллах по шкалам перед терапией и на 5 день. GG vs GA (mean±SD) Среди получающих таблетированные формы: UKU total: -7.79±1.55 vs -9.9±0.62 (p<0,001) SAS: -4,08±0,68 vs -4,6±0,26 (p<0,001) Среди получающих инъекционные формы: UKU: -7,44±1,84 vs -10,25±1,22 (p<0,001) SAS: -3.94±0.72 vs -4.72±0.48 (p<0,001)
P.Gassó, 2013 [6]	25 здоровых испытуемых (17 М и 18 Ж) Группы и результаты генотипирования: *3/*4, *4/*4, *4/*5, *4/*6 (n=8) - PM, *1/*1 (n=10) - EM, *1xN (n=7) - UM	Галоперидол 5 мг, однократная инъекция	Шкалы SAS и BARS, актиграфия (двигательная активность недоминантной руки в бодрствующем состоянии)	CYP2D6*1, *3, *4, *5, *6	Баллы по шкалам и оценка двигательной активности при помощи актиграфии. PM vs EM vs UM (mean±SD) SAS: 0,38 ± 1,85 vs 0,40±0,70 vs 0,14±0,38 (p=0,901) BARS: 0,00±2,67 vs 0,20±0,63 vs 0,00±0,00 (p=0,982) Актиграфия: 702,64±120,83* vs 712,16±219,66* vs 1039,61±256,36 (p=0,017) * – значимые отличия по сравнению с UM
G.Panagiotidis, 2007 [12]	26 пациентов, страдающих шизофренией (DSM-IV) Результаты генотипирования: *4/*4 (n=1) – PM *1/*3 (n=1), *1/*4 (n=7) – IM *1/*1 (n=16) – EM *1/*2x2 (n=1) – UM	Галоперидола деканоат, ≥ 3 инъекций	Шкала ESRS	CYP2D6*1, *3, *4, *5	Баллы по шкалам. PM vs IM vs EM vs UM (mean (smallest value - largest value)) ESRS Parkinsonism: 2 vs 3,5 (0–20) vs 4,5 (1–18) vs 2 (SRCC=0,16, p=0,45) ESRS total: 2 vs 3 (0–12) vs 5 (1–19) vs 3 (SRCC=0,22, p=0,28)
J.Park, 2006 [13]	19 здоровых мужчин; Группы и результаты генотипирования: CYP2D6*1/*1 (n = 8) - EM; CYP2D6*10/*10 (n = 7) – PM.	5 мг галоперидола + плацебо/итраконазол 200 мг/д за 7 дней до галоперидола и 3 дня после	Шкалы UKU и BARS	CYP2D6*10, *1, ингибирование итраконазолом	Баллы по шкалам. EM vs PM (M±SD) Фаза плацебо: UKU total: 0,43±0,79 vs 1,43±1,62 (p>0,05) BARS total: 0,71±1,25 vs 1,43±1,81 (p>0,05) Фаза с итраконазолом: UKU total: 0,57±0,79 vs 1,86±1,35 (p>0,05) BARS total: 0,86±1,46 vs 1,86±1,77* (p<0,05) Также в ходе фазы плацебо у 1 пациента (*10/*10) развилась острая дистония, у 3 (*1/*1 (n=1), *10/*10 (n=2)) развилась акатизия. Данные пациенты были исключены из исследования

Основная информация о работах, представленных в данном обзоре (окончание таблицы)

Работа	Группы	Терапия	Методика оценки ЭПР	Полиморфизмы	Результаты:
B.K.Plesnicar, 2006 [14]	131 пациент, страдающий шизофренией или шизоаффективным расстройством (DSM-IV); Результаты генотипирования (частоты аллелей): *1 - 42,7%; *2 - 24,2%; *3 - 3,5%; *5 - 2,2%; *6 - 2,2%; *9 - 1,6%; *10 - 4,1%; Группы: PM (n=6); IM, EM, UM (n=125)	Галоперидола деканоат (6% пациентов), 50–100 мг/ 4 недели; флуфеназин, зуклопентиксол, тиоридазин, рisperидон	Шкалы AIMS, SAS, BARS	CYP2D6*1, *2, *3, *4, *6, *8, *9, *10, *11, *12, *14, *15	PM vs IM, EM, UM (mean±SD) AIMS total: 5,16±3,4 vs 5,44±3,9 (p>0,05) BARS total: 0,0 vs 0,27±1,3 (p>0,05) SAS total: 0,16±0,41 vs 1,35±3,1 (p>0,05)
T.Inada, 2003 [9]	459 пациентов с шизофренией (DSM-III-R) Результаты генотипирования: *1/*1 (n=260) *1/*2 (n=69) *2/*2 (n=9) *1/*10 (n=90) *10/*10 (n=31)	Галоперидол и другие антипсихотики, ≥ 6 месяцев	Шкалы DIEPSS, AIMS	CYP2D6*2, *3, *4, *10, *12	Частота аллеля *2 (%) в группах. Подверженные ПД vs Неподверженные ПД: 13,4 vs 14,4 (p=0,515) Подверженные ранним ЭПР vs Неподверженные ранним ЭПР: 30,3* vs 14,6 (p=0,037) Частота аллеля *10 (%) в группах. Подверженные ПД vs Неподверженные ПД: 38,9 vs 39,6 (p=0,95) Подверженные ранним ЭПР vs Неподверженные ранним ЭПР: 43,8 vs 29,7 (p=0,099),
J.Brockmüller, 2002 [1]	175 пациентов со следующими диагнозами (МКБ-10): шизофрения (114), шизоаффективное расстройство (40), острое психотическое расстройство (10), мания (7), пограничное расстройство личности (1), бредовое расстройство (1) Группы: UM=5, EM=106, IM=56, PM=5	Галоперидол; Галоперидол + хлопротиксен (9%), + перазин (6%), + прометазин (5%), другие антипсихотики 70% принимали также бензодиазепины, 58% – антихолинергические препараты	Шкалы SAS, AIMS, BARS	CYP2D6*1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *9, *10	У медленных метаболизаторов отмечалось значимое повышение баллов по SAS по сравнению с носителями хотя бы одного функционального аллеля (p=0,02) Значимых различий в результатах AIMS, BARS не обнаружено.

(СИОЗС, бензодиазепины и т.д.), а также клинические и лабораторные признаки болезней печени, способных повлиять на активность фермента и выраженность ЭПР. В некоторых работах [1, 12, 14] допускалось использование пациентами антихолинергических препаратов, что снижало выраженность ЭПР и могло помешать точной оценке связи полиморфизмов CYP2D6 и экстрапирамидных побочных эффектов.

Обсуждение

На основании включенных в данный обзор исследований сложно сделать однозначные выводы. Работы разнородны по дизайну, группам испытуемых, особенностям назначаемой терапии. Не было найдено статистически значимой связи между выраженностью ЭПР

и полиморфизмами гена CYP2D6 в 2 исследованиях [12, 14] из 8. Однако результаты большей части включенных работ все же свидетельствуют о наличии влияния полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола. Это соотносится с результатами обзора R.R.MacNeil и соавт. [11] и мета-анализа N.Fleeman и соавт. [4], свидетельствующими о наличии ассоциации между полиморфизмами гена CYP2D6 и экстрапирамидными побочными эффектами терапии антипсихотиками, однако уровень доказательности этой ассоциации низкий. Таким образом, можно с осторожностью сделать заключение о более высоком риске развития экстрапирамидных побочных эффектов у медленных и промежуточных метаболизаторов по CYP2D6 по сравнению с быстрыми метаболизаторами.

Данный вывод подчеркивает важность определения типа метаболизма перед началом терапии галоперидолом для коррекции доз препарата, снижения риска развития побочных эффектов и, соответственно, улучшения качества жизни пациентов. В настоящее время имеется опыт использования тест-систем для выявления полиморфизмов генов ферментов семейства цитохрома P450, в том числе, CYP2D6. Например, одна из первых доступных на рынке система AmpliChip® CYP450 (Roche Molecular Diagnostics), позволяющая проводить одновременный анализ 33 аллелей CYP2D6, обладает достаточной точностью генотипирования и определения типа метаболизма [15]. К другим доступным тест-системам относятся xTAG® CYP2D6 Kit (Luminex) и MassArray

iPLEX® PGx 68 panel (Agena Bioscience) и TaqMan® SNP genotyping and copy number assay (Applied Biosystems), различающихся по количеству определяемых аллельных вариантов, времени и методике определения и другим параметрам. Однако в настоящий момент Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (US Food and Drug Administration – FDA) для клинического применения в США одобрены только системы AmpliChip® и xTAG®. На сегодня существует необходимость разработки более точных и доступных тест-систем, а также широкого внедрения фармакогенетических методов в клиническую практику для обеспечения персонализированного подхода в терапии психических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brockmüller J., Kirchheiner J., Schmider J. et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72, N. 4. P. 438–452.
2. CYP2D6 - Pharmacogene Variation Consortium. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 06.02.2019. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6Haloperidol>, Drug Usage Statistics, 2006–2016. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 19.07.2018. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
3. Eum S., Lee A.M., Bishop J.R. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations // Dialog. Clin. Neurosci. 2016. Vol. 18. No. 3. P. 323–337.
4. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia : systematic review and meta-analyses // Pharmacogenomics J. 2010. Vol. 11, N. 1. P. 1–14.
5. Gaedigk A., Sangkuhl K., Whirl-carrillo M. et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations // Genet. Med. 2017. Vol. 19, N. 1. P. 69–76.
6. Gassó P., Papagianni K., Mas S. et al. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers // Pharmacogenomics. 2013. Vol. 14, N. 1. P. 1551–1563.
7. Haddad P.M., Das A., Keyhani S. et al. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis : a systematic review of head – head comparisons // J. Psychopharmacol. 2012. Vol. 26, N. 5. P. 15–26.
8. Haloperidol, Drug Usage Statistics, 2006–2016. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 19.07.2018. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
9. Inada T., Senoo H., Irjima Y. et al. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients // Psychiatr. Genet. 2003. Vol. 13, N. 3. P. 163–168.
10. Kudo S., Ishizaki T. Pharmacokinetics of Haloperidol: an Update // Clin Pharmacokinet. 1999. Vol. 37, N. 6. P. 435–456.
11. MacNeil R.R., Müller J. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects // Mol. Neuropsychiat. 2016. Vol. 2, N. 2. P. 61–78.
12. Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J.D. Depot Haloperidol Treatment in Outpatients With Schizophrenia on Monotherapy : Impact of CYP2D6 Polymorphism on Pharmacokinetics and Treatment Outcome // Ther. Drug Monit. 2007. Vol. 29, N. 4. P. 22–24.
13. Park J., Shon J., Kim K. et al. Combined Effects of Itraconazole and CYP2D6 * 10 Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Haloperidol in Healthy Subjects // J. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 26, N. 2. P. 135–142.
14. Plesnicar B.K., Zalar B., Breskvar K. et al. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment // J. Psychopharmacol. 2006. Vol. 20, N. 6. P. 829–833.
15. Rebsamen M.C., Desmeules J., Daali Y. et al. The AmpliChip CYP450 test : cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction // Pharmacogenomics J. 2009. Vol. 9, N. 1. P. 34–41.
16. Roh H., Chung J., Oh D. et al. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // Br. J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 52, N. 3. P. 265–271.
17. Spina E., Leon J.De. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // J. Neural. Transm. 2015. Vol. 122, N. 1. P. 5–28.
18. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // Pharmacogenomics Pers. Med. 2016. Vol. 14, N. 9. P. 89–95.
19. Sychev D.A., Burashnikova I.S., Kazakov R.E. 1846G > A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study // Drug Metab. Pers. Ther. 2016. Vol. 31, N. 4. P. 205–212.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2D6 НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

А.А. Кибитов, А.Б. Шмуклер

Галоперидол является одним из наиболее популярных антипсихотиков первого поколения, применяемых для лечения шизофрении и других психических расстройств. Наиболее выраженными побочными эффектами галоперидола являются экстрапирамидные расстройства (ЭПР). Фермент семейства цитохрома P450 CYP2D6 вносит большой вклад в метаболизм галоперидола. Известно, что скорость метаболизма по CYP2D6 во многом зависит от генотипа по кодирующему данный фермент одноименному гену. Хотя имеется большое количество исследований, посвященных влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на фармакокинетику галоперидола, вопрос о связи данных полиморфизмов с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов исследован в меньшем объеме.

Целью данной работы является обзор литературы, посвященной влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола.

Отобранные в данный обзор исследования разнородны по дизайну, группам испытуемых и особенностям лекарственной терапии. Однако результаты 6 из 8 отобранных для данного обзора свидетельствуют о влиянии полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность ЭПР. Таким образом, можно с осторожностью сделать заключение о более высоком риске развития экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола у промежуточных и медленных метаболизаторов (т.е. у носителей одного или двух аллелей гена CYP2D6 со сниженной функциональной активностью по CYP2D6) по сравнению с быстрыми метаболизаторами (носителями обоих аллелей с сохранной функцией), подчеркивает важность использования фармакогенетического подхода в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: галоперидол, семейство цитохрома P450, экстрапирамидная симптоматика.

THE INFLUENCE OF CYP2D6 POLYMORPHISMS ON THE SEVERITY OF EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS OF HALOPERIDOL TREATMENT

A.A. Kibitov, A.B. Shmukler

Haloperidol is one of the most popular first-generation antipsychotics. It is widely used for the treatment of schizophrenia and other mental diseases. The most prominent side effects of haloperidol treatment are extrapyramidal symptoms (EPS). The cytochrome P450 family enzyme CYP2D6 contributes greatly to the biotransformation of haloperidol. The CYP2D6 metabolic rate is known to be influenced by the CYP2D6 genotype. While there have been a lot of studies on the influence of CYP2D6 gene polymorphisms on the pharmacokinetic features of haloperidol treatment, the evidence about its impact on the severity of EPS is still insufficient.

We made a review of the literature regarding the influence of CYP2D6 polymorphisms on the severity of extrapyramidal side effects of haloperidol treatment.

Studies included in this review were heterogeneous in their design, participants and treatment features. Nevertheless, the results of 6 out of 8 included studies showed a connection between CYP2D6 genotype and the severity of EPS. Thus, with caution, we can conclude that intermediate and poor metabolizers (carriers of one or two alleles of CYP2D6 gene with decreased functional activity respectively) have a greater risk of developing extrapyramidal side effects of haloperidol treatment than extensive metabolizers (carriers of two fully functional alleles). This conclusion additionally emphasizes the importance of the introduction of a pharmacogenetic approach into routine clinical practice.

Key words: haloperidol, cytochrome P450 family, extrapyramidal side effects.

Кибитов Андрей Александрович – студент 5 курса факультета фундаментальной медицины Московского Государственного Университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: andreykibitov18@gmail.com

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

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

М.В. Преснякова, О.В. Костина, Ж.В. Альбицкая

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Нижний Новгород*

Цинк (Zn) – один из уникальных эссенциальных элементов, который конкурирует по своей значимости только с йодом, железом и магнием. И не случайно дефицит минерала признан по социальным и медицинским масштабам проблемой здравоохранения в развивающихся странах [95] и становится преобладающей проблемой старения населения развитых стран [105]. В Российской Федерации дефицит потребления Zn с питанием у детей составляет около 50–70% [8]. Ликвидация гипоцинкемии относится к числу неотложных задач ВОЗ [20, 21].

Биологическая роль и гомеостаз цинка. В организме цинк является вторым по распространенности микроэлементом после железа, к которому привязано около 10% белков. Цинк принимает участие во всех видах обмена, входит в состав 7 200 ферментов [61, 73], ему принадлежит важная роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот, он необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом, играет важную роль в процессе трансляции [5], роста и деления клеток, участвует в стабилизации и проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран, процессах мембранного транспорта [108], формировании антиоксидантного статуса в качестве протектора свободнорадикальных реакций [11], оказывает значительное влияние на иммунную систему [34] и процессы апоптоза [80], остеогенез, гемопоэз, клеточное дыхание, рост, формирование мозга и его нейротрансмиттерную функцию, выступая в качестве нейромодулятора и нейромедиатора [67], репродукцию и развитие плода [18]. Концентрация цинка сопряжена с восприимчивостью к обучению и механизмами памяти [96]. Катионы цинка выполняют в клетках каталитическую, структурную и регуляторную функции. Они катализируют гидролиз пептидов, белков, некоторых эфиров и альдегидов [13]. Цинк повышает активность остеобластов и ингибирует активность остеокластов. В клетках остеобластов цинк может усиливать пролиферацию клеток, активность щелочной фосфатазы и остеогенный эффект [54]. Катионы цинка регули-

руют биосинтез и хранение инсулина. Ионы цинка в качестве кофактора не только принимают участие в процессинге и хранении инсулина, но и являются сигнальной молекулой для α -клеток, высвобождаясь во внеклеточное пространство после секреции инсулина [17]. Открытие цинк-фингерных участков в белках показало наличие у цинка структурной функции. Катионы Zn^{2+} регулируют как ферментативную активность, так и стабильность белков, выступая одновременно как ион-активатор или ион-ингибитор. Регуляция доступности цинка у эукариот в первую очередь осуществляется компартиментализацией цинка и функционированием системы металлотионеин/тионеин, что позволяет контролировать клеточное содержание цинка. Биологическая незаменимость цинка подтверждается существованием гомеостатических механизмов, регулирующих его абсорбцию, распределение, клеточное потребление и экскрецию. Общее содержание цинка в организме человека составляет 2–4 г при концентрации в плазме 12–16 мкМ [47].

Для поддержания полноценного гомеостаза цинка необходимо достаточное ежедневное его потребление, потому что, в отличие от железа, в организме отсутствует специализированная система его депонирования. Самые высокие концентрации цинка обнаруживаются в мышцах, костях, коже и печени [42, 76]. Рекомендуемая суточная доза цинка зависит от возраста, пола, веса и фитатного содержания рациона [57]. Рекомендуемое потребление Zn в детском возрасте составляет от 3 до 15 мг/сут в зависимости от возраста и пола [6]. Основными пищевыми продуктами, рекомендуемыми для обогащения рациона питания Zn, являются: мясо, печень, морепродукты, злаковые, грибы, орехи, сыр, бобовые и др. Цинк из продуктов животного происхождения имеет более высокую биодоступность по сравнению с растительными продуктами питания. Дефицит цинка может быть обусловлен следующими причинами. Неперевариваемые растительные лиганды, такие

как фитат, некоторые пищевые волокна и хелатный лигнин ингибируют поглощение цинка. Другими факторами, влияющими на усвоение цинка, являются ионы металлов. В частности, усвоение цинка угнетается такими двухвалентными ионами, как Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Fe^{+2} и Cd^{+2} , в то время как ионы Mg^{+2} не влияют на данный процесс. Положительное влияние на абсорбцию цинка оказывают казеин, гистидин и метионин. Биологические добавки цинка обладают различной биодоступностью. Цинк, связанный с такими аминокислотами, как аспартат, цистеин и гистидин, обладает самой высокой концентрацией поглощения, затем следуют хлорид, сульфат и ацетат цинка, тогда как оксид цинка имеет самую низкую биодоступность [79, 83, 86].

Концентрация цинка в организме человека четко контролируется переносчиками цинка и цинк-связывающими белками. На основе топологии мембран транспортеры подразделяются на два семейства SLC39s/ZIPs и SLC30s/ZnTs. Посттрансляционная регуляция экспрессии ZIP и ZnT осуществляется цинкзависимым способом [27]. Переносчики семейства ZIP отвечают за транспортировку цинка либо из внеклеточного пространства, либо из внутриклеточных компартментов в цитозоль. Особенностью семейства ZnT является то, что транспорт цинка осуществляется из цитоплазмы во внутреннее пространство органелл или во внешнюю среду клетки [55]. Таким образом, белки ZnT работают в противодействии с ZIP-транспортерами [59]. Для каждого из транспортеров ZIP и ZnT характерна специфичность тканей и паттерн экспрессии, различная чувствительность к активаторам и локализация в определенных компартментах. ZnT-транспортеры локализованы в субклеточных компартментах, в то время как большинство ZIP-транспортеров – в плазматической мембране клеток [101]. Следует отметить, что мутации ZIP обычно связаны с нарушением эмбрионального развития, патологией развития соединительной ткани, изменениями гуморального иммунитета и шизофренией, в то время как мутации ZnT сопряжены с диабетом, задержанным ростом и нарушением остеогенеза, болезнью Альцгеймера и Паркинсона [52].

Металлотионеины (MT) – это богатые цистеином белки 6–7 кДа, которые связывают ионы металлов, в частности, цинк и медь [72]. До 20% внутриклеточного цинка связано с MT и может быстро высвободиться. Существует четыре разных класса MT: MT-1 и MT-2 повсеместно распространены по всему организму, их основная функция заключается в поддержании клеточного гомеостаза цинка и хелатирования тяжелых металлов. Экспрессия MT-3 и MT-4 ограничена типом паттерна клеток, причем MT-3 преимущественно обнаруживается в головном мозге, а MT-4 – в стратифицированном эпителии [61, 62].

В дополнение к MT существуют другие цинк-связывающие белки, которые действуют как система,

обеспечивающая хранение и контроль высвобождение цинка. Альбумин связывает около 80% всего плазменного цинка и считается основным переносчиком цинка. Взаимодействие между альбумином и Zn^{2+} имеет особую важность для обеспечения тканей и органов этим микроэлементом. Альбумин осуществляет транспорт абсорбированного цинка в печень, облегчает потребление Zn^{2+} эндотелиальными клетками и эритроцитами. Комплексы цинка с альбумином имеют быструю кинетику обмена и способствуют модуляции свободного цинка в плазме. Однако, повышение содержания жирных кислот, наблюдаемое при различных заболеваниях, сопровождающихся гипоальбуминемией, ведет к значительному снижению связывания и стехиометрического соотношения Zn^{2+} /альбумин, в то время как катионы цинка не влияют на стехиометрическое связывание жирных кислот [16, 68]. Также к цинк-связывающим белкам относятся альфа2-макроглобулин, гликопротеин богатый гистидином, семейство белков S100 [48].

Метаболизм цинка. Цинк с пищей поступает в проксимальную часть тонкой кишки, в дистальную двенадцатиперстную кишку или проксимальную тощую кишку [46, 74]. Внутри энтероцитов внутриклеточные транспортеры и цинковые буферные белки, такие как металлотионеины, влияют на транспорт и высвобождение цинка в кровоток [96]. Абсорбция цинка во многом зависит от состава пищи, содержания в ней белка, а также от состояния мукозного слоя тонкой кишки. Выведение цинка из организма осуществляется преимущественно с фекалиями – 90%, остальное количество – с мочой и потом (до 2–10%) [91, 100]. Цинк, абсорбированный в ЖКТ, поступает в кровь и распределяется в организме по скелетному типу: 62,6% от его общего количества определяется в скелетной мускулатуре, 22,4% – в костной системе, 11% – в предстательной железе и сетчатке. В меньшей степени цинк содержится в печени и почках, однако у новорожденных 25% этого микроэлемента может быть представлено именно в печени [1].

По сравнению с другими органами в организме человека самое высокое содержание цинка находится в мозге (150 мкмоль/л), 10-кратно превышая его концентрацию в сыворотке крови. Наибольшая концентрация цинка встречается в неокортексе, гиппокампе, страте и миндалине. В мозге цинк в качестве структурного компонента входит в состав 70% белков, обеспечивает эффективную работу более чем 2 000 транскрипционных факторов и 300 ферментов. Гипоцинкемия, подавляя GPR39 Zn^{+2} -чувствительный рецептор и снижая абсорбцию дофамина в клетках, способствует развитию депрессии [45, 77, 82, 83].

Установлено, что цинк, как один из важнейших микроэлементов, играет важную роль при различных патологических состояниях. В частности, дезре-

гуляция гомеостаза цинка может быть вовлечена в процессы, связанные с болезнью Альцгеймера, астмой и диабетом, а также с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая язвенный колит и болезнь Крона [25, 31, 35, 64, 111].

Значимость цинка для нормального функционирования ЖКТ заключается в модулировании концентрации внутриклеточной цАМФ, стимуляции процессов абсорбции в энтероцитах, регуляции кишечных нейронов. Кроме того, цинк, как компонент цинкового пальца, принимает участие в формировании, миграции и спецификации клеток в нервном гребне, которые являются производными энтеральной нервной системы [53].

Хорошо развитая последовательность узкоспециализированных процессов необходима для развития кишечника от эмбриональной кишечной трубки до сложного органа, ответственного за переваривание пищи и усвоение основных питательных веществ. Эти процессы зависят от правильной последовательности пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Учитывая, что эти процессы требуют множества цинк-зависимых ферментов, совершенно очевидно, что дефицит цинка, особенно во время эмбрионального развития кишечника, может привести к изменениям морфологии кишечника, функционального состояния и клеточного состава. В экспериментах на животных было показано, что дефицит цинка вызывает следующие нарушения: значительное уменьшение длины тонкого кишечника, морфологические изменения в тощей кишке, укорочение и сужение ворсинок, снижение впитывающей поверхности, угнетение пролиферации слизистых клеток и более медленную их миграцию, снижение пролиферации клеток крипты, ультраструктурные изменения на клеточном уровне, такие как появление мембраносвязанных аутофагических вакуолей, пикнотических ядер и расширенной периферии ядра, а также нарушение состава кишечного муцина, которое сопровождается дисфункцией секретирующих муцин кубических клеток [63, 84, 94, 99]. Хронический дефицит цинка снижает активность дисахаридаз, полноценное функционирование которых необходимо для переваривания углеводов и абсорбции сахаридов [56].

Таким образом, дефицит цинка оказывает негативное влияние на структуру и функцию кишечного эпителия, характеризующееся нарушением всасывания основных питательных веществ, недоеданием, диареей и воспалением в незрелой кишке.

Цинк, воспаление, психологический стресс. Дефицит цинка серьезно влияет практически на все компоненты иммунной системы. Даже незначительный дефицит цинка приводит к серьезной депрессии иммунной системы. Повышенная восприимчивость к инфекции связана с нарушением развития и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов и их сниженной активностью [78]. Исследо-

вания на пренатальных животных показали, что дефицит цинка, даже незначительный, приводит к уменьшению количества лимфоидных органов и уменьшению количества иммуноглобулинов [98]. Дисфункция иммунной системы рассматривается как одна из причин развития РАС. В посмертном мозге людей с РАС, как и в некоторых моделях на животных, сообщалось об активации астроглии и микроглии, что указывает на некоторую степень нейровоспаления [30, 65]. Воспаление также может быть опосредовано аномалиями в системе ЖКТ. Обычно борьба организма с патогенными микроорганизмами инициируется активацией системы комплемента, а также естественных клеток-киллеров и полиморфноядерных лейкоцитов. Все эти защитные механизмы подавляются недостатком цинка, что приводит к хронизации воспаления. Нарушение этих процессов связано с диареей и воспалительным заболеванием кишечника, которые также являются следствием дефицита цинка. Воспаление в ЖКТ может привести к кишечной проницаемости, обычно называемой «протекающей кишкой» [43].

Промежутки между клетками в тонкой кишке могут привести к тому, что продукты питания и другие токсины не полностью разрушаются, попадая в кровоток, что может вызвать ответную реакцию иммунной системы [103], запускающей выработку антител, тем самым способствуя развитию хронического воспаления. Длительный воспалительный процесс может повлиять на пролиферацию микробов в желудочно-кишечном тракте и вызвать дефицит витаминов и минералов, аллергию на пищевые продукты, а также развитие аутоиммунных заболеваний, таких как целиакия [58]. Кроме того, возможно прямое воздействие на мозг, вызывающее поведенческие, когнитивные и психические нарушения [97].

Воспаление кишечника и дефицит цинка связаны с физиологическим и психологическим стрессом. Исследования на животных показали, что психологический стресс снижает уровень цинка в сыворотке крови [104]. Гипоцинкемия и психологический стресс увеличивают выброс глюкокортикоидов, повышение которых, в свою очередь, связано с атрофией тимуса и снижением числа В-лимфоцитов. Кроме того, персистентный высокий уровень глюкокортикоидов может приводить к резистентности глюкокортикоидных рецепторов, тем самым препятствуя подавлению иммунной системы. Данный процесс необходим для ограничения воспаления [87].

В конечном итоге, нарушения ЖКТ, дисфункция иммунной системы, развитие стресса и дефицит цинка являются взаимосвязанными процессами, конечным результатом взаимодействия которых может быть измененная передача сигналов в развивающийся мозг, возможно, обуславливающая его дисфункцию у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Цинк и РАС. Одним из наиболее сложных видов детской психопатологии с точки зрения этиопатогенеза и клинко-диагностической дифференциации являются расстройства аутистического спектра. Особенностью РАС является нарушение статуса микроэлементов, в частности, дефицит цинка. Ключевое место среди причин развития гипопинкемии при РАС занимает внутриутробная недостаточность этого минерала, которая способствует не только осложнению протекания беременности, но и дефектам развития плода, нарушению функционирования органов и систем [9, 10, 19]. Среди причин сниженного содержания цинка у беременных могут быть как недостаточное потребление с продуктами питания, прием препаратов кальция, железа и фолиевой кислоты, влияющих на усвоение цинка, так и повышенный уровень меди. На уровень цинка влияет прием беременными антибиотиков тетрациклинового ряда, кортикостероидов, препаратов, снижающих давление [100]. Курение во время беременности ассоциируется с более низким содержанием цинка в крови и более высокими концентрациями тяжелых металлов – кадмия и свинца, являющихся антагонистами цинка [85]. Наиболее серьезными последствиями пренатальной недостаточности цинка у детей являются когнитивные нарушения, иммунодефицитные состояния, нарушения функционирования кишечника [2, 12].

У детей, испытавших в антенатальный период недостаточность цинка, достоверно чаще встречаются желудочно-кишечные нарушения, которые в большинстве случаев (до 80%) могут сопровождаться пищевой сенсibilизацией, воспалением, изъязвлением слизистой оболочки кишечника. Атрофические изменения ворсинок кишечника могут быть опосредованы снижением пролиферации и увеличением апоптоза клеток слизистой оболочки, что в итоге влечет за собой уменьшение поглощающей поверхности. Ферментативная недостаточность проявляется в снижении активности цинк-зависимых щелочной фосфатазы и лейцинаминопептидазы, а недостаточность мальтазы, сахаразы и лактазы лежит в основе нарушения усвоения углеводов [91, 94, 99, 107]. Развивающийся при этом синдром мальабсорбции еще в большей степени усугубляет дефицит цинка у детей с РАС. Причины, лежащие в основе нарушений работы пищеварительного тракта у детей с расстройствами аутистического спектра, включают в себя также нарушение микрофлоры и дискинезию кишечника, а также желчного пузыря [7, 24, 36, 60]. Поддержание адекватного состояния цинка во время беременности может стать перспективным подходом для предотвращения когнитивных, нервно-поведенческих и других расстройств у детей.

В недавних исследованиях доказана четкая ассоциация дефицита цинка, нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта и выраженности психоневрологических расстройств у детей с

аутизмом [100]. Одной из причин дефицита цинка у детей с РАС является нарушение всасывания этого микроэлемента, обусловленное недостатком транспортных белков. Установлено, что кроме участия в формировании синаптических связей, белок Shank3 оказывает влияние на экспрессию в энтероцитах кишечника таких транспортных белков цинка как ZIP2 и ZIP4. Снижение ZIP2 и ZIP4 отмечаемое у детей с РАС может быть следствием мутаций, влекущих за собой в конечном итоге уменьшение содержания цинка в органах и тканях [81].

Одним из звеньев патогенеза РАС является нарушение интеграции нервной и иммунной систем [29, 44]. В связи со значительной ролью цинка в функционировании иммунной системы [69, 106] предполагается, что низкая обеспеченность цинком в первые годы жизни может способствовать снижению иммунитета у детей с РАС. Уязвимость ребенка перед инфекциями, применение антибиотиков влечет за собой нарушение микрофлоры кишечника. Дисбактериоз создает порочный круг, приводящий к дальнейшему ухудшению иммунной системы, усилению продукции микрофлорой нейротоксинов, нарушающих нормальное развитие нервной системы, синдрому дырявого кишечника и абсорбции ксенобиотиков, тем самым способствуя проявлениям РАС, в том числе и регрессивного аутизма [71, 75]. Исследование роли цинка в перекрестной взаимосвязи между нарушениями функционирования кишечника и проявлениями РАС являются основой для понимания механизмов патогенеза данной патологии, диагностики и лечения неврологических и желудочно-кишечных нарушений у детей с аутизмом.

Полученные в результате молекулярно-генетического исследования данные [37] указывают на изменения в структуре гена MT-3 и, как следствие, на нарушение синтеза и нормального функционирования MT. Авторы публикации отмечают связь наличия мутаций в гене MT-3 с предрасположенностью к развитию РАС и нарушениям функционирования иммунной системы, желудочно-кишечного тракта и микроэлементного статуса [4].

Предполагается, что дефицит цинка, который является структурным компонентом ферментов, участвующих в синтезе ДНК, транскрипционных факторов (цинк-пальцевых белков), обеспечивающих метилирование ДНК, способен индуцировать эпигенетические повреждения у детей с РАС [110]. Установлено, что мутации в генах белков семейства SHANK, которые являются частью цинк-опосредованной сигнальной системы, ассоциированы с повышенным риском развития РАС [49, 51]. Важность этих белков заключается в том, что они участвуют в процессе синаптогенеза на постсинаптическом уровне и отвечают за фиксацию глутаматных рецепторов и нейролиггин-нейрексинных комплексов, модулируя таким образом передачу нервного импульса [15, 50]. Недостаточность цинка у детей с РАС ассоциирована со

снижением концентрации тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты [88].

В связи с тем, что дети с РАС испытывают состояние окислительного стресса [22, 38, 40], а цинк является структурным компонентом антиоксиданта Cu, Zn-содержащей супероксиддисмутазы, то очевидно, что этот минерал участвует в регуляции перекисных процессов.

На сегодняшний момент является дискуссионным вопрос о содержании цинка в различных биологических субстратах. Анализ литературы показал неоднозначность сведений о содержании цинка у детей с РАС. Ряд авторов отмечают снижение концентрации этого минерала в плазме крови [28, 41, 70, 89]. Проведенные исследования у детей, в которых учитывали степень выраженности проявлений аутизма по шкале CARS [66], обнаружили значимую отрицательную корреляцию между соотношением Zn/Cu и тяжестью заболевания, а также продемонстрировали высокую чувствительность (90%) и специфичность (91,7%) показателя Zn/Cu, что позволяет рассматривать его в качестве биомаркера РАС.

J.B.Adams и соавт. [23] и P.F.Saldanha Tschinkel [90] не выявили изменений содержания цинка в сыворотке крови у детей с РАС по сравнению с контрольными значениями, в то время как исследования E.C.Стасиун и соавт. [32] показали низкую обеспеченность цинком в крови при данной патологии. В масштабных исследованиях, проведенных H.Yasuda и соавт. [109], изучалось содержание цинка в волосах у 1 967 детей с аутистическими расстройствами. Частота встречаемости дефицита цинка в возрастной группе 0–3 года и 4–9 лет оценивалась как 43,5 и 28,1% у мальчиков, 52,5 и 28,7% у девочек соответственно. В группе детей в возрасте 10–15 лет уровень дефицита цинка у мальчиков и девочек составил 3,3 и 3,5% соответственно. Таким образом, отмечена зависимость частоты встречаемости дефицита этого микроэлемента от возраста, но не от пола. Наиболее подвержены дефициту цинка оказались дети младшей возрастной группы. В связи с тем, что недостаток цинка в раннем возрасте может играть определенную роль в развитии нервных расстройств и участвовать в патогенезе РАС, авторы рекомендуют прием препаратов с цинком в возрасте до 10 лет для лечения и профилактики данной патологии.

Проведенные в нашей стране исследования показали зависимость клинической картины РАС от статуса микроэлементов, в частности, выраженности инфантильного психоза от уровня цинка в крови [14, 93].

Результаты мета-анализа, представленного A.Saghazadeh и соавт. [89], продемонстрировали снижение концентрации цинка в волосах у детей с РАС, проживающих в странах азиатского региона, по сравнению со здоровыми детьми и детьми с РАС из других стран.

Исследование содержания цинка в волосах и ногтях у детей с РАС показало корреляцию со степенью тяжести состояния, оцениваемой по шкале CARS [3].

В то же время, исследования, проведенные E.Elsheshtawy и соавт. [39], не обнаружили корреляцию между степенью тяжести РАС по шкале CARS и содержанием цинка.

Одним из современных диагностических подходов оценки цикличности изменений минеральных элементов является определение концентрации микроэлемента в выпавших молочных зубах методом лазерной абляционной масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. P.Curtin и соавт. [33], изучив особенности изменений содержания цинка в зубах детей, начиная с периода внутриутробного развития (со второго триместра беременности) и до 1 года, обнаружили значительную разницу в параметрах, характеризующих цикличность содержания Zn у детей с РАС в сравнении со здоровыми детьми. Чувствительность и специфичность данного метода составили 85–100% и 90–100% соответственно, что позволяет рассматривать результаты данного метода в качестве биологического маркера РАС.

Совершенно другие выводы представляют N.Baknejad и соавт. [26], основываясь на результатах проведенного ими мета-анализа: содержание цинка в волосах, ногтях и зубах пациентов с РАС соответствует уровню здоровых детей, однако в крови регистрируется снижение его концентрации.

Столь разнонаправленные результаты исследований содержания цинка в биосубстратах могут быть связаны с отличиями в дизайне исследований: различные лабораторные методы оценки минерального обмена, неоднородность групп по возрасту, степени тяжести, а также, в ряде работ – недостаточный размер выборки.

Разработка препаратов, корригирующих дефицит цинка, является одним из современных и перспективных научных направлений. В частности, S.Nagmeyer и соавт. [51], основываясь на результатах проведенных ими ранее исследованиях у детей с акродермической энтеропатией [92], предлагают у детей с РАС, имеющих нарушения в транспортной системе цинка, применять пищевые добавки, включающие комплексы аминокислот с цинком, которые будут абсорбироваться в энтероциты с участием уже других транспортных белков. Авторы предполагают, что восстановление содержания цинка окажет влияние на уровень Shank3 и на работу синапсов и, таким образом, будет способствовать снижению выраженности проявлений РАС. Для достижения результата необходимо не только достаточное поступление цинка в кровь, но и максимально эффективное преодоление гематоэнцефалического барьера, в связи с чем актуальным является поиск новых путей доставки этого микроэлемента в мозг. Одним

из возможных способов такой доставки может быть использование наночастиц, показавшее свою эффективность на модели болезни Альцгеймера и предполагающее дальнейшее исследование на модели аутизма [102].

Таким образом, цинк – биологически значимый микроэлемент, который является одним из ключевых

факторов поддержания гомеостаза в здоровом организме и неотъемлемым компонентом патогенеза различных патологических состояний. Коррекцию статуса цинка у детей с РАС можно рассматривать как одну из многообещающих терапевтических мишеней, а изучение роли цинка в патогенезе РАС – перспективным научным направлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гармаза Ю.М., Слобожанина Е.И. Эссенциальность и токсичность цинка. Биофизические аспекты // Биофизика. 2014. Т. 59, № 2. С. 322–337.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных патологий плода // Мед. алфавит. 2016. Т. 1, № 7. С. 19–25.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6. С. 116–129.
4. Докукина Т.В., Марчук С.А., Гайдукевич И.В., Сергеев Г.В. Молекулярно-генетическая диагностика расстройств аутистического спектра // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 3, № 2. С. 46–50.
5. Журавлева Е.А., Каменская Е.Н., Бульина Е.А. и соавт. Роль цинка и меди в микронутриентном статусе новорожденного // Экология человека. 2007. № 11. С. 23–28.
6. Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В. Анализ фактического питания детей младшего школьного возраста г. Смоленска. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии // Сборник статей. СПб., 2016. С. 172–180.
7. Мухина Ю.Г., Зоненко О.Г. Патология пищеварительной системы и аутизм // Аутизм и нарушения развития. 2012. № 1. Р. 17–28.
8. Нормативы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Метод. рекомендации МР 2.3.1.2432-08.3.2.1. Рациональное питание. М., 2008. 40 с.
9. Олина А.А., Садыкова А.К. Значение дефицита цинка в формировании репродуктивного здоровья (обзор литературы) // Пермский мед. журнал. 2015. № 5. С. 138–143.
10. Осипова Е.В., Адоевцева Т.В., Аталян А.В. К вопросу о роли цинка в формировании неврологической патологии у детей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2004. Т. 1, № 2. С. 217–221.
11. Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Задорина Е.В. Роль основных минеральных веществ в питании детей // Вестн. Перинатол. и педиатр. 2018. Т. 63, № 1. С. 122–127.
12. Прасад А.С. Цинк для человека: терапевтическое действие и токсичность // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. № 6. С. 9–13.
13. Сальникова Е.В. Цинк – эссенциальный элемент (обзор) // Вестник ОГУ. 2012. Т. 146. № 10. С. 170–172.
14. Тиньков А.А., Жегалова И.В., Ключник Т.П. и соавт. Взаимосвязь уровней эссенциальных металлов и микроэлементов в волосах и сыворотке с клинической картиной расстройств аутистического спектра // Микроэлементы в медицине. 2018. Т. 19, № 3. С. 9–7.
15. Трифонова Е.А., Хлебодарова Т.М., Груntenко Н.Е. Аутизм как проявление нарушения молекулярных механизмов регуляции развития и функций синапсов // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 6. С. 959–967.
16. Шейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты // Вестник ВГМУ. 2015. Т. 14, № 2. С. 16–22.
17. Шейбак В.М. Синтез и секреция инсулина: роль катионов цинка // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 1. С. 5–8.
18. Шейбак Л.Н. Роль значение цинка в перинатологии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 2. С. 30–36.
19. Ших Е.В. Роль микронутриентов в сохранении здоровья матери и профилактике патологических состояний новорожденного // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 2. С. 37–42.
20. Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Сафронов В.В., Стефанюк М.И. Цинкдефицитные дети: долговременные последствия и перспективы здоровья // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Сборник трудов. 2018. С. 176–183.
21. Щеплягина Л.А., Нетребенко О.К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы) // Лечение и профилактика. 2012. Т. 1, № 2. С. 6–15.
22. Abruzzo P.M., Ghezzi A., Bolotta A. et al. Receiver Operating Characteristic Curves in Evaluating Marker Sensitivity and Specificity // Dis. Markers. 2015. Vol. 2015.
23. Adams J.B. et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity // Nutr. Metab. 2011. Vol. 8, N 1. P. 34.
24. Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D. et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity // BMC Gastroenterol. 2011. N 11. P. 22.
25. Ananthakrishnan A.N., Khalili, H., Song M. et al. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: A prospective cohort study // Int. J. Epidemiol. 2015. Vol. 44. P. 1995–2005.
26. Babaknejad N., Sayehmiri F., Sayehmiri K. et al. The Relationship between Zinc Levels and Autism: A Systematic Review and Meta-analysis // Iran J. Child. Neurol. 2016. Vol. 10, N 4. P. 1–9.
27. Baltaci A.K., Yuce K. Zinc Transporter Proteins // Neurochem. Res. 2018. Vol. 43, N 3. P. 517–530.
28. Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S. et al. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder // Acta Neurobiol. Exp. 2016. N 76. P. 257–268.
29. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders // Acta Neurobiol. Exp. 2013. Vol. 73, N 2. P. 225–236.
30. Bozalioğlu S., Ozkan Y., Turan M., Simsek B. Prevalence of zinc deficiency and immune response in short-term hemodialysis // J. Trace Elements Med. Biol. 2005. Vol. 18, N 3. P. 243–249.
31. Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: New insights into an old story // Nutr. Res. Rev. 2013. Vol. 26. P. 1–11.
32. Craciun E.C., Bjorklund G., Tinkov A.A. et al. Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder // Metab. Brain Dis. 2016. Vol. 3, N 4. P. 887–890.
33. Curtin P., Austin C., Curtin A. Dynamical features in fetal and postnatal zinc-copper metabolic cycles predict the emergence of autism spectrum disorder // Sci. Adv. 2018. Vol. 4, N 5. e1293.
34. Daaboul D., Rosenkranz E., Uciechowski P., Rink L. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1beta-induced IL-2 production in T-cells // Metallomics. 2012. Vol. 4, N 10. P. 1088–1097.
35. Devirgiliis C., Zalewski P.D., Perozzi G., Murgia C. Zinc fluxes and zinc transporters genes in chronic diseases // Mutation Res. 2007. Vol. 622. P. 84–93.
36. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings // Autism Dev. Dis. 2017. N 47. P. 480.
37. Dufault R., Lukiw W.J. et al. A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States // Clin. Epigenetics. 2012. Vol. 4, N 1.
38. El-Ansary A., Bjorklund G., Chirumbolo S., Alnakhl O.M. Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder // Metab. Brain Dis. 2017. Vol. 32, n 4. P. 1209–1221.
39. Elsheshtawy E., Tobar S., Sherra K. et al. Study of some biomarkers in hair of children with autism // Middle East Curr. Psychiatry. 2011. Vol. 18, n 1. P. 6–10.
40. Essa M.M., Subash S., Braid N. et al. Role of NAD(+), Oxidative Stress and tryptophan Metabolism in Autism Spectrum Disorders // Int. J. Tryptophan Res. 2013. N 6. P. 15–28.
41. Faber S., Zinn G.M., Kern J.C., Kingston H.M. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders // Biomarkers. 2009. Vol. 14, N 3. P. 171–180.
42. Favier A., Favier M. Effects of zinc deficiency in pregnancy on the mother and the newborn infant // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1990. Vol. 85. P. 13–27.

43. Fiorentino M., Sapone A., Senger S. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders // *Mol Autism*. 2016. Vol. 29, N 7. P. 49.
44. Fluegge K. Humoral immunity and autism spectrum disorders // *Immunol. Lett*. 2017. Vol. 185. P. 90–92.
45. Fukada T., Kambe T. Welcome to the World of Zinc Signaling // *Sci*. 2018. Vol. 9. P. 19–23.
46. Gaier E.D., Rodriguez R.M., Zhou J. et al. In vivo and in vitro analyses of amygdala function reveal a role for copper // *J. Neurophysiol*. 2014. Vol. 111. P. 1927–1939.
47. Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in infection and inflammation // *Nutrients*. 2017. Vol. 17, N 9. P. 624.
48. Gilston B.A., Skaar E.P., Chazin W.J. Binding of transition metals to S100 proteins // *Sci. China Life Sci*. 2016. Vol. 59. P. 792–801.
49. Grabrucker S., Jannetti L., Eckert M. et al. Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders // *Brain*. 2014. Vol. 137, N 1. P. 137–152.
50. Ha H.T.T., Leal-Ortiz S., Lalwani K. et al. Shank and Zinc Mediate an AMPA Receptor Subunit Switch in Developing Neurons // *Front Mol. Neurosci*. 2018. N 11. P. 1–22.
51. Hagmeyer S., Sauer A.K., Grabrucker A.M. Prospects of Zinc Supplementation in Autism Spectrum Disorders and Shankopathies Such as Phelan McDermid Syndrome // *Synaptic Neurosci*. 2018. N 10. P. 1–11.
52. Hara T., Takeda T., Takagishi T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis // *J. Physiol. Sci*. 2017. Vol. 67. P. 283–301.
53. Hegarty S., Sullivan A.M., O'Keefe G.W. Zeb2: A multifunctional regulator of nervous system development // *Prog. Neurobiol*. 2015. Vol. 132. P. 81–95.
54. Hie M., Tsukamoto I. Administration of zinc inhibits osteoclastogenesis through the suppression of RANK expression in bone // *Eur. J. Pharmacol*. 2011. Vol. 668, N1. P. 140–146.
55. Hojyo S., Fukada T. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis // *Arch. Biochem. Biophys*. 2016. Vol. 5. P. 1–8.
56. Honscheid A., Rink L., Haase H. T-lymphocytes: a target for stimulatory and inhibitory effects of zinc ions // *Endocrine, Metabolic Immune Dis. –Drug Targets*. 2009. Vol. 9, N 2. P. 132–144.
57. Jeong J., Eide D.J. The SLC39 family of zinc transporters // *Mol. Asp. Med*. 2013. Vol. 34. P. 612–619.
58. Julio-Pieper M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders a controversial association // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014. Vol. 40, N 10. P. 1187–1201.
59. Kambe T., Hashimoto A., Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases // *Cell. Mol. Life Sci*. 2014. Vol. 71. P. 3281–3295.
60. Kang D.W., Park J.G., Ilhan Z.E. et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. e68322.
61. Kimura T., Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. Vol. 1, N 3. P. 336.
62. King J.C. Zinc: An essential but elusive nutrient // *Am. J. Clin. Nutr*. 2011. Vol. 94. P. 679–684.
63. Koo S.I., Turk D.E. Effect of zinc deficiency on the ultrastructure of the pancreatic acinar cell and intestinal epithelium in the rat // *J. Nutrition*. – 1977. Vol. 107, N 5. P. 896–908.
64. Kruis W., Phuong Nguyen G. Iron deficiency, zinc, magnesium, vitamin deficiencies in Crohn's disease: Substitute or not? // *Dig. Dis*. 2016. Vol. 34. P. 105–111.
65. Laurence J.A., Fatemi S.H. Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects // *Cerebellum*. 2005. Vol. 4, N 3. P. 206–210.
66. Li S.O., Wang J.L., Björklund G. et al. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders // *Neuroreport*. 2014. Vol. 25, N 15. P. 1216–1220.
67. Li Y., Hough C.J., Suh S.W., Sarvey J.M., Frederickson C.J. Rapid translocation of Zn2+ from presynaptic terminals into postsynaptic hippocampal neurons after physiological stimulation // *J. Neurophysiol*. 2001. Vol. 86. P. 2597–2604.
68. Lu J., Stewart A.J., Sadler P.J. et al. Albumin as a zinc carrier: Properties of its high-affinity zinc-binding site // *Biochem. Soc. Trans*. 2008. Vol. 36. P. 1317–1321.
69. Maars M., Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation // *Arch. Biochem. Biophys*. 2016. Vol. 1, N 611. P. 58–65.
70. Macedoni-Lukšić M., Gosar D., Björklund G. Levels of metals in the blood and specific porphyrins in the urine in children with autism spectrum disorders // *Biol. Trace Elem. Res*. 2015. Vol. 163, N 1–2. P. 2–10.
71. Mangiola F., Ianaro G., Franceschi F. et al. Gut microbiota in autism and mood disorders // *World J Gastroenterol*. 2016. N 22. P. 361–368.
72. Maret W. The function of zinc metallothionein: A link between cellular zinc and redox state // *Nutr*. 2000. Vol. 130. P. 1455S–1458S.
73. Mason J.B. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients // L.S.Goldman, I.Andrew (Eds.). *Cecil Medicine*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016. P. 1445–1455.
74. Maureira C., Letelier J.C., Alvarez O. et al. Copper enhances cellular and network excitabilities and improves temporal processing in the rat hippocampus // *C. Eur. J. Neurosci*. 2015. Vol. 42. P. 3066–3080.
75. Mezzelani A., Landini M., Facchiano F. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: a translational hypothesis for regressive autism pathogenesis // *Nutr. Neurosci*. 2015. Vol. 18, N 4. P.145–161.
76. Mills C.F. Zinc in Human Biology // *Physiology of Zinc: General Aspects*; Springer: London, UK, 2013. 387 p.
77. Mlyniec K., Singewald N., Holst B., Nowak G. GPR39 Zn(2+)-sensing receptor: a new target in antidepressant development? // *Affect. Dis*. 2015. Vol. 174. P. 89–100.
78. Mulhern S.A., Vessey A.R., Taylor G.L., Magruder L.E. Suppression of antibody response by excess dietary zinc exposure during certain stages of ontogeny // *Proceedings Society Ex. Biol. Med*. 1985. Vol. 180, N 3. P. 453–461.
79. Otten J.J., Hellwig J.P., Meyers L.D. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements // National Acad. Press: Washington, DC, USA, 2006. Available online: <https://doi.org/10.17226/11537>
80. Pang W., Leng X., Lu H. et al. Depletion of intracellular zinc induces apoptosis of cultured hippocampal neurons through suppression of ERK signaling pathway and activation of caspase-3 // *Neurosci. Lett*. 2013. Vol. 552. P. 140–145.
81. Pfaender S., Sauer A.K., Hagmeyer S. et al. Zinc deficiency and low enterocyte zinc transporter expression in human patients with autism related mutations in SHANK3 // *Sci. Rep*. 2017. N 7.
82. Portbury S.D., Adlard P.A. Zinc Signal in Brain Diseases // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 23, N 8. P. E2506.
83. Prasad A.S. Discovery of human zinc deficiency: Its impact on human health and disease // *Adv. Nutr*. 2013. Vol. 4. P. 176–190.
84. Quarterman J., Jackson F.A., Morrison J.N. The effect of zinc deficiency on sheep intestinal mucin // *Life Sciences*. 1976. Vol. 19, N 7. P. 979–986.
85. Razagui I.B., Ghribi I. Maternal and neonatal scalp hair concentrations of zinc, cadmium, and lead: relationship to some lifestyle factors // *Biol. Trace Elem. Res*. 2005. Vol. 106, N 1. P. 1–28.
86. Reiber C., Brieger A., Engelhardt G. et al. Zinc chelation decreases IFN-β-induced STAT1 upregulation and iNOS expression in RAW 264.7 macrophages // *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017. Vol. 44. P. 76–82.
87. Rodrigues-Mascarenhas S., Santos N.F.D., Rumjanek V.M. Synergistic effect between ouabain and glucocorticoids for the induction of thymic atrophy // *Biosci. Rep*. 2006. Vol. 26, N 2. P. 159–169.
88. Russo A.J., Devito R. Analysis of copper and zinc plasma concentration and the efficacy of zinc therapy in individuals with Asperger's Syndrome, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) and Autism // *Biomark. Insights*. 2011. N 6. P. 127–133.
89. Saghaadeh A., Ahangari N., Hendi K. et al. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis // *Rev. Neurosci*. 2017. Vol. 28, N 7. P. 783–809.
90. Saldanha Tschinkel P.F. Plasma concentrations of the trace elements copper, zinc and selenium in Brazilian children with autism spectrum disorder // *Biomed. Pharmacother*. 2018. N 106. P. 605–609.
91. Sandstead H.H., Freeland-Graves J.H. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency // *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2014. Vol. 28, N 4. P. 414–417.
92. Sauer A.K., Pfaender S., Hagmeyer S. et al. Characterization of zinc amino acid complexes for zinc delivery in vitro using Caco-2 cells and enterocytes from al. hiPSC // *Biomaterials*. 2017. Vol. 30. P. 643–661.
93. Skalny A.V., Simashkova N.V., Skal'naya A.A. et al. Assessment of gender and age effects on serum and hair trace element levels in children with autism spectrum disorder // *Metab. Brain Dis*. 2017. N 32. P. 1675–1684.
94. Southon S., Livesey G., Gee J.M., Johnson I.T. Intestinal cellular proliferation and protein synthesis in zinc-deficient rats // *Br. J. Nutrition*. 1985. Vol. 53, N 3. P. 595–603.
95. Takeda A. Significance of Zn(2+) signaling in cognition: Insight from synaptic Zn(2+) dyshomeostasis // *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2014. Vol. 28. P. 393–396.
96. Tamano H., Koike Y., Nakada H. et al. Significance of synaptic Zn2+ signaling in zincergic and non zincergic synapses in the hippocampus in cognition // *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2016. Vol. 38. P. 93–98.
97. Tao L., Zheng Y., Shen Z. et al. Psychological stress-induced lower serum zinc and zinc redistribution in rats // *Biol. Trace Elem. Res*. 2013. Vol. 155, N 1. P. 65–71.
98. Tetreault N.A., Hakeem A.Y., Jiang S. Microglia in the cerebral cortex in autism // *J. Autism Developmental Dis*. 2012. Vol. 42, N 12. P. 2569–2584.

99. Tran C.D., Cool J., Xian C.J. Dietary zinc and metallothionein on small intestinal disaccharidases activity in mice // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, N 3. P. 354–360.
100. Vela G., Stark P., Socha M. et al. Zinc in gut-brain interaction in autism and neurological disorders // *Neural. Plast.* 2015. 972791.
101. Vignesh S.K., Figueroa L.J.A., Porollo A. et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival // *Immunity.* 2013. Vol. 39. P. 697–710.
102. Vilella A., Belletti D., Sauer A.K. et al. Reduced plaque size and inflammation in the APP23 mouse model for Alzheimer's disease after chronic application of polymeric nanoparticles for CNS targeted zinc delivery // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018. Vol. 49. P. 210–221.
103. Visser J., Rozing J., Sapone A. et al. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms // *Ann. NY Acad. Sci.* 2009. Vol. 1165. P. 195–205.
104. Watanabe M., Tamano H., Kikuchi T., Takeda A. Susceptibility to stress in young rats after 2-week zinc deprivation // *Neurochem. Int.* 2010. Vol. 56, N 3. P. 410–416.
105. Wessells K.R., Brown K.H. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: Results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. e50568.
106. Wessels L., Maywald M., Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function Rink // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, N 12. P. 1–44.
107. Williams B.L., Hornig M., Buie T. et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, N 9. e24585.
108. Williams R.J. Zinc in evolution // *J. Inorg. Biochem.* 2012. Vol. 111. P. 104–109.
109. Yasuda H., Yoshida K., Yasuda Y., Tsutsui T. Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders // *Sci. Rep.* 2011. N 1. P. 129.
110. Yasuda H., Tsutsui T. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs) // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013. Vol. 10, N 11. P. 6027–6043.
111. Zalewski P.D. Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: Basic mechanisms and clinical targets: A review // *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 105. P. 127–149.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

М.В. Преснякова, О.В. Костина, Ж.В. Альбицкая

В данном обзоре представлены современные сведения о биологической значимости, гомеостазе, метаболизме, механизмах регуляции цинка, а также взаимосвязи его дефицита с нарушениями желудочно-кишечного тракта, воспалением, психологическим стрессом.

Рассматривается роль цинка в развитии расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: цинк, расстройства аутистического спектра, дети, обзор.

BIOLOGICAL ROLE OF ZINC AND ITS IMPORTANCE FOR PATHOGENESIS OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

M.V. Presnyakova, O.V. Kostina, Zh.V. Albitskaya

This review presents recent findings concerning biological role, homeostasis, metabolism and regulation mechanisms for zinc, as well as associations between zinc deficit and gastrointestinal tract ailments,

inflammation and psychological stress. The authors focus on the role of zinc in autistic spectrum disorders (ASD).

Key words: zinc, autistic spectrum disorders, children, review

Преснякова Марина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группы биохимии отдела лабораторных исследований Научно-исследовательского Института профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; e-mail: Presnyakova@list.ru

Костина Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группы биохимии отдела лабораторных исследований Научно-исследовательского Института профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Альбицкая Жанна Вадимовна – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, невролог высшей категории, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Н.М. Максимова, Т.С. Булгакова, М.Г. Узбеки

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

Цитокины – это белковые информационные молекулы, секретируемые различными иммунными клетками, в первую очередь, лимфоцитами, участвующие в передаче сигнала от одной клетки к другой и обеспечивающие при этом развитие иммунного ответа [5].

Физиологически здоровое состояние центральной нервной системы обеспечивается преобладанием синтеза противовоспалительных цитокинов. Развитие иммунного ответа в ней зависит от состояния глиальных клеток, баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и факторов, которые еще предстоит изучить.

Один из первых цитокинов – интерферон, был случайно открыт в 1957 году. Впервые термин «цитокины» предложил в 1974 году Стенли Козн.

В этом же году С.В.Скуркович – российский и американский ученый-иммунолог [10], впервые заявил, что чрезмерный синтез интерферона может приводить к аутоиммунным заболеваниям, и что удаление интерферона (цитокинов) из организма может быть одним из методов терапии. В 1975 году С.В.Скуркович, совместно с другими американскими коллегами, впервые использовал анти-IFN- α антитела для лечения пациентов с ревматоидным артритом с положительным эффектом. Американские ученые предположили, что некоторые типы интерферонов, в частности, IFN- α и IFN- γ участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний, в то время как, возможно, другие цитокины, такие как IL-10, IL-4 и IFN- β , способны подавлять этот процесс. Они выявили ряд аутоиммунных и эндогенных состояний, при которых повышенные уровни цитокинов могут иметь патогенетическое значение.

В литературе существует множество различных классификаций цитокинов, но основной является классификация по типу рецепторов [28].

Свое действие цитокины реализуют через две основные сигнальные системы: JAK-STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Tran-

scription) и NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [28].

Цитокины при шизофрении

По данным О.Т.Preble [63], в крови и ликворе у части пациентов с острыми психозами выявляются высокие титры интерферона. F.Shintani [70] выявлял увеличение уровня IL-6 в крови у пациентов с шизофренией, повышение которого может отражать неспецифический стресс-ответ [41]. С.Г. McAllister [59] обнаружил повышение уровня IL-2 в крови у пациентов с рецидивирующим течением шизофрении. По мнению автора, он является предиктором ухудшения состояния пациента и возникновения рецидива шизофрении. При аутизме отмечается повышение в крови IL-12, IFN- γ [72]. Кроме этого, в Томской психиатрической больнице Т.П. Ветлугиной [9] были получены убедительные данные активации В клеточного звена гуморального иммунитета и специфической дисфункции иммунитета Т-клеточного звена при расстройствах шизофренического спектра.

В последнее время появились многочисленные исследования по изучению влияния психофармакотерапии на цитокиновый профиль у пациентов. Оказалось, что психотропные препараты изменяют состояние иммунитета. Например, после применения рисперидона отмечается снижение уровня IFN- γ в крови [26], снижение уровня IL-2 [83], а также повышение IL-12, который активирует противовоспалительные реакции [50]. Кветиапин снижает продукцию TNF- α [18]. Галоперидол снижает уровень IL-2 в сыворотке крови [83].

Имеются данные об эффективности антибиотика миноциклина при лечении психических заболеваний. При сочетании рисперидона и миноциклина отмечалась значительно большая редукция негативных симптомов при шизофрении, чем при монотерапии рисперидоном [82]. Кроме этого, снижается уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 в крови.

В 1977 году С.В.Скуркович [10, 73] впервые предположил, что в лечении шизофрении может быть использована антицитокиновая терапия.

Несколько позже Н.Катилла [47] на базе центральной университетской больницы города Хельсинки проводил эксперимент по лечению хронической шизофрении при использовании IFN- α . Его подкожно вводили в дозе 3 млн. ЕД 5 раз в неделю в течение 8 недель, с двухнедельным перерывом между ними. Клиническое улучшение наблюдалось у 3 из 9 пациентов и заключалось в виде уменьшения негативной симптоматики, повышения социальной активности. Наблюдение интересно, однако эти данные требуют подтверждения на значительно большей выборке.

Об эффективности терапии шизофрении моноклональными антителами писал В.Дж.Миллер [60]. Р.Р.Джирджис, А.Чарлеглио [38] использовали тоцилизумаб – антитела к рецептору IL-6 для лечения позитивных и негативных симптомов шизофрении. На фоне применения данного препарата уровень IL-6 в крови снижался по сравнению с группой плацебо, однако клинических улучшений не наблюдалось. Авторы объяснили это отсутствием способности этого лекарства проникать в центральную нервную систему.

Также известны исследования, проводимые А.И.Вороновым и его коллегами в Новосибирске, по применению криоконцентрированного композиционного раствора цитокинов для лечения шизофрении, что позволяет достигать стойкой ремиссии заболевания. Этот раствор применяется интраназально либо внутрь при полной отмене нейролептиков. В результате происходит восстановление нормальной структуры сна, в том числе дельта сна, недостаточность которого отмечается у больных шизофренией. Именно в фазу медленного сна происходит удаление токсических веществ из ЦНС с помощью так называемой лимфатической системы, которая образована глияльными клетками [3, 4].

По данным А.Роттера [68], электросудорожная терапия влияет на экспрессию цитокинов. Однако Е.М. ван Буел [77] не обнаружил снижения уровня активации глияльных клеток у мышей, которым проводилось по 10 сеансов электросудорожной терапии. Ингибирование активации глияльных клеток, в принципе, может быть одним из методов лечения шизофрении [61]. С другой стороны, М.А.Ди Биасе с коллегами [32] проводил позитронно-эмиссионную томографию лобных, теменных, височных долей у пациентов с недавно диагностированной и хронической шизофренией и не обнаружил признаков активации клеток глии.

Способность глияльных клеток участвовать в иммунном ответе [53], вырабатывать цитокины изучается уже давно [15]. Р.Дж.Гиббикс-Хаертер [37] считает, что глияльные клетки могут быть активированы разными внутренними и внешними раздражителями, что приводит к продукции цитокинов и других

медиаторов воспаления. Н.С.Коломеец [7] провела посмертные исследования головного мозга умерших больных с диагнозом шизофрении и обнаружила патологические изменения в олигодендроцитах; дефицит митохондрий и накопление липофусцина в астроцитах, то есть морфологические признаки различных типов активации глияльных клеток.

Таким образом, не получено однозначных сведений о роли цитокинов в патогенезе шизофрении. Ни один из изученных цитокинов не может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера расстройств шизофренического спектра. Однако использование в лечении шизофрении антицитокиновых препаратов и в некоторых случаях композиционного раствора цитокинов, так же, как и применение стандартной антипсихотической терапии, способствует восстановлению нормального цитокинового профиля.

Цитокины при аффективных расстройствах

Цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ) является цитокином с молекулярным весом в 22 кД, принадлежит к семейству интерлейкинов-6 (IL-6) и экспрессируется преимущественно глияльными клетками центральной и периферической нервной системы [13]. Цилиарный нейротрофический фактор является нейротрофином, который может выполнять функции нейропротективного агента [22]. ЦНТФ играет важную роль в регуляции нейронального развития, нейропротекции и может влиять на когнитивные процессы. Однако физиологическое значение ЦНТФ, циркулирующего в крови, до настоящего времени не ясно. Литературные данные по изучению уровня ЦНТФ в крови у больных депрессией отсутствуют. М.Г.Узбеков и С.Н.Шихов [76] исследовали содержание ЦНТФ в крови 27 больных меланхолической депрессией до начала психофармакотерапии. Ими было установлено, что у больных меланхолической депрессией уровень исследованного нейротропного фактора составлял 679,11 пикограмм/мл сыворотки крови, что было достоверно на 71% выше, чем у здоровых добровольцев (405,96 пикограмм/мл сыворотки, $p=0,01$). Авторы предполагают, что при патологических условиях ЦНТФ синтезируется и секретируется в ткани головного мозга в больших количествах, чем в норме, но он не проявляет нейропротективные свойства, так как немедленно выводится в кровеносное русло через поврежденный гемато-энцефалический барьер [62, 76]. Авторы считают, что исследование роли ЦНТФ при психических расстройствах требует углубленного изучения.

Кроме этого, при обострении депрессивной симптоматики в плазме повышается уровень IL-6, растворимого рецептора IL-6, растворимого рецептора IL-2, С-реактивного белка [74]. В тоже время Л.Л.Карпентер [24] не выявил отличий в концентрации IL-6 в цереброспинальной жидкости у больных депрессией и здоровых.

Представляет интерес изучение продукции цитокинов при суицидальном поведении. Постморальное исследование лиц с суицидом показало повышенную экспрессию цитокинов IL-4, IL-13 в орбито-фронтальной коре головного мозга [75]. У лиц с суицидальными попытками неоднократно выявлялся повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови [52, 56].

По данным Yong-Ku Kim [51], в крови пациентов с биполярным аффективным расстройством в маниакальной фазе снижен уровень TGF- β – трансформирующего ростового фактора (Th1-цитокина), который секретируется Th3-Т хелперами 3 типа, и повышены уровни IFN- γ (Th1-цитокина) и IL-4 (Th2-цитокина). После психофармакотерапии маниакального состояния уровень TGF- β достоверно снижается. Th3 цитокины, в частности TGF- β , регулируют активность Th1 и Th2 цитокинов, и концентрация TGF- β может играть важную роль в нормализации Т-клеточной активности, что клинически отражается на состоянии больного.

A.Rossi [67] наблюдал случай развития маниакального эпизода у больного биполярным аффективным расстройством I типа после отмены IFN- α , который он принимал при лечении гепатита С. Этот пациент получал литий и клозапин. В 1999 году у него выявили гепатит С. Он лечился IFN- α в течение года. После отмены IFN- α у него в течение месяца развилось маниакальное состояние, которое удалось купировать после добавления к схеме терапии клозапина.

L.Mazzone [58] представлял случай развития гипомании у 10-летнего ребенка, получающего IFN- α 2а при лечении гепатита В. Эмоциональный подъем у этого пациента также произошел в течение месяца после отмены IFN- α 2а и заключался в гиперактивности, болтливости, «скачке» идей. Состояние было купировано рisperидоном.

Цитокины непосредственно участвуют в регуляции сна и поэтому играют существенную роль в развитии депрессии с преобладанием нарушений сна [8]. Были получены данные, что провоспалительные цитокины IL-6, TNF- α повышаются при расстройствах, которые связаны с чрезмерной дневной сонливостью, синдромом апноэ во сне, нарколепсией, и, в принципе, при хронической бессоннице [23, 44, 78, 80, 81]. Внутривенное введение цитокинов уменьшает латентность быстрого сна [64]. Внутривенное введение IL-2 вызывает высвобождение нейроэндокринных гормонов, таких как АКТГ, кортизол, β эндорфин [31]. В.А.Труфакиным и А.В.Шурлыгиной был проведен подробный литературный анализ, а также собственные исследования на базе НИИ Физиологии и НИИ клинической и экспериментальной лимфологии г.Новосибирска о взаимосвязи цитокинов и суточных биоритмов. Оказалось, что каждый из цитокинов синтезируется и достигает максимальной концентрации в опреде-

ленное время суток, что может иметь значение для так называемой хронотерапии [11]. F.Hohagen [43] получил данные о том, что IFN- γ и IL-1 β достигают максимальной концентрации в первые часы сна, а затем постепенно снижаются. Кроме этого, продукция интерферонов (α и γ) имеет сезонный характер, в частности, летом их вырабатывается меньше всего [48].

Одно из интересных исследований было проведено J.Bauer [16] на базе Фрайбургского университета в Германии. Он оценивал влияние введенного эндотоксина на выработку цитокинов в организме больных с депрессией с преобладанием нарушений сна. В ответ на введение эндотоксина в крови увеличивалось содержание TNF α , IL-1, IL-6, повышалась температура тела. При этом ночью отмечалось подавление фазы быстрого сна, без изменения фазы медленного сна. На следующий день пациенты отмечали улучшение настроения, однако в последующие дни настроение снова ухудшалось. Еще одним доказательством участия цитокинов в регуляции системы сон-бодрствование стало лишение сна 42 добровольцев с 22 до 3 часов ночи в Калифорнийском университете, что приводило к снижению активности натуральных киллеров и продукции IL-2 [45]. Помимо этого, депривация сна вызывает повышение концентрации IL-6 в крови. Его снижение связано с достижением более глубокого сна [79].

Кроме этого, в нашей стране на базе Научного центра психического здоровья РАМН осуществляется лабораторное исследование крови – нейротест, включающее в себя определение лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназы и аутоантител к некоторым белкам нервной ткани. Лейкоцитарная эластаза – фермент, который содержится в гранулах нейтрофилов, является показателем фагоцитарной активности. α 1-протеинкиназа относится к острофазным белкам воспаления, образует комплексы с лейкоцитарной эластазой, что способствует ограничению деструктивного потенциала этого фермента и контролю активности воспаления. Эти показатели отклоняются от нормы при психических расстройствах. Обнаружено их повышение при депрессии, аутизме. [2,6] По данным Т.П.Клюшник [6], активность лейкоцитарной эластазы и α 1-протеинкиназы повышена при депрессии в рамках различных нозологических форм (аффективные расстройства, шизотипическое расстройство, шизоаффективное расстройство, приступообразно-прогредиентная шизофрения).

Имеются сведения о положительной роли применения иммуноактивных препаратов дополнительно к психофармакотерапии, когда иммуномодуляторы оказывают потенцирующее действие на психотропные препараты. Так, при лечении невротических расстройств с преобладанием тревожно-депрессивной симптоматики стандартными психотропными

средствами совместно с миелопидом наблюдаются более выраженная тенденция к выздоровлению и наиболее быстрая редукция симптоматики, чем при традиционной терапии, либо монотерапии миелопидом [1].

По данным N.Kappelman [46], весьма эффективна для лечения депрессивных расстройств антицитокиновая терапия, в частности сюда относятся препараты этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб.

Так, F.M.Schmidt [71] провел оценку эффективности этанерцепта на 2 пациентах с депрессией. Первый – страдал большим депрессивным расстройством и зависимостью от опиатов, бензодиазепинов, алкоголя, второй – депрессией в рамках биполярного аффективного расстройства по DSM-5. У обоих наблюдалась резистентность к фармакотерапии и электросудорожной терапии. На 2 недели был прекращен прием фармакотерапии, после чего больные получали этанерцепт 25 мг дважды в неделю подкожно. У первого пациента – отмечалась значительная редукция симптомов по шкалам Бека и Гамильтона, а после терапии этанерцептом был продолжен прием фармакопрепаратов. У второго – состояние осталось примерно на том же уровне.

A.J.Zhou и Y.Lee [84] писали о применении сирукумаба – антагониста IL-6 для лечения депрессивных расстройств. IL-6 является провоспалительным цитокином и стимулирует синтез C-реактивного белка. Эти показатели чаще всего повышены при депрессии. Согласно данным авторов, сирукумаб нивелирует депрессивные проявления.

Таким образом, в настоящее время, можно говорить о существовании цитокиновой гипотезы депрессии, суть которой состоит в повышении уровня провоспалительных цитокинов в организме больных аффективной патологией. С другой стороны, по мнению ряда авторов, вся проблема заключается в снижении уровня противовоспалительных цитокинов у пациентов с депрессией, в частности, IL-10 [66]. Известно, что чем выше уровень IL-10, тем в более позднем возрасте начинается депрессия. С прогрессированием депрессии уровень IL-10 уменьшается [36]. Недостаток IL-10 индуцирует повышение провоспалительных цитокинов в определенных областях мозга, что не всегда отображается в анализе крови и приводит к противоречивым результатам исследований.

Цитокины при других психических расстройствах

N.Dafny [30] впервые высказал предположение, что интерферон может быть фактором, который предотвращает развитие физической зависимости от опиоидов. H.R.Hall [41] говорил о том, что иммунологический статус может определять проявления наркомании. Известны случаи, когда при лечении IFN- α гепатита С у больного с отяго-

щенным наркологическим анамнезом усугублялись психические расстройства [20]. Например, у больного с метадоновой зависимостью после четырех месяцев терапии IFN- α развивался бред преследования [69].

L.D.Altstiel [14] высказывал предположение, что IL-1 и IL-6 могут участвовать в отложении β -амилоида при болезни Альцгеймера. D.Blum-Degen [19] проанализировал ликвор 11 пациентов болезнью Альцгеймера и 22 пациентов болезнью Паркинсона и обнаружил увеличение уровней IL-1 и IL-6 в ликворе по сравнению с контрольной группой. По данным M.Rentzos [65], уровень IL-15 повышается в спинномозговой жидкости у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. B.T.Baune [17] показал, что повышенный уровень IL-8 связан с более низкой памятью у пожилых.

W.S.Griffin [39] проводил терапию 15-ти пациентов с болезнью Альцгеймера этанерцептом – антагонистом TNF- α , который используется для лечения ревматоидного артрита. Лечение продолжалось 6 месяцев. При этом отмечалось улучшение когнитивных функций.

F.Brambilla [21] выявил повышенную концентрацию IL-1 β у пациентов с паническим расстройством. Помимо этого выяснилось, что воспалительные цитокины причастны к анорексии [29, 54].

N.Konuk [55] писал о достоверном повышении в крови IL-6, TNF- α при обсессивно-компульсивном расстройстве. Однако порой отмечались весьма неоднозначные результаты. Особенно это касается цитокинового профиля при обсессивно-компульсивном расстройстве. Например, L.L.Carpenter [25] не обнаруживал различий в концентрации IL-6 в цереброспинальной жидкости у здоровых людей и больных обсессивно-компульсивным расстройством. Были и другие исследования, которые не подтверждали изменения уровня провоспалительных цитокинов в крови и ликворе при психических заболеваниях [33, 49]. Однако выборка в таких работах была небольшая, и спектр определяемых цитокинов также был ограниченным. Также это может быть связано с тем, что на состояние иммунитета оказывают влияние факторы, которые не учитывались в исследованиях, такие как пол, питание, прием психотропных средств [35].

В целом, цитокиновый дисбаланс прослеживается при нейродегенеративных заболеваниях, болезнях зависимости, невротических расстройствах. Помимо этого, отдельные черты личности можно связать с цитокиновым профилем человека. Имеются данные, что уровень IL-6 ниже у людей, которым свойственна добросовестность и открытость [27], а детская травма и тяжелое детство способствуют повышению уровня провоспалительных цитокинов [42]. Вероятно, цитокины причастны не только к развитию различных психических заболеваний, но и к эмоциональным проявлениям у здоровых людей.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что роль цитокинов в патогенетических механизмах психических заболеваний не подлежит сомнению и многократно подтверждалась российскими и зарубежными исследователями. Пока не выявлено конкретного цитокинового профиля для той или иной психической нозологии. Однако при шизофрении, аффективных расстройствах, болезнях зависимости, невротических расстройствах, нейродегенеративных заболеваниях отмечается повышение тех или иных провоспалительных цитокинов в крови и ликворе и снижение уровня противовоспалительных цитокинов. Возможно, продукция цитокинов может быть генетически детерминированной и являться специфической для каждого конкретного человека [10]. Цитокины оказывают влияние на

состояние моноаминергической системы, некоторые из них снижают синтез серотонина (IL-2 β , IL-2) [12]. А клетки глии, секретирующие цитокины, оказывают влияние на глутаматергическую передачу [40]. В последние годы говорится о том, что развитие депрессии связано с дисфункцией иммунной, эндокринной и нейротрансмиттерной систем [57]. Очевидно, что необходимо рассматривать эти системы в совокупности при описании патогенеза психических заболеваний и подборе терапии. Об этом говорит положительный эффект применения антицитокиновой терапии, иммуномодуляторов, неоднократно доказанный противовоспалительный эффект психотропных препаратов. В любом случае, исследования в данной области носят во многом противоречивый характер и нуждаются в доработке и систематизации данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 256 с.
2. Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А. и соавт. Воспалительные и аутоиммунные маркеры расстройств аутистического спектра у детей // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 2. С. 5–9.
3. Воронов А.И. Новый взгляд на патогенез и лечение шизофрении // Академический журнал Западной Сибири. 2018. № 3. С. 64–71.
4. Воронов А.И. Шизофрения, сон и лимфатическая система головного мозга // Тюменский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 41–48.
5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М. и соавт. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней // Национальный журнал глаукома. 2017. № 1. С. 87–101.
6. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Сиряченко Т.М. и соавт. Новые воспалительные маркеры депрессивных расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 35–38.
7. Коломеец Н.С. Межклеточные взаимодействия в мозге человека при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование): Дисс. ... докт. биол. наук: М., 2010. 50 с.
8. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 3. С. 2–10.
9. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И. и соавт. Клиническая психонейроиммунология. Томск: РАСКО, 2003. 300 с.
10. Скуркович С.В., Скуркович Б.С., Kelly J.A. Антицитокиновая терапия – новый подход к лечению аутоиммунных заболеваний и цитокиновых нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. № 4. С. 71–80.
11. Труфакин В.А., Шурыгина А.В. Цитокины и биоритмы // Медицинская иммунология. 2001. № 4. С. 477–486.
12. Убеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. № 1. С. 77–94.
13. Akahori Y., Takumoto N., Inoue S. et al. Circulating levels of ciliary neurotrophic factor in normal pregnancy and preeclampsia // Acta Med. Okayama. 2010. Vol. 64. P. 129–136.
14. Altstiel L.D., Sperber K. Cytokines in Alzheimer's disease // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1991. Vol. 15. P. 481–495.
15. Banati R.B., Gehrmann J., Schubert P. Cytotoxicity of microglia // Glia. 1993. Vol. 7. P. 111–118.
16. Bauer J., Hohagen F., Gimmel E. et al. Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression // Psychiatry. 1995. Vol. 38. P. 611–621.
17. Baune B.T., Ponath G., Gollledge J. et al. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population the MEMO-Study // Neurobiol. Aging. 2008. Vol. 29. P. 937–944.
18. Bian Q., Kato T., Monji A. et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 32. P. 42–48.
19. Blum-Degen D., Müller T., Kuhn W. et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients // Neurosci. Lett. 1995. Vol. 202. P. 17–20.
20. Bozikas V., Petrikis P., Balla A. An interferon-alpha-induced psychotic disorder in a patient with chronic hepatitis C // Eur. Psychiatry. 2001. Vol. 16. P. 136–137.
21. Brambilla F., Bellodi L., Perna G. et al. Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder // Psychiatry Res. 1994. Vol. 54. P. 135–142.
22. Brondino N., Rocchetti M., Fusar-Poli L. et al. Increased CNTF levels in adults with autism spectrum disorders // World J. Biol. Psych. 2018. Vol. 19. P. 1–5.
23. Burgos I., Richter L., Klein T. et al. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study // Brain Behav. Immun. 2006. Vol. 20. P. 246–253.
24. Carpenter L.L., Heninger G.R., Malison R.T. et al. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression // J. Affect. Dis. 2004. Vol. 79. P. 285–289.
25. Carpenter L.L., Heninger G.R., McDougle C.J. et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania // Psychiatry Res. 2002. Vol. 112. P. 257–262.
26. Cazzullo C.L., Sacchetti E., Galluzzo A. et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2002. Vol. 26. P. 33–39.
27. Chapman B.P., van Wijngaarden E., Seplaki C.L. et al. Openness and conscientiousness predict 34-week patterns of interleukin-6 in older persons // Brain Behav. Immun. 2011. Vol. 25. P. 667–673.
28. Coondoo A. Cytokines in dermatology – a basic overview // Indian J. Dermatol. 2011. Vol. 56. P. 368–374.
29. Corcos M., Guilbaud O., Chaouat G. et al. Cytokines and anorexia nervosa // Psychosom. Med. 2001. Vol. 63. P. 502–504.
30. Dafny N. Interferon: a candidate as the endogenous substance preventing tolerance and dependence to brain opioids // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1984. Vol. 8. P. 351–357.
31. Denicoff K.D., Durkin T.M., Lotze M.T. et al. The neuroendocrine effects of interleukin-2 treatment // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 1989. Vol. 69. P. 402–410.
32. Di Biase M.A., Zalesky A., O'keefe G. et al. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia // Transl. Psychiatry. 2017. Vol. 7. e1225.
33. El-Mallakh R.S., Suddath R.L., Wyatt R.J. Interleukin-1 alpha and interleukin-2 in cerebrospinal fluid of schizophrenic subjects // Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1993. Vol. 17. P. 383–391.
34. Frommberger U.H., Bauer J., Haselbauer P. et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1997. Vol. 247. P. 228–233.
35. Ganguli R., Brar J.S., Rabin B.S. Immune abnormalities in

- schizophrenia: evidence for the autoimmune hypothesis // *Harv. Rev. Psychiatry*. 1994. Vol. 2. P. 70–83.
36. Gazal M., Jansen K., Souza L.D. et al. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2015. Vol. 37. P. 296–302.
 37. Gebicke-Haerter P.J., Van Calker D., Nörenberg W. et al. Molecular mechanisms of microglial activation. A. Implications for regeneration and neurodegenerative diseases // *Neurochem. Int.* 1996. Vol. 29. P. 1–12.
 38. Girgis R.R., Ciarleglio A., Choo T. et al. Placebo-controlled clinical trial of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43. P. 1317–1323.
 39. Griffin W.S. Perispinal etanercept: potential as an Alzheimer therapeutic // *J. Neuroinflammation*. 2008. Vol. 5. P. 3.
 40. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiat.* 2001. Vol. 158. P. 1367–1377.
 41. Hall N.R., O'Grady M.P., Menzies R.A. Neuroimmunopharmacologic effects of drugs of abuse // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991. Vol. 288. P. 13–23.
 42. Hartwell K.J., Moran-Santa Maria M.M., Twal W.O. et al. Association of elevated cytokines with childhood adversity in a sample of healthy adults. // *J. Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 47. P. 604–610.
 43. Hohagen F., Timmer J., Weyerbrock A. et al. Cytokine production during sleep and wakefulness and its relationship to cortisol in healthy humans // *Neuropsychobiology*. 1993. Vol. 28. P. 9–16.
 44. Hong S., Mills P.J., Loredi J.S. et al. The association between interleukin-6, sleep, and demographic characteristics // *Brain Behav. Immun.* 2005. Vol. 19. P. 165–172.
 45. Irwin M., McClintick J., Costlow C. et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans // *FASEB J.* 1996. Vol. 10. P. 543–553.
 46. Kappelmann N., Lewis G., Dantzer R. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // *Mol Psychiatry*. 2018. Vol. 23. P. 335–343.
 47. Katila H., Cantell K., Appelberg B. et al. Interferon-alpha as adjuvant treatment in chronic schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 1993. Vol. 28. P. 192–196.
 48. Katila H., Cantell K., Appelberg B. et al. Is there a seasonal variation in the interferon-producing capacity of healthy subjects? // *J. Interferon Res.* 1993. Vol. 13. P. 233–234.
 49. Katila H., Hurme M., Wahlbeck K. et al. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients // *Neuropsychobiology*. 1994. Vol. 30. P. 20–23.
 50. Kim D.J., Kim W., Yoon S.J. et al. Effect of risperidone on serum cytokines // *Int. J. Neurosci.* 2001. Vol. 111. P. 11–19.
 51. Kim Y.K., Myint A.M., Lee B.H. et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients // *Psychiatry Res.* 2004. Vol. 129. P. 267–272.
 52. Kim Y.K., Lee S.W., Kim S.H. et al. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. P. 356–361.
 53. Kloss C.U., Kreutzberg G.W., Raivich G. Proliferation of ramified microglia on an astrocyte monolayer: characterization of stimulatory and inhibitory cytokines // *J. Neurosci. Res.* 1997. Vol. 49. P. 248–254.
 54. Komorowska-Pietrzykowska R., Rajewski A., Sobieska M. et al. Interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in patients with anorexia nervosa // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001. Vol. 495. P. 173–176.
 55. Konuk N., Tekin I.O., Ozturk U. et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder // *Mediators Inflamm.* 2007. 2007: 65704.
 56. Lindqvist D., Janelidze S., Hagell P. et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 66. P. 287–292.
 57. Leonard B.E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. Vol. 48. P. 261–267.
 58. Mazzone L., Mugno D. Hypomanic mood in a child patient treated with interferon-alpha 2a: case report // *Brain Dev.* 2007. Vol. 29. P. 666–669.
 59. McAllister C.G., van Kammen D.P., Rehn T.J. et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. P. 1291–1297.
 60. Miller B.J., Buckley P.F. The case for adjunctive monoclonal antibody immunotherapy in schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2016. Vol. 39. P. 187–198.
 61. Monji A., Kato T.A., Mizoguchi Y. et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. Vol. 42. P. 115–121.
 62. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O. et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence // *J. Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 142–158.
 63. Preble O.T., Torrey E.F. Serum interferon in patients with psychosis // *J. Psychiatry*. 1985. Vol. 142. P. 1184–1186.
 64. Reite M., Laudenslager M., Jones J. et al. Interferon decreases REM latency // *Biol. Psychiatry*. 1987. Vol. 22. P. 104–107.
 65. Rentzos M., Zoga M., Paraskevas G.P. et al. IL-15 is elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006. Vol. 19. P. 114–117.
 66. Roque S., Correia-Neves M., Mesquita A.R. et al. Interleukin-10: a key cytokine in depression? // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2009. 2009:187894.
 67. Rossi A., Renzetti D., D'Albenzio L. et al. Case of mania induced by withdrawal of interferon-alpha in a patient affected by bipolar disorder // *Send to Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002. Vol. 56. P. 647–648.
 68. Rotter A., Biermann T., Stark C. et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression // *J. ECT*. 2013. Vol. 29. P. 162–169.
 69. Schäfer M., Boetsch T., Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C // *Addiction*. 2000. Vol. 95. P. 1101–1104.
 70. Shintani F., Kanba S., Maruo N. et al. Serum interleukin-6 in schizophrenic patients // *Life Sci.* 1991. Vol. 49. P. 661–664.
 71. Schmidt F.M., Kirkby K.C., Himmerich H. The TNF-alpha inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression - report of two cases // *Psychiatr. Danub.* 2014. Vol. 26. P. 288–290.
 72. Singh V.K. Plasma increase of interleukin-12 and interferon-gamma. Pathological significance in autism // *J. Neuroimmunol.* 1996. Vol. 66. P. 143–145.
 73. Skurkovich S.V., Aleksandrovsky Yu.A., Chekhonin V.P. et al. Improvement of negative symptoms of schizophrenia with antibodies to tumor necrosis factor-alpha and to interferon-gamma: A case report // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 734–735.
 74. Sluzewska A., Rybakowski J., Bosmans E. et al. Indicators of immune activation in major depression // *Psychiatry Res.* 1996. Vol. 64. P. 161–167.
 75. Tonelli L.H., Stiller J., Rujescu D. et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr. Scand.* 2008. Vol. 117. P. 198–206.
 76. Uzbekov M., Shikhov S. Ciliary neurotrophic factor disturbances in patients with melancholic depression // *Biomed J. Sci. Tech. Res.* 2019. Vol. 13. P. 1–2.
 77. Van Buel E.M., Bosker F.J., van Drunen J. et al. Electroconvulsive seizures (ECS) do not prevent LPS-induced behavioral alterations and microglial activation // *J. Neuroinflammation*. 2015. Vol. 12. P. 232.
 78. Vgontzas A.N., Chrousos G.P. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2002. Vol. 31. P. 15–36.
 79. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2603–2607.
 80. Vgontzas A.N., Zoumakis E., Bixler E.O. et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 2119–2126.
 81. Vgontzas A.N., Zoumakis M., Papanicolaou D.A. et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime // *Metabolism*. 2002. Vol. 51. P. 887–892.
 82. Zhang L., Zheng H., Wu R. et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 85. P. 69–76.
 83. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 940–947.
 84. Zhou A.J., Lee Y., Salvatore G. et al. Sirukumab: a potential treatment for mood disorders? // *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34. P. 78–90.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Н.М. Максимова, Т.С. Булгакова, М.Г. Узбеков

В обзоре приводится анализ российской и зарубежной литературы о роли цитокинов в патогенетических механизмах психических расстройств. Рассмотрены вопросы нарушений обмена цитокинов при шизофрении, депрессиях, болезнях зависимости и ряда других. Особое

внимание уделено использованию различных цитокинов в терапии психических заболеваний.

Ключевые слова: цитокины, психонейроиммунология, глия, депрессия, шизофрения, цитокиновая и антицитокиновая терапия.

THE ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS AND THERAPY OF MENTAL DISORDERS

N.M. Maximova, T.S. Bulgakova, M.G. Uzbekov

The review provides an overview of Russian and foreign literature on the role of cytokines in pathogenetic mechanisms of mental disorders. The problems of cytokine metabolism disturbances in different disorders (schizophrenia, depression, addiction and others) were considered. It is

paid special attention to the use of different cytokines in the therapy of mental disorders.

Key words: cytokines, psychoneuroimmunology, glia, depression, schizophrenia, cytokine and anticytokine therapy.

Максимова Нателла Маратовна – старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук, врач-психиатр Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: dr.maximova@bk.ru

Булгакова Татьяна Сергеевна – клинический ординатор 2 года ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: tanya.bk@bk.ru

Узбеков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@gmail.com

ЛЕТУЧИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Г.А. Красавин¹, В.С. Ермолаев²

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии

²Национальный научный центр наркологии –
филиалы ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Шизофрения является одним из наиболее тяжелых психических расстройств. Это заболевание связано со многими факторами, включая генетические и средовые, взаимодействием между ними. Однако на сегодняшний день для диагностики шизофрении в повседневной практике по-прежнему основное значение имеют клинические описания состояния пациентов. До сих пор нет убедительных данных о высокой надежности применения биологических маркеров при диагностике, определении предрасположенности, тяжести течения и прогноза заболевания, а также осуществлении индивидуализированной терапии [2], и их поиск является чрезвычайно актуальной задачей.

Исследование летучих органических соединений при шизофрении

Летучие органические соединения (ЛОС) – группа органических веществ различных химических классов (углеводороды, ароматические соединения, спирты, альдегиды, кислоты, сложные эфиры, амины, тиолы). Их отличительной особенностью является достаточно высокое давление пара, что обуславливает возможность в значимых концентрациях попадать в окружающую среду и, соответственно, обладать запахом.

Еще около 400 года до н.э. Гиппократ указывал на диагностическую важность запахов тела и описал несколько специфических для ряда болезней запахов, присущих моче и мокроте больных. В XIX веке было замечено, что в психиатрических клиниках имеется специфический запах [14, 16], который связывали с получающими в них лечение больными. В 1960 году K.Smith и J.O.Sines [22] обнаружили, используя специально натренированных крыс, что пот больных шизофренией по запаху можно отличить от пота здоровых людей в контрольной группе ($p=0,0001$). Также

в этом исследовании обычные люди статистически значимо отличали образцы пота пациентов с шизофренией и образцы, полученные у здорового контроля ($p=0,005$). В 1969 году K.Smith и соавт. [23] было обнаружено, что транс-3-метил-2-гексеновая кислота (ТМГК) является компонентом, стабильно отличающимся в поте больных шизофренией (критерии диагностики шизофрении в работе не приводятся) и лиц из контрольной группы.

Анализ химических процессов позволил предположить механизм этого явления: у больных шизофренией дефектный ген, кодирующий фермент дофамин- β -гидроксилазу, способствует избыточному биосинтезу тирозина (аминокислоты, предшественника дофамина), что приводит к высокому уровню дофамина. Поскольку ТМГК является метаболитом 6-гидроксидофамина, её нахождение в биологических средах пациентов с шизофренией может быть объяснено механизмом самоокисления избытков дофамина до 6-гидроксидофамина [24]. Было высказано предположение, что среди последствий этого самоокисления может быть дегенерация периферических симпатических нервных окончаний, ведущая к заметному длительному истощению норадреналина. В пользу данной гипотезы, по мнению авторов [24], свидетельствуют тот факт, что при действии на человека производных фенилэтиламина, имеющих схожее с 6-гидроксидофамином строение, появляется галлюцинаторная симптоматика.

В то же время в работе S.G.Gordon и соавт. [12] ТМГК был выявлен как в поте больных шизофренией, так и здоровых людей (критерии диагностики шизофрении в публикации не приводятся), а разница в метаболизме C^{14} -ТМГК между пациентами и контролем не имела статистической значимости. Авторами был сделан вывод об

отсутствии существенной связи между ТМГК и шизофренией [12], однако этот результат мог быть обусловлен небольшим размером выборки: концентрация ТМГК составляла от 2 до 198 нг/мл (медиана 5,5 нг/мл) в поте здоровых испытуемых (12 чел.) и от 8 до 90 нг/мл (медиана 11 нг/мл) у больных шизофренией (7 исследуемых; $p > 0,2$),

Согласно крупному обзору наличия ЛОС в организме здоровых людей [6], ТМГК находилась только в кожных выделениях, но ни в одной другой исследуемой среде организма (кал, моча, выдыхаемый воздух, молоко, кровь, слюна). В целом выделяют до 1840 ЛОС, которые представлены в различных средах организма следующим образом: выдыхаемый воздух (872), слюна (359), кровь (154), молоко (256), кожные выделения (532), моча (279) и кал (381).

T.L.Perry и соавт. [17] исследовали образцы пота 11 пациентов с шизофренией, десять из которых получали длительное стационарное лечение. Каждый пациент был определен персоналом больницы или исследователем как человек с постоянным неприятным запахом тела. В контрольную группу были включены 10 здоровых взрослых. Участники исследования мылись, вытирались, затем надевали полиэтиленовые пакеты, покрывающие всё тело до шеи, и грелись электрическим обогревателем, расположенным неподалеку. Таким образом, в пакет собиралось 100–250 мл пота для исследования с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Исследователи не обнаружили следов ТМГК ни в одном из образцов и объяснили это тем, что в образцах было слишком много загрязнений, искажающих результаты хроматографии. По мнению авторов, полиэтиленовые пакеты или средства, которыми их очищали, могут давать ложные пики при газовом хроматографическом исследовании. Они также отмечали, что полученные в предыдущих исследованиях K.Smith и соавт. [22, 23] результаты могут быть связаны с методологическими проблемами и неверным определением примесей в образцах [17].

G.Philips и соавт. [18] исследовали ЛОС в выдыхаемом воздухе 25 больных шизофренией (диагностика осуществлялась по DSM-III-R) с обострением психоза, требующим госпитализации в психиатрический стационар и применения антипсихотиков; контрольная группа включала 26 пациентов, госпитализированных с другими психическими заболеваниями, и 37 лиц без психических заболеваний в анамнезе, включавших медицинский персонал двух психиатрических клиник. Подгруппа из 8 больных шизофренией обследовалась повторно до выписки из стационара. Влияние курения, расы, нейролептической терапии, пола и возраста учитывались в качестве искажающих факторов. В результате авторы обнаружили повышенное количество пентана, сероуглерода, бензола, 2-метилбутана и тетрахлорэтена в образцах больных шизофре-

нией. Полученные результаты объяснялись оксидативным стрессом и перекисным окислением липидов.

Спустя два года авторы опубликовали ещё одну статью [19], в которой описывали набор ЛОС, отличающий больных шизофренией от здоровых лиц в контрольной группе. Этот набор включал 2-метилбутан, трихлорофлуорометан, 2-пентанол, пентан, дихлорэтан, трихлорэтен, бензол, 1-хлор-2-метилбутан, 2,3,3-триметилпентан, 2,2-диметилбутан и тетрахлорэтен. В этой работе были использованы три метода математического анализа результатов предыдущего исследования, каждый из которых выявил различия между пациентами с шизофренией и здоровым контролем. При этом, метод 2-D диаграммы рассеивания главных компонент был способен отличать больных шизофренией, основываясь на ГХ/МС анализе выдыхаемого исследуемыми воздуха с чувствительностью 80% и специфичностью 69%.

M.Buljubasic [4] отмечает, что хлорсодержащие соединения, найденные G.Philips и соавт. [18], вряд ли имеют «биологическую» природу и предполагает, что одним из их возможных источников может быть хлорированная питьевая вода.

В 2005 году было опубликовано исследование, направленное на идентификацию шизофрении по анализу ЛОС в поте [9]. В группу больных шизофренией (согласно критериям DSM-IV) было включено 9 человек: у троих из них была диагностирована параноидная шизофрения (295.30), еще у троих – резидуальная (295.60), у двоих – гебефреническая (295.10) и у одного – недифференцированная (295.90). Среди пациентов, страдавших другими психическими расстройствами, у 3 человек было диагностировано биполярное аффективное расстройство первого типа (296.40), у шести – расстройство личности: 1 чел. – параноидное (301.22), 1 чел. – шизотипическое (301.22) и 3 чел. – пограничное (301.83). Все пациенты получали антипсихотическую терапию (четверо – типичные антипсихотики, четырнадцать – атипичные и двенадцать – дополнительно получали противоэпилептические препараты и/или бензодиазепиновые транквилизаторы). Материалами для анализа в этом исследовании были фрагменты хлопка, накладываемые на кожу на 30 минут. Половина фрагментов была исследована с помощью электронного носа, а вторая – с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС). ГХ/МС показала, что ТМГК представлена не только в образцах пота пациентов с шизофренией, но и в образцах контрольной группы. На этом основании авторами был сделан вывод, что ТМГК является ненадежным маркером шизофрении, даже если её концентрации у лиц с шизофренией высока. Модель многомерного анализа данных, построенная на сочетании результатов, полученных с помощью двух инструментов (ГХ/МС и электронный нос), в

80% случаев правильно классифицировала случаи шизофрении относительно здоровых.

В исследовании уровня выдыхаемого этана с помощью ГХ/МС было обнаружено статистически значимое повышение его концентрации для больных шизофренией [$5,15 (\sigma=0,56) 10^{-9}$] против [$2,63 (\sigma=0,31) 10^{-9}$; $p<0,0005$]. Все пациенты страдали параноидной шизофренией по критериям DSM-IV-TR (295.30) и принимали антипсихотики (20 пациентов – атипичные, один – типичные). Выдыхаемый воздух собирался с помощью специальных шприцов. Авторы считали повышенный уровень этана при шизофрении следствием перекисного окисления липидов [20]. Все участники исследования в разной степени подвергались воздействию табачного дыма, но существенного влияния на результаты это не оказало.

Фенилаланин является аминокислотой, требующейся для синтеза катехоламинов, включая дофамин. При этом имеются указания на измененный уровень фенилаланина и его метаболитов в крови и цереброспинальной жидкости у больных шизофренией. В работе T.Teraishi и соавт. [25] была предпринята попытка выяснить, изменяется ли кинетика фенилаланина у пациентов с шизофренией при использовании дыхательного теста L-[1- ^{13}C]phenylalanine (13C-PBT). В исследовании участвовало 20 пациентов с шизофренией (диагноз ставился на основе критериев DSM-IV, осмотр проводился, как минимум, двумя опытными психиатрами) с постоянно проводимой лекарственной терапией и такое же количество подобранных по полу и возрасту здоровых людей в качестве контроля. В ходе исследования вдыхался 13C-phenylalanine и наблюдалось соотношение $13\text{CO}_2/12\text{CO}_2$ в течение 120 минут. Масса тела, возраст и наличие диагноза были сильными предикторами области под кривой графика элиминации $\text{D}13\text{CO}_2$ (%) и кумулятивного уровня восстановления в течение 120 минут. Анализ повторных изменений переменных, скорректированный по возрасту и массе тела выявил, что паттерны кумулятивного уровня восстановления изменяются со временем у пациентов и лиц из контрольной группы, и $\text{D}13\text{CO}_2$ был снижен у пациентов сильнее, чем у контроля на всем протяжении 120-минутного теста во всех образцах. Авторы делают вывод, что 13C-PBT – новый лабораторный тест, который может выявлять нарушенную кинетику фенилаланина у пациентов с шизофренией.

Исследования летучих органических соединений в других областях медицины

В исследовании 2019 года A.Catala и соавт. [5] специально обученные собаки участвовали в определении запаха пациентов (5 чел.), перенесших судорожные приступы. В эксперименте собаке после обучения нужно было дать пове-

денческий ответ на хлопковую салфетку, которой пациент провел по ладоням, лбу и задней стороне шеи, выбрав его среди других образцов. Образцы собирались следующим образом: первая часть в течение 5 минут после эпилептического приступа, вторая часть в течение 5 минут после выполнения физического упражнения (бег в течение минуты, прыжки на месте, махи руками), третья часть в спокойном состоянии вне приступов и физических упражнений. Чувствительность, с которой собаки выявляли образцы, полученные после приступа, составляла от 67% до 100%, а специфичность – от 95% до 100%. Также собаки статистически значимо дольше обследовали образцы, собранные после эпилептического приступа, чем остальные: среднее время $5,01 \pm 1,34\text{с}$ против $0,70 \pm 0,11\text{с}$ ($X^2=117,1$; $p<0,0001$). При сравнении ответов разных собак на образцы, полученные у одних и тех же пациентов, было установлено, что ответы были умеренно согласованы (тест конкорданции Кендалла, основанный на 999 случайных перестановках $W=0,448$, $F=3,246$, $F=0,021$, $\text{Chi}^2=13,441$; вероятность перестановки=0,020). Таким образом, авторы пришли к выводу, что собаки могут определять запах, характерный для состояний при судорожных приступах, и отличать его от запаха у этих же больных вне приступа.

В 2019 году были опубликованы результаты исследования T.Trivedi и соавт. [26] по изучению летучих органических соединений в секрете сальных желез при болезни Паркинсона. Участниками исследования были 43 пациента с болезнью Паркинсона и 21 здоровый человек. Сбор секрета сальных желез осуществлялся путем протирания марлевой повязкой верхней части спины обследуемых. В результате статистического анализа полученных данных были выделены 17 значимых веществ. В частности, периллового альдегида было значимо меньше в образцах, полученных у пациентов с болезнью Паркинсона, в то время как уровень эйкозана был в них значительно больше. Авторы выдвигают гипотезу, что разница в концентрации этих веществ может быть обусловлена изменениями микрофлоры и физиологии кожи, характерными для болезни Паркинсона. В целом не было выявлено заметной разницы между образцами, полученными у пациентов, принимающих терапию, и наивных ($p>0,05$ для всех измеряемых ЛОС).

В исследовании G.Horvath [15] специально обученные собаки были натренированы отличать пациентов с раком яичников (42 чел.) от здорового контроля (210 чел.). В дальнейшем дополнительно исследовалась кровь 10 пациентов, прошедших курс химиотерапии. В первой серии экспериментов собаки показали чувствительность 97% и специфичность 99% в определении возможного наличия раковых клеток или молекулярных онкомаркеров

в плазме пациентов. Во второй серии экспериментов собаки положительно определили образцы, собранные у 3 из 10 пациентов.

Оценка запаха образцов крови также использовалась для скрининга и диагностики рака легких и печеночной энцефалопатии [21].

Изучением летучих органических веществ в онкологии занимаются в том числе и в России [1]. Исследования проводятся как с использованием ГХ/МС, электронного носа (ЭН), так и с помощью животных (собак, крыс), фиксирующих запахи в различных средах: крови, выдыхаемом воздухе, поте, кале, моче, грудном молоке, слюне и тканях некоторых органов.

В исследовании 2013 года сравнивали образцы пота 12 пациентов с нарколепсией и 22 здоровых

людей с помощью обученных собак [11]. В результате собаки правильно определили как имеющих нарколепсию 11 из 12 больных и ошибочно – 3 из 22 здоровых.

В исследовании А.М.Сиган и соавт. [8] с помощью газотвердофазной хроматографии/масс-спектрометрии удалось получить индивидуальные следы для 10 здоровых испытуемых, а затем в экспериментах с ослеплением идентифицировать их с правильным результатом в 99,54% случаях.

В целом за последние 10 лет в мировой научной литературе вышло как минимум 5 крупных обзоров [3, 4, 9, 13, 21], посвященных изучению запаха при различных состояниях в онкологии, клинике внутренних болезней, инфекционных заболеваниях (табл. 1–3).

Таблица 1

Свойства основных исследований по анализу запаха с помощью собак и электронных носов для различных типов онкологических заболеваний*

Рак	Тип носа	Тип образца	Чувствительность/ специфичность(95% ДИ*) или уровень положительных результатов	Размер выборки (больные/здоровые)
Лёгких	Собака	Выдыхаемый воздух	71% (51–88%) / 93% (87–98%)	60 / 160
Лёгких	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	71% / 100%	65 / 31
Лёгких	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	85% / 100%	56 / 36
Лёгких	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	94% уровень положительных результатов	35 / 25
Лёгких	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	71% (42–92%) / 92% (82–97%)	14 / 62
Яичников	Собака	Ткани и Кровь	Ткани : 99% / 97% Кровь : 100% / 98%	40 / 200
Яичников	Электронный нос	Ткани	84% / 87%	15 / 15
Молочных желез	Собака	Выдыхаемый воздух	88% (75–100%) / 98% (90–99%)	6 / 17
Молочных желез	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	94% / 74%	5 / 147
Молочных желез	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	75% / 85%	54 / 204
Мочевого пузыря	Собака	Моча	41% уровень положительных результатов (23–58%)	9 / 54
Мочевого пузыря	Электронный нос	Моча	100% / 100%	25 / 18
Колоректальный	Собака	Выдыхаемый воздух и кал	Выдыхаемый воздух: 91% / 99% Кал: 97% / 99%	Выдыхаемый воздух: 33 / 132 Кал: 37 / 148
Меланома	Собака	Ткани	75–86% уровень положительных результатов	7 / 98
Меланома	Электронный нос	Ткани	70 % / 90%	10 / 47

Примечания: * здесь и далее – адаптировано из [3]; ДИ – доверительный интервал.

Свойства основных исследований по анализу запаха людьми, животными и электронными носами в области инфекционных болезней

Инфекция	Тип носа	Тип образца	Чувствительность/специфичность (95% ДИ) или уровень положительных результатов	Размер выборки (больные/здоровые)
Mycobacterium tuberculosis	Крыса	Мокрота	80% / 72%	28 / 111
Mycobacterium tuberculosis	Крыса	Мокрота	68% / 87%	162 / 748
Mycobacterium tuberculosis	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	84% / 65%	65 / 161
Pseudomonas aeruginosa	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	90% / 88%	32 / 40
Ротавирус	Человек	Кал	38% / 88%	26 / 42
Clostridium difficile	Человек	Кал	55% (33–77%) / 83% (76–90%)	37 / 81
Clostridium difficile	Собака	Кал; госпитализированные пациенты	Кал: 100% / 100 % (91–100%) Пациенты: 83% (65–94%) / 97% (95–99%)	Кал: 50 / 50 Пациенты: 30 / 270
Clostridium difficile	Электронный нос	Кал	95% уровень положительных результатов	22 / 30

Свойства ключевых исследований метаболических и других заболеваний с помощью электронного носа

Заболевание	Тип носа	Тип образца	Чувствительность/специфичность (95% ДИ) или уровень положительных результатов	Размер выборки (больные/здоровые)
Сахарный диабет	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	90% / 92%	21 / 26
Цирроз печени	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	100% / 70%	52 / 50
Бронхиальная астма	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	-	20 / 20
Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	85% / 90%	60 / 40
Хроническая обструктивная болезнь легких	Электронный нос	Выдыхаемый воздух	-	12 / 16

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о возможности использования летучих органических соединений для диагностики различных заболеваний. При этом, хотя результаты изучения ЛОС в биологических средах организма как одного из потенциальных биомаркеров шизоф-

рении немногочисленны и зачастую противоречивы, дальнейшие исследования данной проблемы представляются перспективными. Одной из задач, которую предстоит решить, является разработка строгого дизайна планируемого исследования и формирования относительно крупной выборки обследуемых, позволяющей получать валидные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова Е.И., Кочевалина М.Ю., Котенкова Е.В., Морозова О.В., Когунь Г.А., Батаева Е.Л. и др. Распознавание животными-макросматиками летучих органических веществ, связанных с развитием гепатокарциномы: подходы к поиску маркеров онкологических заболеваний // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2015. Т. 42, № 3. С. 239–245.
2. Шмуклер А.Б., Семенова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 4. С. 19–23.
3. Bijland L.R., Smulders Y.M. Smelling the diagnosis: A review on the use of scent in diagnosing disease // Neth. J. Med. 2013. Vol. 71, № 6. P. 300–307.
4. Buljubasic F., Buchbauer G. The scent of human diseases: a review on specific volatile organic compounds as diagnostic biomarkers // Flavour & Fragrance J. 2015. Vol. 30, № 1. P. 5–25.
5. Catala A., Grandgeorge M., Schaff J. et al. Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odor in humans // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. N 1(4103). P. 1–7.
6. Corrado Di N. Identification of schizophrenic patients by examination of body odor using gas chromatography-mass spectrometry and a cross-selective gas sensor array // Med. Sci. Monit. 2005. Vol. 11. P. 366–375.
7. Costello B., Amann A., Al-Kateb H., Flynn C., Filipiak W., Khalid T. et al. A review of the volatiles from the healthy human body // J. Breath Res. 2014. Vol. 8, № 1.
8. Curran A.M., Prada P.A., Furton K.G. The differentiation of the volatile organic signatures of individuals through SPME-GC/MS of characteristic human scent compounds // J. Forensic Sci. 2010. Vol. 55, № 1. P. 50–57.
9. Damico A., Dinatale C., Paolesse R., Macagnano A., Martinelli E., Pennazza G. et al. Olfactory systems for medical applications // Sensors & Actuators B: Chemical. 2008. Vol. 130, № 1. P. 458–465.
10. Deng C., Zhang X., Li N. Investigation of volatile biomarkers in lung cancer blood using solid-phase microextraction and capillary gas chromatography-mass spectrometry // J. Chromatography B. 2004. Vol. 808, № 2. P. 269–277.
11. Dominguez-Ortega L., Diaz-Gallego E., Pozo F., Cabrera Garcia-Armenter S., Serrano Comino M., Dominguez-Sanchez E. et al. Narcolepsy and odor: preliminary report // Semergen. 2013. Vol. 39. № 7. 348–353.
12. Gordon S.G., Smith K., Rabinowitz J.L., Vagelos P.R. Studies of trans-3-methyl-2-hexenoic acid in normal and schizophrenic humans // J. Lipid. Res. 1973. Vol. 14. P. 495–503.
13. Hammond W.A. The odor of the human body, as developed by certain affiliations of nervous system // Transac. Amer. Neurol. Assoc. 1877. Vol. 2. P. 17–23.
14. Horowitz S. The olfactory sense and its clinical applications // J. Alternative & Complementary Med. 2014. Vol. 20, № 2. P. 130–135.
15. Horvath G. Cancer odor in the blood of ovarian cancer patients: a retrospective study of detection by dogs during treatment, 3 and 6 months afterward // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. P. 396.
16. Hutton T.J. The value of clinical odors // New York M.J. 1878. Vol. 28. P. 268–272.
17. Perry T.L., Melançon S.B., Lesk D., Hansen S. Failure to detect trans-3-methyl-2-hexenoic acid in the sweat of schizophrenic patients // Clin. Chim. Acta. 1970. Vol. 30, № 3. P. 721–725.
18. Phillips M., Erickson G.A., Sabas M., Smith J.P., Greenberg J. Volatile organic compounds in the breath of patients with schizophrenia // J. Clin. Pathol. 1995. Vol. 48. P. 466–469.
19. Phillips M.S., Greenberg J. Increased pentane and carbon disulfide in the breath of the patients with schizophrenia // J. Clin. Pathol. 1993. Vol. 46. P. 861–864.
20. Puri B.K., Ross B.M., Treasaden I.H. Increased levels of ethane, a non-invasive, quantitative, direct marker of n-3 lipid peroxidation, in the breath of patients with schizophrenia // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2008. Vol. 32, № 3. P. 858–862.
21. Shirasu M., Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder // J. Biochem. 2011. Vol. 150, № 3. P. 257–266.
22. Smith K., Sines J.O. Demonstration of a peculiar odor in the sweat of schizophrenic patients // Arch. Gen. Psychiatry. 1960. Vol. 2. P. 184–188.
23. Smith K., Thompson G.F., Koster H.D. Sweat in schizophrenic patients: identification of the odorous substance // Science. 1969. Vol. 166. 398–399.
24. Stein L., Wise C.D. Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine // Science. 1971. Vol. 171. P. 1032–1036.
25. Teraishi T., Ozeki Y., Hori H., Sasayama D., Chiba S., Yamamoto N. et al. 13C-phenylalanine breath test detects altered phenylalanine kinetics in schizophrenia patients // Transl. Psychiatry. 2012. Vol. 2. P. 119.
26. Trivedi D., Sinclair E., Xu Y. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum // ACS central science. 2019. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00879.

ЛЕТУЧИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Г.А. Красавин, В.С. Ермолаев

В обзоре рассматривается имеющаяся на сегодняшний момент литература об исследовании летучих органических соединений (ЛОС) у больных шизофренией. Для сравнения приводятся данные об изучении ЛОС в других областях медицины.

Ключевые слова: биологическая психиатрия, биомаркер, летучие органические соединения, шизофрения, шизоаффективное расстройство.

VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS IN BIOLOGICAL MATRIX IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND OTHER DISORDERS

G.A. Krasavin, V.S. Ermolaev

Current scientific publications on the researching of volatile organic compounds (VOCs) in schizophrenia are considered in the review. The data on studies of VOCs in another fields of medicine is added for comparison.

Key words: biological psychiatry, biomarker, volatile organic compounds, schizophrenia, schizoaffective disorders.

Красавин Глеб Александрович – аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (отделение клинико-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии); e-mail: glebk93@mail.ru

Ермолаев Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: sp_oipb@mail.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЗЫКАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В РЕАБИЛИТАЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕЧЕВОЙ КОММУНИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

К.М. Шипкова

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

Нарушения когнитивных функций являются домноспецифическими нарушениями при сосудистой патологии мозга, и динамика их регресса рассматривается как характеристика эффективности медикаментозной терапии и когнитивных реабилитационных программ [2, 6, 42]. В систематическом обзоре 73 статей отмечается, что когнитивные нарушения в первый год после инсульта носят гетерогенный характер, при этом наибольшая частота нарушений связана с исполнительными функциями, памятью и речью [7]. От 24 до 52% тяжелых инсультов сопровождаются афазией [39], проявляющейся на 1 неделе и у 12% она сохраняется и имеет грубую степень спустя 6 месяцев [6, 46]. Считается, что восстановление речи при афазии происходит двумя путями: 1) при небольших поражениях левого полушария (ЛП) речь восстанавливается за счет смежных областей в ЛП с различной по локализации правополушарной (ПП) активацией в ходе процесса восстановления речи или после него; 2) при обширных поражениях лобно-височных отделов мозга восстановление в большей степени происходит за счет активации гомологичных отделов в ПП [23, 24, 37, 40].

Эти представления привели к созданию технологий нейропсихологической реабилитации, вовлекающих интактное полушарие и опирающихся на механизмы межполушарного взаимодействия. Они активно используют средства музыки в восстановлении широкой когнитивной сферы, включая речевую коммуникацию.

Музыкотерапевтические технологии и реабилитация афазии. Для восприятия музыки важна способность человеческого уха выделять простые тона из звукового сигнала любой сложности. Музыкальное восприятие выделяет в потоке звука музыкальные интонации – переходы между звуками определенной высоты. Существует несколько уровней музыкального слуха, по-разному участвующих в восприятии музыки: 1) звуковысотный слух – способность выделять звуки различной высоты

(врожденное качество человека). 2) интервальный слух (ритм) – способность различать музыкальные интервалы (расстояние между нотами по высоте); он развивается прижизненно; 3) интонационный слух – способность определить различия в интонировании при исполнении произведения (это относится и к речевой интонации); 4) эмоциональный слух – здесь требуется ассоциирование мелодии с эмоциональной интонацией [1]. Разные уровни музыкального слуха обрабатываются отдельными нейронными системами [4, 28]. Мозговой основой интервального слуха является слуховая и моторная кора [7], эмоционального и интонационного слуха – правая височная кора. Ее повреждение приводит к невозможности адекватно воспринимать, идентифицировать знакомые мелодии (амузия), голос, речевую интонацию. Моноуральное прослушивание фраз с разной эмоциональной интонацией также показывает преимущество левого уха в решении задач на эмоциональную дивергенцию [5]. В норме существует большой разброс степени развитости разных уровней музыкального слуха, связанный с индивидуальным опытом и врожденными способностями индивидуума.

В реабилитационной практике с конца 80-х годов в работе с афазическими нарушениями широко применяют мелодическую интонационную терапию (Melodic Intonation Therapy – MIT) и музыкальную поддерживающую терапию (Music-Supported Therapy – MST), использующие активную опору на музыку, ритм, интонацию [9, 24, 39]. Американская неврологическая академия рассматривает MIT как перспективный вид логотерапии для пациентов с афазией Брока и активно поддерживает использование ее в работе с афазией. MIT построена на задействовании обоих полушарий в процесс восстановления речевых нарушений и эффективно воздействует на редукцию нарушений речевой артикуляции и спонтанной фразовой речи [48]. Она основывается на гипотезе, что области мозга в ПП, отвечающие

за музыкальную переработку информации, имеют еще и речевые способности и могут компенсировать повреждения речевых областей в ЛП [46]. Перед пациентом в рамках этой программы стоит задача произносить обычные фразы в манере их пропевания, делая несколько преувеличенной нормальную просодию речи: ритмизирование речи с подчеркнутым выделением интонации (*intoned speech*) и повышением высоты звука на ударном слоге (*stressed syllable*) и его понижением на безударном (*unstressed syllable*). Утрирование тембра и ритмического рисунка фразы при этом сопровождается отстукиванием ее ритма и ритма слов левой рукой. Предполагается, что левая рука стимулирует речевые зоны в ПП, хотя эта точка зрения достаточно спорна и не отмечено разницы в динамике регресса нарушений речи и стороной задействованной в терапии руки. Помимо интонирования речи, МІТ включает слуховые и визуальные опоры, построение фраз. У этой технологии есть ограничения – МІТ направлена на работу с нарушениями пропозициональной речи (построение фраз: учет морфологии, фонологии, грамматических правил), а не с рядовой (автоматизированной) речью (например, идиомы, заученные тексты из песен, пословицы, поговорки, шаблонные фразы). Специалист-практик, как правило, сводит МІТ к интонированию речи, и вся программа целиком редко используется специалистами. Во Франции используется другая версия МІТ, получившая название *Thérapie mélodique est rythmée* (TMR) [16, 46]. Отличие TMR от МІТ состоит в отрицании речевой компетенции ПП, отсутствии у него возможности участия в восстановление речи, но при этом интонирование и ритмизирование речи ею также используются.

Влияние музыкаобогащенной среды при афазии на структурные и функциональные перестройки в мозге. фМРТ-исследования пациентов с моторными формами афазии показывают, что если до применения МІТ процесс речепроизнесения приводил к активации отделов, располагающихся позади центральной извилины ЛП и в верхней височной и нижней прецентральной извилине ПП, то по ее завершении (при средней рабочей нагрузке 1,5 час. в день в течение 1,5 мес.) картина распределенной активации мозга сохранялась, но отмечалось изменение вектора фокуса мозговой активности: нарастала значимая активация ПП, в сравнении с ЛП, в областях, гомологичных речевым зонам в ЛП: в задней средней премоторной коре, нижней лобной извилине и некоторое усиление активации в задней верхней височной извилине [32]. Важно, что изменение мозговой активации при речевых нагрузках сопровождалось положительной динамикой восстановления самой афазии. Отмечено, что даже психическая нагрузка, активирующая правую височную долю (определения тональности музыкального произведения, его эмоционального знака – радость, грусть, нейтральный), приводит к улуч-

шению эмоциональной идентификации в речи [43]. Это визуализируется инструментальными методами, показывающими, что амплитуда вызванных потенциалов P2–N1 возрастает, когда человек, не являющийся музыкантом, обучается решать задачи на слуховую дискриминацию [46]. Такие данные позволяют говорить о том, что музыка и речь являются тесно связанными между собой психическими системами.

Сам факт эффективности использования музыки в работе с нарушениями речи свидетельствует о том, что нейрональный круг, ответственный за речь и музыкальное восприятие, имеет ряд общих звеньев. Одной из современных теоретических концепций является OPERA (*overlap, precision, emotion, repetition, attention*) [33], которая придерживается этой точки зрения. Отмечается, что с высокой степенью вероятности, восприятие музыки имеет ряд общих звеньев с переработкой речевой информации. Это представление дает основание использовать тренинг музыкой как стимулятор адаптивности пластичности нейронального круга речевой функции [17].

В ряде работ отмечено, что музыкальная образованность (*musical expertise*), музыкальный тренинг и МІТ приводят к изменениям в мозге на функциональном и структурном уровне, проявляющимся в увеличении объема серого вещества и увеличении коллатеральных связей в белом веществе мозга [12, 33].

Понимание тесной связи музыки и речи [32, 35] привело в последнее время к активному использованию музыкальной терапии как средству направленной стимуляции зон мозга, вовлеченных в когнитивную, поведенческую и двигательную сферы: извилина Гешля, *planum temporale* – переработка слуховой и речевой информации [26, 27]; нижняя лобная извилина, первичная двигательная кора, мозжечок – движения, включая речевую артикуляцию [10, 21, 25, 29, 41, 45]; лобные доли – управляющие функции [10] и мозолистое тело – межполушарное взаимодействие [37]. Например, при афазии Брока есть трудности не только в понимании синтаксиса, что является одним из симптомов нарушения экспрессивной речи в этом синдроме, но и в обработке/переработке музыкальной гармонии. Это подтверждает факт наличия функциональных связей между речью и музыкой. Уровень успешности в решении музыкальных синтаксических задач (например, определение гармонии в музыкальных фразах в несколько аккордов, где 1 аккорд является с точки зрения музыкальной гармонии диссонансным) является предиктором успешности решения языковых синтаксических задач (например, найти ошибку в фразе «Моряки позвали капитана и попросил бутылку хорошего рома») [39].

Развитие «музыкального» направления в области реабилитации привело к появлению понятия «обогащенная среда» (*environmental enrichment*). Она

рассматривается как инструмент, повышающий активность работы определенных зон мозга и вносящий значимый вклад в реабилитацию широкого спектра поврежденных когнитивных функций [47]. Музыка, как и речь, является сложным акустическим стимулом в плане разветвленности нейрональных сетей, вовлеченных в процессы ее перцепции и обучения. Ее восприятие и переработка (распознавание мелодии и ритма) приводят к активации височной, лобной, теменной коры, мозжечка и лимбической системы. Системное участие этих структур мозга задействовано также в синтаксической и смысловой переработке вербальной информации, произвольном внимании и памяти: эпизодической и семантической. Показано, что при прослушивании музыки Моцарта уровень выполнения как вербальных, так и невербальных задач существенно повышается [11, 34].

Магнитно-резонансная томография (MRI VBM – voxel-based morphometry) и диффузионно-тензорная спектроскопия (DTI – diffusion tensor imaging) демонстрируют, что регресс постинсультных когнитивных и моторных нарушений в обогащенной среде ассоциирован с возрастанием объема серого вещества в лобной, теменной коре, мозжечке и гиппокампе, а также белого вещества, соединяющего эти отделы и пути, выходящие из них [18, 19, 22]. Помимо этого, обогащение среды при инсульте приводит к возрастанию сложности дендритной системы, что сопровождается улучшением в когнитивном и двигательном восстановлении [14]. Обогащенная слуховой и зрительной стимуляцией среда значимо влияет на уменьшение объема очага поражения и регресс когнитивного дефицита [30, 31].

Традиционные реабилитационные афазические программы с упором на логотерапию дают меньший эффект, чем в случае сочетания ее с простым прослушиванием музыки. Оценка эффективности музыкальной стимуляции показывает, что, начиная с подострого периода, при ежедневном прослушивании музыки не менее 1 часа в день с последующим сохранением музыкальной нагрузки, на 3–6 месяце развиваются структурные изменения в мозге [34]. Анализировалась динамика регресса афазии и структурных изменений в мозге у 3-х групп больных с афазией и поражением ЛП: контрольная группа (получала только логотерапию); «аудио-группа» (помимо логотерапии слушала аудиокниги); «музыкальная группа» (логотерапия и ежедневное слушание музыки). Через 6 месяцев на MRI у «музыкальной группы» были отмечены изменения в сером (GMV) и белом веществе мозга в сторону увеличения их массы, что коррелировало с положительной динамикой в нейропсихологических когнитивных тестах. Увеличение GMV фиксировалось в следующих отделах: BA32, BA10, BA8, передней поясной коре, правом стриатуме и

бледном шаре [36]. Известно, что верхняя лобная извилина, дорзальные отделы передней поясной коры играют роль в речевых процессах, включая внутреннюю речь, и активация этих областей мозга влияет на восстановление речи при афазии [15]. У «музыкальной группы» происходила структурная реорганизация в фронтолимбической системе, прежде всего, на контрлатеральной по отношению к очагу поражения стороне, а также в областях, непосредственно прилегающих к зоне поражения. Фронтолимбическая система, как известно, принимает участие в переработке полимодальной информации, включая музыку, когнитивную и эмоциональную информацию [20].

В других исследованиях было показано, что использование музыки в форме МПТ усиливает интеграционные связи между фронтальной и височной корой, приводит к увеличению GMV в ЛП [16] и в ПП [36]. Динамика роста GMV прямо коррелировала с улучшением когнитивных функций: увеличение объема вербальной памяти, качества речи, направленного внимания при тестировании пациентов спустя 6 месяцев после инсульта. Таким образом, музыка-обогащенная среда положительно влияла на исход когнитивных нарушений после острого инсульта и нейропластические изменения в мозге. Анализ корреляций между изменениями GMV в дорзальных отделах передней поясной коры и изменениями в поведенческом статусе пациентов показал, что увеличение GMV в этой области мозга коррелировало с уменьшением выраженности негативного настроения (депрессии, напряжения, усталости, забывчивости, раздражения, неуверенности) по опроснику PONS. Эти данные говорят о большом потенциале влияния обогащенной среды на структурные изменения в поврежденном мозге.

Как видно из представленных исследований, методология и технологии направленной сенсорной стимуляции основаны на активизации неповрежденных зон мозга, включенных в работу функциональной системы поврежденной функции. На первых этапах реабилитации, как показывают исследования, эффективным является включение активации правого полушария, служащего запускающим фактором, а на более поздних этапах эффективна активизация обоих полушарий. Такой подход позволяет восстановить когнитивные нарушения с тенденцией к восстановлению исходной межполушарной асимметрии мозга, нарушенной в результате болезни [8].

Представленные в обзоре работы свидетельствуют об эффективности реабилитационных программ, основанных на включении в процесс восстановления когнитивных (речевых) функций интактного полушария путем создания сенсорнообогащенной, музыкаобогащенной среды [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев Л.В., Варивода Ю.И., Дубовик В.М., Иванов П.Б. Рождение звукограда. Из чего делают музыку. СПб.: Изд.во: BODlib, 2006. 92 с.
2. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А. и соавт. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10, № 1. С. 37–42.
3. Кайлева Н.А., Кулеш А.А., Горст Н.Х. и соавт. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, № 1. С. 28–35.
4. Морозов В.П. Эмоциональный слух: экспериментально-психологические исследования // Психологический журнал. 2013. Т. 34, № 1. С. 42–62.
5. Морозов В.П., Варьяня И.А., Галунов В.И. и соавт. Восприятие речи // Вопросы функциональной асимметрии мозга / Под ред. В.П.Морозова. М.-Л.: Наука, 1988.
6. Науменко А.А., Преображенская И.С. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10, № 4. С. 81–87.
7. Федотчев А.И., Радченко Г.С. Музыкальная терапия и «музыка мозга»: состояние, проблемы и перспективы исследований // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 35–50.
8. Шипкова К.М. Музыка и речь // Асимметрия. 2018. Т. 12, № 2. С. 85–96.
9. Altenmüller E., Schlaug G. Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy // Prog. Brain Res. 2015. Vol. 217. P. 237–252.
10. Amunts K., Schlaug G., Jäncke L., Steinmetz H. et al. Motor cortex and hand motor skills: Structural compliance in the human brain // Hum. Brain Mapp. 1997. Vol. 5, N 3. P. 206–215.
11. Angel L.A., Polzella D.J., Elvers G.C. Background music and cognitive performance // Percept. Mot. Skills. 2010. Vol.110. N 3. P. 1059–1064.
12. Bangert M., Peschel T., Schlaug G. et al. Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: Evidence from fMRI conjunction // Neuroimage. 2006. Vol. 30. P. 917–926.
13. Bialystok E., De Pape A.M. Musical expertise, bilingualism and executive functioning. J Exp. Psychol // Hum. Percept. Perform. 2009. Vol. 35. P. 565–574.
14. Biernaskie J., Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. // J. Neurosci. 2001. Vol. 21. P. 5272–5280.
15. Blank S.C., Scott S.K., Murphy K., Warburton E., Wise R.J. Speech production: Wernicke, Broca and beyond // Brain. 2002. Vol. 125. P. 1829–1838.
16. Breier J.I., Juranek J., Papanicolaou A.C. Changes in maps of language function and the integrity of the arcuate fasciculus after therapy for chronic aphasia // Neurocase. 2011. Vol.17. P. 506–517.
17. Cheever T., Taylor A., Finkelstein R. et al. NIH/Kennedy Center Workshop on Music and the Brain: Finding Harmony // Neuron. 2018. Vol. 97. P. 1214–1218.
18. Dang C., Liu G., Xing S., Xie C. et al. Longitudinal cortical volume changes correlate with motor recovery in patients after acute local subcortical infarction // Stroke. 2013. Vol. 44. P. 2795–2801.
19. Fan F., Zhu C., Chen H., Qin W. et al. Dynamic brain structural changes after left hemisphere subcortical stroke // Hum. Brain Mapp. 2013. Vol. 34. P. 1872–1881.
20. Forsblom A., Särkämö T., Laitinen S., Tervaniemi M. The effect of music and audio book listening on people recovering from stroke: the patient's point of view. // Music Med. 2010. Vol. 16. P. 229–234.
21. Gaser C., Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 9240–9245.
22. Grau-Olivares M., Arboix A., Junqué C., Arenaza-Urquijo E.M. et al. Progressive gray matter atrophy in lacunar patients with vascular mild cognitive impairment // Cerebrovasc. Dis. 2010. Vol. 30. P. 157–166.
23. Heiss W.D., Thiel A.A. Proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia // Brain Lang. 2006. Vol. 98. P. 118–123.
24. Hillis A.E. Aphasia: progress in the last quarter of a century // Neurology. 2007. Vol. 69. P. 200–213.
25. Hutchinson S., Hui-Lin Lee L., Gaab N., Schlaug G. Cerebellar volume of musicians // Cerebral Cortex. 2003. Vol. 13. P. 943–949.
26. Johansson B.B. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity // Acta Neurol. Scand. 2011. Vol. 123. P. 147–149.
27. Keenan J.P., Thangaraj V., Halpern A.R., Schlaug G. Absolute pitch and planum temporale // Neuroimage. 2001. Vol. 14. P. 1402–1408.
28. Levitin L.C., Tirovolas A.K. Current advances in the cognitive neuroscience of music // Ann. NY Acad. Sci. 2009. Vol. 1156. P. 211–231.
29. Luders E., Gaser C., Jancke L., Schlaug G. A voxel-based approach to gray-matter asymmetries // Neuroimage. 2004. Vol. 22. P. 656–664.
30. Maegele M., Lippert-Gruener M., Ester-Bode T., Garbe J. et al. Multimodal early onset stimulation combined with enriched environment is associated with reduced CNS lesion volume and enhanced reversal of neuromotor dysfunction after traumatic brain injury in rats // Eur. J. Neurosci. 2005. Vol. 21. P. 2406–2418.
31. Maegele M., Lippert-Gruener M., Ester-Bode T., Sauerland S. et al. Reversal of neuromotor and cognitive dysfunction in an enriched environment combined with multimodal early onset stimulation after traumatic brain injury in rats // J. Neurotrauma. 2005. Vol. 22. P. 772–782.
32. Moreno S. Can Music Influence Language and Cognition? Contemporary // Music Rev. 2009. Vol. 28. P. 329–345.
33. Patel A.D. Can nonlinguistic musical training change the way the brain processes speech? The expanded OPERA hypothesis // Hear Res. 2014. Vol. 308. P. 98–108.
34. Rauscher F.H., Shaw G.L., Ky K.N. Music and special task performance // Nature. 1993. Vol. 365. P. 611.
35. Rosen H.J., Petersen S.E., Linenweber M.R. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1883–1894.
36. Särkämö T., Tervaniemi M., Laitinen S., Forsblom A. et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke // Brain. 2008. Vol. 131. P. 866–876.
37. Schlaug G., Jäncke L., Staiger J.F. et al. Increased corpus callosum size in musicians // Neuropsychologia. 1995. Vol. 33. P. 1047–1055.
38. Schlaug G., Marchina S., Norton A. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy // Ann. NY. Acad. Sci. 2009. Vol. 1169. P. 385–394.
39. Schlaug G., Marchina S., Norton A. From singing to speaking: Why singing may lead to recovery of expressive language function in patients with Broca's aphasia // Music Percept. 2008. Vol. 25. P. 315–323.
40. Shahin A., Bosnyak D.J., Trainor L.J., Roberts L.E. J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 5545–5552.
41. Tomaino C.M. Effective music therapy techniques in the treatment of nonfluent aphasia. Issue: The Neurosciences and Music IV: Learning and Memory. // Ann. NY Acad. Sci. 2012. Vol. 125. P. 312–317.
42. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Stern Y. et al. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns and relationship to functional abilities // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1994. Vol. 57. P. 202–207.
43. Thompson W.F., Schellenberg E.G., Husain G. Decoding speech prosody: Do music lessons help? // Emotion. 2004. Vol. 4. P. 46–64.
44. Wade D.T., Hewer R.L., David R.M., Enderby P.M. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1976. Vol. 49. P. 11–16.
45. Wan C., Zheng X., Marchina S., Norton A., Schlaug G. Intensive therapy induces contralateral white matter changes in chronic stroke patients with Broca's aphasia // Brain Lang. 2014. Vol. 136. P. 1–7.
46. Wilson S.J., Parsons K., Reutens D.C. Preserved singing in aphasia: A case study of the efficacy of the Melodic Intonation Therapy // Music Perception. 2006. Vol. 24. P. 23–26.
47. Zatorre R.J., Belin P., Penhune V.B. Structure and function of auditory cortex: music and speech // Trends Cogn. Sci. 2000. Vol. 6. P. 37–46.
48. Zumbansen A., Peters I., Hebert S. Melodic intonation therapy: back to basics for future research // Front. Neurol. 2014. Vol. 5. P. 1–11.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЗЫКАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В РЕАБИЛИТАЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕЧЕВОЙ КОММУНИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

К.М. Шипкова

В работе дан обзор публикаций по вопросу использования музыки и ее средств в реабилитации нарушений речевой коммуникации. Рассматривается роль интактного полушария в редукции когнитивного дефицита. Показано влияние музыка- и сенсорно-обогащенной среды на структурные и функциональные перестройки

в мозге при органических когнитивных нарушениях, в частности, при афазии.

Ключевые слова: музыкотерапия, сенсорнообогащенная среда, афазия, речевые нарушения, когнитивные нарушения, реабилитация, поражения мозга, левое полушарие, правое полушарие.

IMPLEMENTATION OF MUSICAL INSTRUMENTS IN THE REHABILITATION OF SPEECH COMMUNICATION IMPAIRMENT OF ORGANIC GENESIS

К.М. Shipkova

The article provides an overview of the work on the use of music tools in the rehabilitation of speech communication disorders. The role of the intact hemisphere in the reduction of cognitive deficits is considered. The influence of music therapy and environmental enrichment on structural and functional changes in the brain in organic cognitive disorders, in particular,

in aphasia, is shown.

Key words: music therapy, environmental enrichment, aphasia, speech disorders, cognitive impairment, rehabilitation, brain damage, left hemisphere, right hemisphere.

Шипкова Карине Маратовна – кандидат психологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела патологии речи и нейрореабилитации Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: shipkova@list.ru

СЕМЕЙНАЯ СИСТЕМА И АЛКОГОЛИЗМ: АССОРТАТИВНАЯ ВЕРТИКАЛЬ «РОДИТЕЛИ–ДЕТИ» И «ДЕТИ–РОДИТЕЛИ»

Л.К. Шайдукова

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Росздрава, Республиканская клиническая психиатрическая больница им. В.М. Бехтерева МЗ РТ

Термин «assortative mating» уже давно вышел за рамки биологического понимания и оценки как «скрещивания между случайно подобранными партнерами», или как «частоты спаривания между конкретными особями с большей степенью вероятности» [1]. В современном традиционном понимании ассортативности – это неслучайный выбор супружеского партнера; в узко-наркологическом – накопление у супругов случаев алкоголизма в роду и выбор в соответствии с данным параметром [1, 6, 9]; в широкой трактовке – неслучайный выбор стратегий формирования и сохранения алкогольной семьи [10]. Существует и сугубо утилитарное использование данного термина в научной литературе, – как неслучайного выбора, в частности, «детьми алкоголиков» образчиков потребления алкоголя, или моделей поведения, заимствованных у родителей [48]. В многочисленных литературных источниках даны разрозненные сведения о значимости родительских фигур для ассортативного процесса, а также о своеобразной «наркологическо-психологической репликации» модусов поведения и употребления алкоголя у «детей алкоголиков» [45, 46, 57]. Научный обзор зарубежных работ и многолетних собственных исследований по данной тематике [2–11] дает возможность структурировать материал и использовать его в практике проведения «дидактической психотерапии» – индивидуальной и семейно-групповой. При анализе научных данных по обозначенной тематике были выделены два направления исследований: влияния родительских паттернов на детей (вертикаль «родители–дети») и выбора «детьми алкоголиков» родительского сценария жизненных моделей, включая алкоголизацию (вертикаль «дети–родители»). В первом случае объектом исследования являются «родители-алкоголики», во втором – «дети алкоголиков».

Исследование супругов с алкогольными проблемами с позиции их воздействия на детей (вертикаль «родители–дети») началось в 80-х годах прошлого

века, хотя вопросы системного внутрисемейного взаимодействия изучались еще в конце 50-х – объектом являлись «жены алкоголиков» [23, 29, 48, 51, 56, 57]. Авторы в одном из обзоров обсуждали семейные процессы и супружеское взаимодействие в контексте употребления алкоголя и алкогольных расстройств [38]. Ссылки на многочисленные исследования показали на ряд закономерностей. Так, совместное употребление алкоголя супругами (обозначено как «конкордантное») оказывает положительное влияние на показатель «удовлетворенность браком». Вместе с тем, появившиеся впоследствии алкогольные расстройства коррелируют с физическим и сексуальным насилием у супругов [20], асоциальным поведением, проблемами воспитания детей, грубым обращением с ними – в этих случаях возникает «дискордантность», дезадаптация в семейной системе. Это относится, прежде всего, к супругам с высокой степенью антисоциальных проявлений – индивидуальная психопатизация может стать парно-групповой, семейной, утверждают авторы [30].

В отечественном (авторском) источнике это обозначено терминами «дискордантной дисгармонии» и «конкордантной дисгармонии» супружеских пар [5]. Несомненно, брак «супругов-алкоголиков» не может быть гармоничным, так как сам факт злоупотребления алкоголем является адаптационной неудачей в построении копинг-стратегий супружеского взаимодействия. В предыдущей работе [10] был выявлен алгоритм адаптации в подобных семьях, описаны варианты различных препатологических и патологических механизмов: 1) «защитно-адаптационный кордон донозологического реагирования» в форме различных копинг-стратегий созависимого поведения; 2) «защитно-адаптационный кордон погранично-нозологического функционирования» с появлением пограничных психических нарушений; 3) «защитно-адаптационный кордон алкогольного функционирования» с парной супружеской алкоголизацией адаптационного и субмиссивного характера

и формированием различных типов алкогольных семей.

Вместе с тем, существует определенная конкордантность и дискордантность в подобных семьях. Примером конкордантной дисгармонии является формирование алкогольно-олигофреноподобного типа семей с «общим алкогольным столом», протопатической мотивацией, когнитивно-дефицитарной структурой личности супругов. Дискордантно-дисгармоничны семьи алкогольно-невротического типа – с разделным употреблением алкоголя, индивидуальной историей невротизации и алкоголизации. Третий тип семей – алкогольно-социопатический – также дисгармоничен по своей сущности, но, на наш взгляд, является конкордантным для супругов: алкоголь выполняет коммуникативную, сексуально-стимулирующую, эмоционально-компенсаторную и другие функции, однако в вопросах воспитания детей этот тип наиболее дискордантен [7].

Супружескому диссонансу посвящена работа P.S.Keller [35], в которой указывается, что именно этот фактор, а не само употребление алкоголя играет ведущую роль в последующей адаптации «детей алкоголиков». Дисфункциональные модели родительского поведения независимо от параметра «конкордантность-дискордантность» повторяются в семье их детей [45, 46], но выраженная «дискордантность» с непрекращающейся чередой семейных конфликтов может также стать причиной отказа от подобного сценария взрослыми детьми. Сравнение супружеского взаимодействия в неалкогольных и алкогольных семьях показало ряд особенностей последних, в частности, вовлеченность жены и детей в «паранаркологическую проблему» [21].

Тема «алкоголь и насилие» достаточно подробно исследована и представлена в научных источниках – изучено физическое, сексуальное насилие, вербальная и коммуникативная агрессия в отношении жен и детей [22, 42]. У «жен алкоголиков», не злоупотреблявших алкоголем, с высоким уровнем насилия в супружеской семье были выявлены депрессивные, невротические расстройства, преодолеваемые в реабилитационных программах («12 шагов»), – обучение позитивным «копинг-стратегиям» позволяло, если не преодолевать семейный кризис, то научиться жить в нем [49]. Во многих работах отмечается, что участие членов семьи в «копинговом процессе», независимо от позитивного или негативного итога, перекраивает жизненный сценарий и влияет на выбор супружеского партнера последующими поколениями [7, 8].

При употреблении алкоголя женами нередко «оправданно» применялось физическое насилие в их отношении со стороны мужей, что формировало у потомства «психологию жертвы» и риск повтора субмиссивных тенденций [25]. Следует отметить работы, в которых семейное сексуальное насилие в отношении девочек-подростков являлось фактором

их алкоголизации, промискуитетного поведения во взрослом возрасте и возникновения однотипных психологических проявлений, как: синергизм алкогольных и сексуальных эксцессов, клиширование ситуации сексуальной агрессии, обесценивание сексуальной значимости, принятие роли «жертвы» [3].

Иное направление было связано с изучением «детей алкоголиков» (по вертикали «дети–родители»). Многолетнее лонгитюдное исследование 128 молодых супружеских пар [47] касалось трех аспектов: родительского алкоголизма, собственного злоупотребления алкоголем, оценки «алкогольного статуса» супружеского партнера, что осуществлялось с помощью опросников. Кросс-секционный (поперечный) анализ показал, что «алкоголики стремятся создать брачный союз с алкоголиками», что «взрослые дети алкоголиков» (ВДА) мужского пола чаще становятся алкоголиками по сравнению с лицами женского пола. Соотношение «родительского алкоголизма» и «супружеского алкоголизма» (обозначен как «партнерский») следующее: «взрослые дети алкоголиков» женского пола, сами не страдающие алкоголизмом, достоверно чаще создают брак с «взрослыми детьми алкоголиков» мужского пола, однако это правило не затрагивает мужчин – ВДА.

Эти выводы были дополнением к работе M.A.Schuckit и соавт. [50], в которой были изучены 708 молодых женщин и 708 мужчин, чьи родители страдали алкогольной зависимостью. Данные опросников выявили нормативные показатели по психическим заболеваниям, но достоверно высокие показатели по алкоголизму у мужей «дочерей алкоголиков». Исследования еще раз доказывают положение об ассортативности алкогольных браков: именно дочери алкоголиков, не страдающие этим заболеванием, склонны выбирать в мужья либо лиц из «алкогольной семьи», либо лиц с алкогольной зависимостью, но при наличии алкоголизма у обоих партнеров выбор становится обоюдным.

Вместе с тем, на начальных этапах брака подобной картины не наблюдалось. В работе по изучению молодоженов из алкогольных родительских семей (гетерогенная выборка из 416 пар 17–36 лет) было выявлено, что в начале своего становления подобные семьи практически не отличались от контрольной группы (молодожены из неалкогольных семей) [14]. Такие параметры как «алкогольные привычки», «частота употребления алкоголя», «развитие семейных отношений», «интимная сфера» были идентичны у обоих типов семей молодоженов, а влияние «пьющих родителей» было незначительным. Кроме того, авторы утверждают, что «не было никаких признаков того, что потомство алкоголиков предрасположено вступать в брак с пьющими». Объяснить данный феномен можно, во-первых, особенностями «медового периода» молодой семьи, когда проявляются лучшие

образчики супружеского взаимодействия; во-вторых, отсутствием бытовых, финансовых, сексуальных проблем и межличностных конфликтов на начальном этапе; в-третьих (и это главное), неактуальностью наркологической тематики в период формирования семьи. Если же алкогольные проблемы возникали в молодой семье уже в самом начале, то это свидетельствовало о низком адаптивно-компенсаторном потенциале и последующем ее распаде [43].

Отдельно надо упомянуть о явлении вовлечения в алкоголизацию одним из супругов другого на ранних этапах становления молодой семьи, что является прогностически неблагоприятным признаком для пары в целом [33].

В отечественной литературе это обозначено как «феномен спаивания» и касается зрелой семьи, где один из членов страдает алкогольной зависимостью [2]. Автор в своих работах указывает, что «спаиванию» часто подвергались не только супружеская половина, но и подростки-дети. Это может быть объяснено гипотезой «гомеостатического равновесия», когда один член семьи, имеющий алкогольные привычки, подсознательно стремится «гомогенизировать» окружающую среду и лиц, в ней проживающих, наделяя их своим пристрастием. Другая гипотеза «ролевого перераспределения» Рихтера объясняет явление «спаивания» желанием выровнять семейные роли: муж, имеющий социально негативную роль «алкоголика», вовлекает в алкоголизацию членов семьи – на фоне группового пьянства его порок не уникален [8].

В известном зарубежном исследовании, основанном на мониторинге популяционных реестров, на огромном материале выявляется тропизм злоупотребляющих алкоголем супругов друг к другу, но авторы признаются, что причины подобного «притяжения» неизвестны («...хотя супруги сильно похожи друг на друга по степени риска расстройства, связанного с употреблением алкоголя, причины этой ассоциации остаются неясными») [37]. В исследовании были включены 8 562 супружеских пары без истории регистрации употребления алкоголя до их первого брака и с регистрацией употребления алкоголя у одного супруга во время брака; 4 891 человек с несколькими браками, у первого из которых не было регистрации употребления алкоголя, а у второго супруга – наоборот. Было выявлено, что увеличение риска регистрации употребления алкоголя у женатого человека после первой регистрации употребления алкоголя у супруга является значительным и быстрым. Эти результаты позволяют предположить, что «риск возникновения употребления алкоголя у пребывающего в браке напрямую и однозначно обусловлен наличием употребления алкоголя у него или ее супруга».

В одной из статей S.Dubovsky [16], цитируя другую работу K.S.Kendler, также убедительно доказал значение супружеского взаимодействия. Были

изучены в «режиме реального времени» и лонгитудно, на протяжении нескольких лет, супружеские пары, которые в прошлом никогда не имели алкогольных проблем, но один из супругов впоследствии стал злоупотреблять алкоголем. Появление алкогольных проблем у второго, «интактного» супруга возросло на 9–14%. Также были изучены лица с повторным браком, которые разделились на две подгруппы: у одних – первый супруг(а) не злоупотреблял(а) алкоголем, у других – злоупотреблял(а). Риск «спиться» (вовлечься в алкоголизацию) у второй группы был вдвое выше, чем у первой. В данной работе, несомненно, умаляется значение ассортативного процесса по родительской линии и выбора родительского алкогольного сценария – основной акцент ставится на влиянии супружеского партнера без проведения «автобиографической и наркологической семейной инвентаризации». Из выше написанного можно сделать заключение, что согласно отечественным и зарубежным источникам кроме влияния по «родительским вертикалям» большое значение имеют «супружеские интеракции».

Генетические исследования 3 575 женщин и 1 845 мужчин близнецовым методом на протяжении четверти века показали, что раннее появление алкогольной зависимости является предиктором распада первой семьи – влияние родительской фигуры в этих случаях было, скорее, на генетическом уровне, хотя не исключается наследование ранних алкогольных привычек [54]. Исследование «отпрысков алкоголиков» (дословно) близнецовым методом показало значимость не только генетического наследования, но и влияния окружающей среды – родительской семьи [31]. Изучение поведения и алкогольных привычек «детей алкоголиков» [48] выявило высокую степень повторяемости родительских паттернов у однополых сиблингов, а также у лиц, оба родителя которых злоупотребляют алкоголем. Впрочем, в последнем случае среди «детей алкоголиков» наблюдались как лица с особо злокачественным течением заболевания и множеством филиальных алкогольных проблем, так и полные абстиненты, отвергающие родительское поведение [38].

Это подтверждается работой R.G.Roberta [48], в которой методом анализа семейного анамнеза оценено распределение алкоголизма и других закономерностей употребления алкоголя у родителей 242 алкогольно-зависимых. Была выявлена связь с алкоголизмом и обнаружено, что у «алкоголиков», у которых оба родителя больны алкоголизмом, низкий процент братьев и сестер без алкогольной зависимости, но высокая частота тех, кто либо полностью воздерживался, либо был «алкоголиком». Существует и третье направление – глубинное изучение нескольких поколений и, соответственно, вертикали «прадеды–деды–родители–дети», доказывающее более глубинную связь в системе семейной алкоголизации, однако из-за методологических трудностей их число невелико.

Особо следует отметить появление у взрослых «детей алкоголиков» изменений жизненных установок, особенностей поведения и даже психических нарушений, делающих эту группу лиц социально-психологически и клинико-психопатологически однородной. Многочисленными исследованиями [24, 32, 34, 36, 39] было выявлено, что этот контингент характеризовался дефицитом доверия к партнеру и трудностью установления близких отношений, как на этапе знакомства, так и в процессе проживания – им было сложнее чувствовать эмоциональную, физическую и сексуальную связь [40, 44, 56]. Данные лица отличались неудовлетворительными межличностными взаимоотношениями и недостаточным самоконтролем [13], установлением «небезопасных связей», склонностью к рискованному поведению и аддиктивным нарушениям [27]. У них проявлялись чрезмерная открытость и доверчивость к тем, кто способен «понять и полюбить», а также перманентное чувство одиночества [44]. У многих взрослых «детей алкоголиков» впоследствии появлялась депрессия [36, 41].

Некоторые особенности были «заимствованы» у родителей, страдающих алкоголизмом, другие – могли генетически наследоваться, или являться следствием ситуационно-обусловленных причин [19, 52]. Почти все «дети алкоголиков» испытывали трудности в браке – выбор супруга и стиля отно-

шений бессознательно копировался с родительской матрицы [47, 53, 55].

Иногда передача поведенческого паттерна от «отца-алкоголика» к сыну (уже в детские годы) бывает подсознательным актом, который трудно зафиксировать и оценить [17], и только много позже на уровне трансактного анализа выявляются глубинные причины «психологического наследования», считают авторы [18]. В подростковом возрасте «дети алкоголиков» испытывали недостаток родительского тепла, демонстрировали проблемы поведения и спорадическое употребление наркотиков [12], которое во взрослом возрасте сменялось злоупотреблением алкоголя [15].

Таким образом, обзор многочисленных зарубежных научных источников и многолетних собственных исследований подтверждает положение об индивидуально-личностных, парно-групповых (супружеских) и коллективных (семейных и родительских) проблемах при алкоголизме. Это указывает на наличие семейной «системы злоупотребления», неслучайного выбора «детьми алкоголиков» родительских образчиков потребления алкоголя и моделей поведения. Было доказано, что воздействие оказывается по ассортативным вертикалям «родители–дети» и «дети–родители», что необходимо учитывать при проведении индивидуальной и семейной психотерапии подобного контингента пациентов, создания реабилитационных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арефьев В.А., Лисовенко Л.Ф. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. 1995. 407 с.
2. Шайдукова Л.К. Феномен «спайвания» в алкогольных семьях и его психологическая мотивация // Обзорение психиатрии и мед. психологии им.В.М.Бехтерева. 1992. № 3. С. 76–78.
3. Шайдукова Л.К. Сексуальная агрессия в клинике женского алкоголизма // Вопросы наркологии. 1993. № 4. С. 11–13.
4. Шайдукова Л.К. Алкоголизация женщин как частный вариант «копингового поведения» // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева. 1995. № 3–4. С. 81–83.
5. Шайдукова Л.К. О «конкордантной дисгармонии» супругов, злоупотребляющих алкоголем // XIII съезд психиатров России (материалы съезда). Москва, 2000. С. 252–257.
6. Шайдукова Л.К. Супружеский алкоголизм: проблемы добрачной ассортативности поведенческих расстройств // Первая научно-практическая конференция психиатров и наркологов южного федерального округа с международным и всероссийским участием. Ростов-на-Дону, 2004. С. 503–505.
7. Шайдукова Л.К. Женский и супружеский алкоголизм // Актуальные проблемы наркологии. Казань: Мир без границ. 2006. 176 с.
8. Шайдукова Л.К. Супружеский алкоголизм. Руководство по аддиктологии / Под ред. В.Д.Менделевича. СПб.: Речь, 2007. С. 208–210.
9. Шайдукова Л.К. Ассортативность «алкогольных браков» как часть проблематики ассортативности // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. № 4. С. 94–99.
10. Шайдукова Л.К. Расширение понимания алкогольной ассортативности: стратегия сохранения «алкогольного брака» // Наркология. 2019. № 4. С. 90–97.
11. Шайдукова Л.К. Ассортативность «алкогольных браков»: от теории к практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 1. С. 98–104.
12. Barnow S., Schuckit M.A., Lucht M., John U., Freyberger H.J. The importance of a positive family history of alcoholism, parental rejection and emotional warmth, behavioral problems and peer substance use for alcohol problems in teenagers: a path analysis // J. Stud. Alcohol. 2002. Vol. 63. P. 305–315.
13. Beesley D., Stoltenberg C.D. Control, attachment style, and relationship satisfaction among adult children of alcoholics // J. Mental Health Counseling. 2002. Vol. 24. P. 281–298.
14. Boye-Beaman J., Leonard K.E., Senchak M. Assortative mating, relationship development, and intimacy among offspring of alcoholics // Family Dyn. Add. Quarterly. 1991. Vol. 1. P. 20–33.
15. Chassin L., Flora D.B., King K.M. Trajectories of alcohol and drug use and dependence from adolescence to adulthood: the effects of familial alcoholism and personality // J. Abnorm. Psychol. 2004. Vol. 113. P. 483–498.
16. Dubovsky S., MD reviewing Kendler K.S. et al. Spousal interaction appears to play a bigger role than assortative mating // JAMA Psychiatry. 2018. Feb 7.
17. Edwards E.P., Eiden R.D., Leonard K.E. Behavior problems in 18- to 36-month-old children of alcoholic fathers: secure mother-infant attachment as a protective factor // Dev. Psychopathol. 2006. Vol. 18. P. 395–407.
18. Eiden R.D., Leonard K.E., Hoyle R.H., Chavez F. A transactional model of parent-infant interactions in alcoholic families // Psychol. Addict. Behav. 2004. Vol. 18. P. 350–361.
19. El-Sheikh M., Flanagan E. Parental problem drinking and children's adjustment: family conflict and parental depression as mediators and moderators or risk // J. Abnorm. Child. Psychol. 2001. Vol. 29. P. 417–432.
20. Fals-Stewart W., Leonard K.E., Birchler G.R. The occurrence of male-to-female intimate partner violence on days of men's drinking: the moderating effects of antisocial personality disorder // J. Consult. Clin. Psychol. 2005. Vol. 73. P. 239–248.
21. Floyd F.J., Cranford J.A., Daugherty M.K., Fitzgerald H.E., Zucker R.A. Marital interaction in alcoholic and nonalcoholic couples: alcoholic subtype variations and wives' alcoholism status // J. Abnorm. Psychol. 2006. Vol. 115. P. 121–130.
22. Galanter M. Recent Developments in Alcoholism, Vol. 13: Alcohol and Violence: Epidemiology, Neurobiology, Psychology, Family Issues. New York: Plenum, 1997.
23. Goodwin D.W. Family studies of alcoholism // J. Stud. Alc. 1981. Vol. 42. P. 156–162.

24. Gold M. Children of Alcoholics // Psych. Central Retrieved on September 21, 2015.
25. Haber J.R., Jacob T. Marital interactions of male versus female alcoholics // Fam. Proc. 1997. Vol. 36. P. 385–402.
26. Harter S.L. Psychosocial adjustments of adult children of alcoholics: A review of the recent empirical literature // Clin. Psychol. Rev. 2000. Vol. 20. P. 311–337.
27. Hendrickson, Brooke. Parental Alcoholism on Attachment within Romantic Relationships. Retrieved from Sophia, the St. Catherine University repository. 2016. website: https://sophia.stkate.edu/msw_papers/595
28. Hussong A.M., Zucker R.A., Wong M.M., Fitzgerald H.E., Puttler L.I. Social competence in children of alcoholic parents over time // Dev. Psychol. 2005. Vol. 41. P. 747–759.
29. Jacob T., Bremer D. Assortative mating among men and women alcoholics // J. Studies on 1986. Vol. 47. P. 219–232.
30. Jacob T., Haber J.R., Leonard K.E., Rushe R. Home interactions of high and low antisocial male alcoholics and their families // J. Stud. Alcohol. 2000. Vol. 61. P. 72–80.
31. Jacob T., Waterman B., Heath A., True W., Bucholz K.K. et al. Genetic and environmental effects on offspring alcoholism: new insights using an offspring-of-twins design // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 1265–1272.
32. Jarvinen M. Understanding Addiction: Adult children of Alcoholics Describing there parents drinking problems // J. Family Issues. 2015. Vol. 36. P. 805–825.
33. Kearns-Bodkin J.N., Leonard K.E. Alcohol involvement and marital quality in the early years of marriage: a longitudinal growth curve analysis // Alcohol Clin. Exp. Res. 2005. Vol. 29. P. 2123–2134.
34. Kearns-Bodkin J.N., Leonard K.E. Relationship Functioning Among Adult Children of Alcoholics // J. Studies On Alcohol Drugs. 2008. Vol. 69. P. 941–950.
35. Keller P.S., Cummings E.M., Davies P.T. The role of marital discord and parenting in relations between parental problem drinking and child adjustment // J. Child Psychol. Psychiatry. 2005. Vol. 46. P. 943–951.
36. Kelley M.L., Schroeder V.M., Braitman A.L., Mignone T. Coping Behavior and Depressive Symptoms in Adult Children of Alcoholics // Substance Use Misuse. 2011. Vol. 46. P. 1162–1168.
37. Kendler K.S. et al. The origin of spousal resemblance for alcohol use disorder // JAMA Psychiatry. 2018. Feb 7.
38. Kenneth S., Kendler M.D., Lonn S.L., Salvatore J., Sundquist J., Sundquist K. Effect of Marriage on Risk for Onset of Alcohol Use Disorder: A Longitudinal and Co-Relative Analysis in a Swedish National Sample // Am. J. Psychiatry. 2016. Vol. 173. P. 911–918.
39. Lambie G.W., Sias S.M. Children of Alcoholics: Implications for Professional School Counseling // Prof. School Counseling. 2005. Vol. 8. P. 266–273.
40. Larson J.H., Taggart-Reedy, Wilson S.M. The effects of perceived dysfunctional family-of-origin rules on the dating relationship of young adults // Contemporary Family Therapy. 2001. Vol. 23. P. 489–512.
41. Lease S.H. A Model of Depression in Adult Children of Alcoholics and Nonalcoholics // J. Counseling Development. 2002. Vol. 80. P. 441.
42. Leonard K.E. Alcohol and substance abuse in marital violence and child maltreatment / C. Wekerle, A. Wall. (Eds.). The Violence and Addiction Equation: Theoretical and Clinical Issues in Substance Abuse and Relationship Violence. Philadelphia, PA: Brunner/Mazel; 2002. P. 194–219.
43. Leonard K.E., Mudar P. Husbands influence on wives' drinking: testing a relationship motivation model in the early years of marriage // Psychol. Addict. Behav. 2004. Vol. 18. P. 340–349.
44. Martin J. Intimacy, loneliness, and openness to feelings in adult children of alcoholics // Health Soc. Work. 1995. Vol. 20. P. 52–59.
45. McMahon R.J., Peters R.D. (Eds.). The effects of parental dysfunction on children. NY.: Plenum Publishers, 2002. P. 127–146
46. Mothersead P.K., Kivlighan D.M., Wynkoop T.F. Attachment, family dysfunction, parental alcoholism, and interpersonal distress in late // J. Counseling Psychology. 1998. Vol. 45. P. 196.
47. Olmsted M.E., Judith A. Crowell and Everett Waters Assortative Mating among Adult Children of Alcoholics and Alcoholics // Family Relations. 2003. Vol. 52, N 1. P. 64–71.
48. Roberta L. Hall V.M., Hesselbrock J.R. Stabenau. Familial distribution of alcohol use: I. Assortative mating in the parents of alcoholics // Behavior Genetics. 1983. Vol. 13. P. 361–372.
49. Rychtarik R.G., McGillicuddy N.B. Coping skills training and 12-step facilitation for women whose partner has alcoholism: effects on depression, the partner's drinking, and partner physical violence // J. Consult. Clin Psychol. 2005. Vol. 73. P. 249–261.
50. Schuckit M.A., Jayson E., Kelner T.E. Are Daughters of Alcoholics More Likely to Marry Alcoholics? // Am. J. Drug Alcohol Abuse. 1994. Vol. 20. P. 237–245.
51. Stabenau J., Hesselbrock V. Assortative mating, family pedigree and alcoholism // Alc. Actions/Misuse. 1980. Vol. 1. P. 375–382.
52. Schwartz S.J., Liddle H.A. The Transmission of Psychopathology From Parents to Offspring: Development and Treatment in Context // Family Relations. 2001. Vol. 50. P. 301–307.
53. Vungkhanching M., Sher K.J., Jackson K.M., Parra G.R. Relation of attachment style to family history of alcoholism and alcohol use disorders in early adulthood // Drug Alcohol Dependence. 2004. Vol. 75. P. 47–53.
54. Waldron M., Heath A.C., Lynskey M.T., Bucholz K.K., Madden P.A.F., Martin N.G. Alcoholic Marriage: Later Start, Sooner End // Alcohol Clin. Exp. Res. 2011. Vol. 35. P. 632–642.
55. Watt T.T. Marital and Cohabiting Relationships of Adult Children of Alcoholics: Evidence from the National Survey of Families and Households // J. Family Issues. 2002. Vol. 23. P. 246–265.
56. Wood B.L. Children of Alcoholism: the Struggle for Self and Intimacy in Adult Life. NY.: New York Univ. Press, 1987.
57. Woititz J. Adult children of alcoholics. Deerfield Beach, Fla.: Health Communications, 1990.

СЕМЕЙНАЯ СИСТЕМА И АЛКОГОЛИЗМ: АССОРТАТИВНАЯ ВЕРТИКАЛЬ «РОДИТЕЛИ–ДЕТИ» И «ДЕТИ–РОДИТЕЛИ»

Л.К. Шайдукова

Обзор зарубежных научных источников и многолетних собственных исследований подтверждает положение об индивидуально-личностных, парно-групповых (супружеских) и коллективных (семейных и родительских) проблемах при алкоголизме. Это указывает на наличие семейной «системы злоупотребления», неслучайного выбора «детьми алкоголиков» родительских образчиков потребления алкоголя и

моделей поведения. Было доказано, что воздействие оказывается по ассортативным вертикалям «родители-дети» и «дети-родители», что необходимо учитывать при проведении индивидуальной и семейной психотерапии подобного контингента пациентов.

Ключевые слова: семейный алкоголизм, «дети алкоголиков», ассортативность.

FAMILIAL SYSTEM AND ALCOHOLISM: THE ASSORTATIVE HIERARCHY «PARENTS–CHILDREN» AND «CHILDREN–PARENTS»

L.K. Shaydukova

The review of the scientific sources and long-term personal researches confirms the statement about individual-personal, pair-group (marital) and collective (familial and parent) problems in the context of the alcoholism. It strongly suggests that there is a presence of the familial «system of the overuse», deliberate choice of parent alcohol usage example and behavior

pattern by the «alcoholics' children». It was proved that the affect works on the assortative verticals «parents – children» and «children – parents» which should be considered during the individual and familial mental therapy among the similar cohort.

Key words: familial alcoholism, «alcoholics' children», assortativity.

Шайдукова Лейла Казбековна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии с курсом наркологии, Заслуженный врач РТ, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»; e-mail: shaidukova@list.ru

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ И В РОССИИ: ФОРМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

О.А. Макушкина¹, С.В. Полубинская^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России

²ФГБУН Институт государства и права Российской академии наук

Предупреждение опасных действий лиц с психическими расстройствами является важной задачей психиатрической службы, наряду с диагностикой психических расстройств, лечением и медико-социальной реабилитацией психиатрических пациентов. Решение этой задачи возлагается и на врачей общей психиатрической практики, и на судебных психиатров.

Последние десятилетия психиатрические службы разных стран работают в условиях, существенно отличающихся от сформировавшихся к заключительной трети прошлого века. Начиная с 1990-х годов, организация психиатрической помощи меняется под влиянием деинституционализации, выражающейся в закрытии крупных психиатрических стационаров и отходе от приоритета стационарной психиатрической помощи [16]. В результате лица даже с тяжелыми психическими расстройствами переводятся из изолированных условий психиатрических больниц под ответственность разнообразных организаций, оказывающих такую помощь вне их стен [10].

Деинституционализация изменила систему оказания психиатрической помощи в США, Великобритании, других странах Западной Европы, затронув и государства, образовавшиеся на территории бывшего СССР, как и бывшие европейские социалистические государства [7, 29]. Не обошли эти процессы и Россию [2, 3]. Место крупных психиатрических больниц как типичных учреждений, оказывающих психиатрическую помощь, все больше занимают амбулаторные службы в сообществе. Психиатрические службы предлагают разнообразные внебольничные формы психиатрического лечения и реабилитации, осуществляемого мультипрофессиональными бригадами (кризисные или ранние интервенции, лечение на дому, программы интен-

сивной (ассертивной) помощи психически больным с тяжелыми расстройствами и др.) [33]. В целом развитие внебольничной психиатрической помощи направлено на непрерывность ее оказания, улучшение качества жизни психиатрических пациентов, сокращение времени пребывания в психиатрических стационарах и риска повторных госпитализаций.

В этой связи исследователи отмечают, что число коек в психиатрических стационарах с 1990 года существенно сократилось во многих европейских странах. Одновременно возросло число коек в судебно-психиатрических стационарах и количество осужденных за преступления, отбывающих наказание в тюрьмах (prison population). Так, исследование девяти европейских стран показало, что на фоне сокращения числа обычных психиатрических коек в большинстве из них в период с 1990 по 2006 год наблюдалось увеличение количества мест в судебно-психиатрических стационарах, жилья «с поддержкой», а также заключенных в тюрьмах. Эти процессы, подтвержденные статистически, позволили авторам исследования выделить развивающуюся, хотя и не везде последовательную тенденцию, которую они назвали «реинституционализацией» [34].

На этом фоне выделяется Италия, где после закрытия психиатрических больниц в 1978 году и выписки всех пациентов по месту жительства наблюдался дисбаланс в обращении с обычными психиатрическими пациентами и психически больными, совершившими уголовно наказуемые общественно опасные деяния, которые проходили лечение в государственных судебно-психиатрических стационарах. После Указа Премьер-министра страны от 1 апреля 2008 года эти стационары были закрыты и заменены на входящие в Национальную систему здравоохранения дома для постоянного проживания с режимом

безопасности (REMS), являющиеся закрытыми учреждениями и находящиеся в ведении итальянских регионов. Всего в Италии создано 30 REMS различной вместимости (от 2 до 40 резидентов, в среднем 20 чел.), из которых 24 принадлежат государству, пять находятся в частной собственности и одно – в совместной государственно-частной собственности.

В такие дома по решению суда направляются лица с психическими расстройствами, совершившие уголовно наказуемые общественно опасные деяния, признанные невменяемыми либо частично вменяемыми и представляющие опасность для окружающих. В персонал учреждения, как правило, входят два психиатра, один психолог, три специалиста в сфере психиатрической реабилитации, шесть – в области общественного здравоохранения, а также двенадцать медсестер, один социальный работник и администратор [17].

Существует, однако, проблема обеспечения необходимого лечения лиц, находящихся в REMS, поскольку в соответствии с итальянским законодательством лечиться они могут только добровольно и имеют право от лечения отказаться. Лишь при наличии установленных законом критериев (наличие острого психического расстройства, требующего неотложного терапевтического вмешательства, отказ пациента от такого вмешательства и невозможность обеспечить его проведение во внебольничных условиях) врачи-психиатры, работающие в REMS, могут направить пациента в отделение неотложной психиатрической помощи больницы общего профиля для проведения лечения в недобровольном порядке [17].

По мнению экспертов, одним из объяснений возрастания количества коек в судебно-психиатрических стационарах являются ограничения в возможностях оказания внебольничной помощи некоторым категориям психиатрических пациентов, прежде всего, страдающим тяжелыми расстройствами психики, которые не могут приспособиться к жизни в обществе и требуют больше внимания [13]. Определенное влияние на рост числа судебно-психиатрических коек оказывают и опасения возможных опасных действий со стороны лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Не разделяемые специалистами, эти представления, сложившиеся в общественном сознании и поддерживаемые средствами массовой информации, влияют на сохранение стационарных учреждений для оказания психиатрической помощи психически больным, представляющим опасность для себя или окружающих [13].

Вместе с тем, психиатрические службы многих стран развивают внебольничные формы помощи таким пациентам, наиболее распространенными из которых являются интенсивное (ассертивное) лечение в сообществе (assertive community treatment) и обязательное амбулаторное лечение, которые используются как для пациентов общей психиа-

трической практики, так и для лиц, совершивших общественно опасные деяния и оказавшихся в сфере ответственности судебных психиатров.

Интенсивное (ассертивное) лечение в сообществе (АСТ) представляет собой активное и длительное сопровождение и лечение, на практике используемое для лиц с тяжелыми расстройствами психики, сочетающимися со сложностями в различных областях жизни. Помощь оказывается на дому, как правило, пациентам в возрасте от 18 до 65 лет, имеющим комплекс психиатрических и иных проблем, и нуждающимся в более интенсивной поддержке. АСТ осуществляют специализированные мультидисциплинарные бригады, включающие врачей-психиатров, медицинских сестер, психологов, социальных работников и иных специалистов, что позволяет сочетать медикаментозное лечение с другими интервенциями. Ключевыми характеристиками этой разновидности амбулаторной психиатрической помощи являются интенсивное наблюдение, даже если пациенты не проявляют склонности сотрудничать со службами психического здоровья и приверженности лечению, а также ее ежедневная доступность в течение 24 часов [8, 24].

Этот вид помощи развивается с 70-ых годов прошлого века и используется в разных странах [5], но ее результаты неоднозначно оцениваются специалистами. Так, анализ более чем 25 исследований АСТ, проведенных в США, показал, что интенсивная внебольничная помощь действительно сокращает число госпитализаций, не требует дополнительных инвестиций и более привлекательна для пациентов и членов их семей [32].

Сравнение времени, проводимого в стационаре пациентами до попадания в программы интенсивного наблюдения и в течение их проведения, продемонстрировало снижение ежегодного среднего показателя с 72 дней до 44 дней. Исследование проводилось в Англии и охватило 93 психиатрических пациентов, которых наблюдали в течение 10,5 лет после начала АСТ [38]. В другом английском исследовании как результат ассертивной помощи отмечается уменьшение числа госпитализаций пациентов с психотическими расстройствами [18].

В пилотном исследовании результатов АСТ в Японии, где сравнивались частота и продолжительность стационарного психиатрического лечения в течение года до последней госпитализации и года после оказания такой помощи, было показано, что она позволяет лицам с тяжелыми психическими расстройствами более длительные периоды времени обходиться без госпитализаций, ухудшения симптоматики и снижения социального функционирования [30].

В то же время сравнение результатов деятельности бригад АСТ с результатами работы бригад, оказывающих амбулаторную психиатрическую помощь в сообществе в обычном порядке, в двух районах

Лондона не выявило существенных различий во влиянии формы оказания помощи на число госпитализаций, тяжесть симптоматики и социальное функционирование пациентов. Однако, по мнению авторов, интенсивная помощь может оцениваться пациентами как более привлекательная [20]. Исследование проводилось в отношении 251 пациента (муж. и жен.) с недавними частыми госпитализациями и трудностями в соблюдении режима амбулаторного лечения (127 пациентов, получавших ассертивную помощь, и 124 пациента, проходящих внебольничное лечение в сообществе в обычном порядке). Авторы продолжили наблюдение в течение 10 лет и также не выявили статистически значимых различий в результатах этих форм психиатрической помощи [21]. Но все же, по их мнению, ассертивная помощь может быть лучшим вариантом для психически больных с хроническими тяжелыми психическими расстройствами, принимая во внимание несущественные различия в стоимости АСТ по сравнению с обычной амбулаторной помощью, более высокий уровень приверженности лечению и удовлетворенности пациентов [25].

Используется интенсивная помощь в сообществе и для судебно-психиатрических пациентов. Так, в 2017 году опубликованы результаты голландского исследования, в котором выяснялись характеристики пациентов и итоги лечения, в частности, произошли ли изменения в их социальном и психологическом функционировании и совершали ли они правонарушения по итогам года лечения с помощью судебно-психиатрических бригад ассертивной помощи. Для этой цели авторы собрали информацию о деятельности восьми таких бригад за период 2009–2011 годов с интервалом в среднем 12 месяцев. В исследовании участвовали 202 пациента.

Было установлено, что год спустя у пациентов наблюдались значимые улучшения в психологическом и социальном функционировании. Они реже входили в конфликт с законом, реже и на более короткое время задерживались полицией, а риск рецидива опасного поведения оценивался у них как пониженный. Правда, на число госпитализаций в психиатрические, наркологические и судебно-психиатрические стационары ассертивное лечение влияния не оказало. Авторы сделали вывод, что лица с психиатрическими расстройствами и риском опасного, уголовно наказуемого поведения продемонстрировали улучшение при лечении с использованием судебно-психиатрических бригад интенсивной (ассертивной) помощи в сообществе, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, обеспечивает ли такая помощь долгосрочный эффект, и можно ли рассматривать ее как практику доказательной медицины [4].

Обязательное амбулаторное лечение известно в зарубежном законодательстве и литературе под различными названиями – assisted outpatient

treatment, compulsory outpatient treatment, mandatory outpatient treatment, involuntary outpatient commitment и др. Законы, регламентирующие такое лечение, действуют, в том числе, в Австралии, США, Канаде [23], Новой Зеландии, Израиле, Шотландии, Англии и Уэльсе, Норвегии [36], Швейцарии, Швеции [35], Бельгии, Нидерландах [19, 26]. В некоторых странах, например, в Испании на национальном уровне законодательство отсутствует, но лечение в ряде городов страны назначается на основании решений местных судов [12].

Круг потенциальных пациентов, несмотря на социально-экономические и культурные особенности, в различных странах весьма схож – это лица с тяжелыми психическими расстройствами, предыдущими многократными, в том числе и недобровольными, госпитализациями, а также с высоким риском их рецидива (так называемые «revolving door patients»). Помимо наличия тяжелого расстройства психики и истории неоднократных госпитализаций, приверженность таких пациентов лечению низка, а нуждаемость в уходе и помощи после выписки из стационара, напротив, велика. При этом риск опасного (насильственного) поведения из оснований применения этой меры не исключается, хотя и не является ведущим признаком [14]. На практике основной целью ее применения является обеспечение лечения психиатрических пациентов, в частности, приема необходимых лекарств, а также их постоянных контактов со службами психического здоровья.

В этой связи хорошей иллюстрацией служит норвежское исследование обязательного амбулаторного лечения (NOCS) – ретроспективное изучение использования меры в 2008–2012 годы [37]. Такое лечение регламентируется Законом о психическом здоровье Норвегии с 1961 года.

Законодательные критерии для назначения обязательного амбулаторного лечения в Норвегии совпадают с критериями для недобровольной госпитализации. Требуется наличие тяжелого психического расстройства, обуславливающего необходимость применения принуждения, чтобы либо предотвратить ухудшение состояния пациента в ближайшем будущем, либо способствовать перспективам его улучшения («критерий лечения»), либо предупредить неминуемую опасность для жизни и здоровья пациента или других лиц («критерий опасности»). Кроме того, уполномоченный врач, инициирующий применение меры, должен хорошо знать историю болезни пациента и его жизненную ситуацию, либо такого пациента надо обследовать в условиях стационара. Также следует предпринять попытку добровольного лечения, или его проведение должно оцениваться как очевидно бесполезное. В целом, обязательное амбулаторное лечение должно являться наилучшим вариантом оказания помощи конкретному пациенту, который имеет право выразить свое мнение. Пациент

может обжаловать решение об обязательном амбулаторном решении в независимый надзорный орган – Контрольную комиссию.

Авторы изучали истории болезни пациентов шести крупных психиатрических стационаров, обслуживающих разные географические регионы страны. Исследование охватило 1 414 человек старше 18 лет, впервые проходивших обязательное амбулаторное лечение в период с 1 января 2008 года по 31 декабря 2012 года, из которых 56,4% составляли мужчины и 43,6% – женщины. Возраст большинства (52,8%) находился между 30 и 50 годами и в среднем составил 41,8 лет. Две трети участников исследования проживали в городах (68,8%). Обязательное амбулаторное лечение в среднем продолжалось 425,5 дней, при этом 256 человек (18,1%) направлялись на такое лечение более одного раза. В отношении 645 пациентов (45,6%) был вынесен приказ о недобровольном лечении, требуемый по закону помимо решения о самой мере и позволяющий проводить терапевтические и иные интервенции без согласия пациента.

Для более детального анализа в исследовании была выделена подгруппа пациентов, которым рассматриваемая мера была назначена впервые в период с 1 января 2008 года по 31 декабря 2009 года (274 чел.). Основные характеристики подгруппы по полу, возрасту и месту проживания в основном совпадали с общей группой. Все пациенты, включенные в подгруппу, попали на обязательное амбулаторное лечение после выписки из стационара. «Критерий лечения» использовался во всех случаях, при этом как единственный – для 213 пациентов (78,6%), а в 49 случаях (18,1%) его дополнял «критерий опасности». 35 пациентов (12,9%) описывались в историях болезни как представляющие опасность для себя и 40 (14,8%) – для окружающих. Самостоятельно «критерий опасности» не использовался. Среди иных причин назначения рассматриваемой меры в медицинской документации указывалась потребность в приеме лекарств (93,7%), а половина пациентов (50,2%) описывались как неспособные справиться со своими психическими проблемами без ее назначения. Попытки добровольного лечения предпринимались в отношении 132 человек (48,9%).

163 пациента (59,5%) контактировали с врачами и иными специалистами дважды в месяц или чаще, 143 человека (52,6%) по время применения обязательного амбулаторного лечения получали не только психиатрическую, но и иную медицинскую помощь, лечились от наркологических расстройств, имели возможность работать или учиться.

Подавляющему большинству пациентов (210 чел. или 76,9%) были поставлены диагнозы шизофрении и иных расстройств шизофренического спектра (рубрики F20–F29 по МКБ-10). У 45 пациентов (16,5%) диагностировались аффективные расстройства, в частности, биполярное расстройство у 35 из них (F31), 18 человек (6,6%) страдали иными психи-

ческими расстройствами. Существенные проблемы со злоупотреблением психоактивными веществами были зафиксированы в медицинской документации 67 человек (24,5%).

В исследовании была установлена зависимость продолжительности применения рассматриваемой меры от психиатрического диагноза и используемых критериев ее назначения. Пациенты с диагнозами по рубрикам F20–F29 находились на обязательном лечении на 250,5 дней дольше, чем лица с диагнозами по рубрикам F30–F39, и на 247 дней дольше тех, у кого диагностировались иные психические расстройства. Те из изученных лиц, для которых в обосновании применения меры как дополнение «критерия лечения» использовался «критерий опасности», проводили на обязательном лечении на 144,3 дня дольше пациентов, в отношении которых последний критерий не применялся. Злоупотребление психоактивными веществами удлиняло время обязательного лечения на 148,1 дня [37].

В итоге авторы исследования сделали вывод, что норвежские пациенты, включенные в исследование, обладали весьма сходными показателями по полу (преимущественно муж.), возрасту (в среднем 41 год), психиатрическим диагнозам (главным образом, рубрики F20–F29 по МКБ-10) и ряду других характеристик, включая длительную историю контактов со службами психического здоровья, с лицами, находящимися на обязательном амбулаторном лечении в других странах [22].

Таким образом, психиатры разных стран сходятся во мнении в отношении клинических и иных характеристик пациентов, которым показано обязательное амбулаторное лечение. В использовании меры на первый план выводятся медицинские цели, и потому терапевтические интервенции и постоянный контакт с пациентами – центральные мероприятия в ее содержании. Снижение риска опасного поведения является целью вторичной, хотя и связанной с клиническими потребностями пациентов. Не остаются в стороне и такие задачи, как улучшение социального функционирования лиц с психическими расстройствами и повышение качества их жизни. В целом обязательное амбулаторное лечение рассматривается как часть более широкой стратегии оказания помощи конкретному пациенту с учетом его индивидуальных особенностей, потребностей и средовых факторов, и терапевтические интервенции дополняются мерами социальной поддержки (помощь в обучении и трудоустройстве, получении жилья, социальных пособий и т.п.). Одновременно применение данной меры способствует развитию системы учреждений и служб для оказания психиатрической и сопутствующей ей помощи во внебольничных условиях [31].

Несмотря на использование обязательного амбулаторного лечения в практике многих стран, мнения специалистов о его эффективности расходятся. В ряде исследований установлено, что такое лечение,

введенное для снижения риска повторных госпитализаций и времени, проводимого в стационаре, помогает лечить пациентов во внебольничных условиях [28] и приносит пользу, по меньшей мере, некоторым из них [15]. К примеру, изучение применения этой меры в Шотландии за период с 2007 по 2012 год показало, что число дней, проводимых включенными в исследование пациентами (1 558 чел., из которых 66% составляли муж.), сократилось с 66% до 39% (в годичном исчислении одного пациента) [39].

Другие авторы эти результаты не подтверждают, хотя полагают, что такая мера «может принести некоторую пользу в принудительном применении амбулаторного лечения или увеличении объема предоставляемых услуг, или в обоих случаях» [9]. В литературе можно встретить и предложения ввести мораторий на применение этой меры до того времени, пока не будут получены научно обоснованные доказательства ее эффективности [11].

В этой связи заслуживает внимания предложение J. Monahan [24] о выработке иного подхода к оценке эффективности обязательного амбулаторного лечения. По его мнению, концептуальные подходы, традиционно используемые для анализа результатов недобровольных видов психиатрической помощи, прежде всего, госпитализации, в этом случае не вполне корректны, поскольку в лечении на основе сообщества участвуют различные службы – «один источник обеспечивает проживание лица (жилищная служба), другой предоставляет пособия (службы социального обеспечения), третий поддерживает общественный порядок (система уголовной юстиции) и четвертый осуществляет лечение (службы психического здоровья)» [27]. Поэтому обязательное амбулаторное лечение следует рассматривать как меру комплексную, где социальное обеспечение и система юстиции также являются средствами обеспечения эффективности психиатрической помощи вне стационаров [26].

Что касается России, то к отличительным особенностям организационной структуры отечественной психиатрической службы относятся участковый принцип работы, наличие широкой сети государственных психоневрологических диспансеров, диспансерных отделений и кабинетов участковых психиатров при центральных районных больницах (ЦРБ), охватывающих все территории и обеспечивающих возможность наблюдения за выявленными больными, а также необходимого взаимодействия с судами и правоохранительными органами. Стратегия деятельности медицинских организаций, оказывающих психиатрическую помощь в амбулаторных условиях, направлена на обеспечение качества и доступности всех видов специализированной помощи пациентам, с выявлением тех из них, кто по психопатологическим характеристикам склонен к общественно опасному поведению. В нашей стране давно сформировался и реализуется именно такой

подход к внебольничной психиатрической профилактике.

Интенсивная (ассертивная) помощь является относительно новой формой психиатрической помощи в нашей стране. Первые публикации о ее практическом использовании появились лишь во второй половине первого десятилетия нового века [1, 5]. Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения, утвержденный приказом Минздравсоцразвития от 17 мая 2012 г. №566н, закрепил создание отделений интенсивного оказания психиатрической помощи (приложения 16–18) как структурных подразделений психоневрологических диспансеров (диспансерных отделений психиатрических больниц). Изучение клинических и демографических характеристик пациентов таких отделений показывает весьма значительное сходство с характеристиками пациентов, получающих ассертивную помощь в зарубежных странах [1, 5, 6]. Отечественные специалисты положительно относятся к появлению названных отделений, позволяющих оказывать полипрофессиональную помощь во внебольничных условиях лицам с тяжелыми психическими расстройствами, и довольно высоко оценивают их эффективность. При этом в качестве ее показателей, как и в зарубежных исследованиях, используются соблюдение пациентами режима терапии, сокращение числа и длительности их госпитализаций и улучшение социального функционирования [6].

В то же время надо отметить, что в последние десятилетия деятельность по внебольничной психиатрической профилактике всё больше обнаруживает тенденцию к развитию специфических форм работы, направленных непосредственно на предупреждение опасного поведения психически больных в амбулаторных условиях, – это организация активного диспансерного наблюдения (АДН) за пациентами, представляющими общественную опасность, а также исполнение назначенного судом принудительного наблюдения и лечения у врача-психиатра в амбулаторных условиях (АПНЛ).

Правовой основой активного диспансерного наблюдения является приказ Минздрава РФ и МВД РФ от 30 апреля 1997 г. №133/269 «О мерах по предупреждению общественно опасных действий лиц, страдающих психическими расстройствами» с утвержденной им «Инструкцией об организации взаимодействия органов здравоохранения и органов внутренних дел Российской Федерации по предупреждению общественно опасных деяний лиц, страдающих психическими расстройствами».

В Инструкции предусмотрено выделение из числа психически больных, подлежащих диспансерному наблюдению, категории пациентов, представляющих потенциальную общественную опасность, – группы активного диспансерного наблюдения. К больным, подлежащим такому наблюдению, отнесены, в

первую очередь, совершившие в прошлом уголовно наказуемые общественно опасные деяния и освобожденные от уголовной ответственности с применением к ним принудительных мер медицинского характера; отбывшие наказание за преступления, совершенные до установления у них психического расстройства; имеющие в структуре психических расстройств симптомы, обуславливающие склонность к совершению общественно опасных действий.

По данным государственной статистической отчетности, в 2018 году в целом по России под активным диспансерным наблюдением состояли 52 435 больных (35,7 на 100 тыс. нас.). Большая часть из них (38 072 чел. или 72,6% в структуре группы АДН) ранее совершали правонарушения. Меньшая по численности группа пациентов, не совершавших уголовно наказуемых деяний, находилась под АДН по решению комиссии врачей-психиатров, так как представляли потенциальную опасность в связи с наличием у них симптомов, обуславливающих склонность к социально опасному поведению. В 2018 году их количество составляло 14 363 человек или 27,4% в структуре группы АДН.

Особое значение работа по предупреждению общественно опасных действий психически больных во внебольничных подразделениях психиатрической службы приобрела в связи с законодательным введением в 1997 году новой принудительной меры медицинского характера – принудительного наблюдения и лечения у врача-психиатра в амбулаторных условиях (ст.ст. 99, 100 УК РФ). Эта мера может использоваться как в качестве первичной, так и после проведенного принудительного лечения в стационаре. Закон также позволяет назначить амбулаторное принудительное лечение вместе с наказанием (п. «в», «д» ч.1 ст.97 УК РФ), и если оно не связано с лишением свободы, то реализация принудительной медицинской меры осуществляется внебольничными организациями психиатрической службы (ч.1 ст. 104 УК РФ). Кроме того, в отношении лиц, указанных в п. «д» ч.1 ст. 97 УК РФ, амбулаторное принудительное лечение может применяться в период условно-досрочного освобождения, или отбывания более мягкого наказания, или после отбытия наказания (п. 2.1 ст.102 УК РФ).

По данным статистики на 01 января 2019 года на АПНЛ находилось 11 974 больных, что составляло 38,4% в структуре всех применяемых принудительных мер медицинского характера. Перевод больных на АПНЛ всё в большей степени предшествует принятию судом решения о прекращении принудительного лечения (в 2008 г. было 1 735 таких больных, в 2018 г. – 3 329). Средняя продолжительность нахождения на АПНЛ в 2018 году составила 588,5 дней.

Таким образом, хотя содержание лечебно-профилактической работы участкового психиатра с пациентами, подлежащими АДН и АПНЛ, существенно не

различается, введение амбулаторного принудительного лечения сделало более многочисленным контингент больных, подлежащих особому наблюдению. Активное диспансерное наблюдение за потенциально опасными больными нацелено, с одной стороны, на выявление признаков усиления общественной опасности, с другой – на организацию различных лечебно-реабилитационных и социально-воспитательных мероприятий для ее предупреждения. Лица с психическими расстройствами, включенные в группу АДН, а также находящиеся на АПНЛ, обследуются психиатром не реже 1 раза в месяц. К полномочиям органа внутренних дел относится информирование участкового психиатра обо всех случаях совершения указанными пациентами противоправных действий, а также об особенностях поведения, говорящих о вероятности их совершения; в случае необходимости – установление места пребывания, оказание содействия во врачебном осмотре и недобровольной госпитализации.

В настоящее время в России реализуется две модели организации деятельности по предупреждению общественно опасных действий психически больных во внебольничных условиях. Первая из них применяется в кабинетах психиатров ЦРБ и психоневрологических диспансерах (отделениях) с небольшим (до 7–8) количеством психиатрических участков и заключается в выделении групп АДН и АПНЛ и организации специфической работы с ней. Эта деятельность осуществляется преимущественно участковым психиатром с привлечением других имеющих в учреждении специалистов.

Вторая модель применяется в основном в достаточно крупных психоневрологических диспансерах и состоит в создании специализированного кабинета (отделения) активного диспансерного наблюдения, осуществляющего лечебно-реабилитационную и профилактическую работу со всеми больными, находящимися на АДН и АПНЛ в данном учреждении. Создание таких кабинетов предусмотрено Порядком оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения (приложения 7–9), утвержденным приказом Минздравсоцразвития от 17 мая 2012 г. № 566н.

Для оценки эффективности внебольничной профилактики общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами используются такие показатели, как численность группы АДН, ее структура; количество правонарушений, совершенных больными, находящимися на АДН и АПНЛ; доля пациентов, в отношении которых реализуются индивидуальные программы реабилитации. Существенным компонентом этой деятельности, направленным на повышение качества внебольничной профилактики общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами, является применение биопсихосоциальной модели оказания помощи. Этому способствует комплектация штата

кабинетов активного диспансерного наблюдения, наряду с врачами-психиатрами, медицинскими психологами, социальными работниками и специалистами по социальной работе. В регионах увеличивается число пациентов, в отношении которых, наряду с медикаментозным лечением, проводится психосоциальная терапия, психосоциальная реабилитация и трудовая терапия. Применяются также лично ориентированная индивидуальная, семейная и групповая психотерапия, поведенческие тренинги; в случае необходимости – лечение зависимости от психоактивных веществ; оказывается помощь в решении вопросов восстановления документов, прав на жилье, регистрации по месту жительства и др. Реализуются психообразовательные

программы, с помощью которых пациентам представляется информация о психических заболеваниях, позволяющая им понять свое состояние, своевременно распознавать и контролировать отдельные болезненные проявления и симптомы, формируется приверженность лечению.

В заключение надо отметить, что несмотря на различие социально-экономических условий и традиций в формировании психиатрических служб в разных странах формы внебольничной профилактики опасных действий лиц с психическими расстройствами и показатели их эффективности имеют существенное сходство. В этой связи изучение зарубежного опыта может способствовать совершенствованию такой деятельности в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Уткин А.А., Степанова О.Н., Шеллер А.Д., Турушева Н.Б. Новая организационная форма оказания психиатрической помощи: отделение настойчивого (интенсивного) лечения в сообществе // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16. № 3. С. 94–98.
2. Гурович И.Я. Состояние психиатрической службы в России: актуальные задачи при сокращении объема стационарной помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 4. С. 5–9.
3. Гурович И.Я., Краснов В.Н., Шмуклер А.Б. Современное состояние психиатрической помощи: неотложные и долговременные задачи // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. № 3. С. 5–9.
4. Новости: организация помощи – новые вызовы. 17.05.2017 // Современная терапия психических расстройств: сайт врачей-психиатров. <http://psypharma.ru/ru/novosti/mezhdunarodnye-novosti-psihiatrii-ot-eleny-mozhaevoy/novosti-organizatsiya-pomoshchi-novye#>
5. Степанова О.Н. Комплексная полипрофессиональная помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в отделении настойчивого (интенсивного) лечения в сообществе: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
6. Шендеров К.В., Шашкова Н.Г., Лапшин Н.О. Отделение интенсивного оказания психиатрической помощи: особенности контингента и оценка эффективности комплексного лечения // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 2. С. 33–39.
7. Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Костюк Г.П. Стационарная психиатрическая помощь: деинституционализация и ее последствия в странах Северной Америки и Европы // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 4. С. 97–109.
8. Assertive Outreach. <https://www.nhs.uk/NHSEngland/AboutNHSservices/mental-health-services-explained/Documents/Assertive%20-Outreach-Factsheet.pdf>
9. Barnett P., Matthews H., Lloyd-Evans B., Mackay E., Pilling S., Johnson S. Compulsory community treatment to reduce readmission to hospital and increase engagement with community care in people with mental illness: a systematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. 2018. Vol. 5. N 12. P. 1013–1022.
10. Bilir M.K. Deinstitutionalization in Mental Health Policy: from Institutional-Based to Community-Based Mental Healthcare Services // Hacettepe J. Health Administr. 2018. Vol. 21. N 3. P. 563–576.
11. Burns T., Molodinski A. Community treatment orders: background and implications of the OCTET trial // Psychiatric Bulletin. 2014. Vol. 38. P. 3–5.
12. Cañete-Nicolás C., Miguel Hernández-Viadel M., Bellido-Rodríguez C. et al. Involuntary Outpatient Treatment (IOT) for Severe Mental Patients: Current Situation in Spain // Actas Españolas de Psiquiatría. 2012. Vol. 40. N 1. P. 30–33.
13. Chow W.S., Ajaz A., Priebe S. What drives changes in institutionalized mental health care? A qualitative study of the perspectives of professional experts // Soc. Psychiatr. Psychiatric Epidemiol. 2019. Vol. 54. N 6. P. 737–744.
14. Churchill R., Owen G., Singh S., Hotopf M. International Experiences of Using Community Treatment Orders. London: Institute of Psychiatry. 2007. 222 p.
15. Dye S., Dannaram S., Loynes B., Dickenson R. Supervised community treatment: 2-year follow-up study in Suffolk // Psychiatrist. 2012. Vol. 36. P. 298–302.
16. Fakhoury W., Priebe S. Deinstitutionalization and reinstitutionalization: major changes in the provision of mental healthcare // Psychiatry. 2007. Vol. 6. N 8. P. 313–316.
17. Ferracuti S., Pucci D., Trobia F., Alessi M.C., Rapinesi C., Kotzalidis G.D., Del Casale A. Evolution of forensic psychiatry in Italy over the past 40 years (1978–2018) // Int. J. Law Psychiatry. 2019. Vol. 62. P. 45–49.
18. Hamilton I., Lloyd C., Bland J.M., Grainge S. The impact of assertive outreach teams on hospital admissions for psychosis: a time series analysis // J. Psychiatr. Mental Health Nursing. 2015. Vol. 22. N 7. P. 484–490.
19. Kahan D., Bramer D., Monahan J., Callahan L., Peters E. Cultural Cognition and Public Policy: the Case of Outpatient Commitment Laws // Law Human Behav. 2010. Vol. 34. P. 118–140.
20. Killaspy H., Bebbington P., Blizard R., Johnson S., Nolan F., Pilling S., Kinget M. The REACT study: randomized evaluation of assertive community treatment in north London // BMJ. 2006. Vol. 32, N7545. P. 815–820.
21. Killaspy H., Mas-Expósito L., Marston L., King M. Ten year outcomes of participants in the REACT (Randomized Evaluation of Assertive Community Treatment in North London) study // BMC Psychiatry. 2014. Vol. 14. P.296.
22. Kisely S., Xiao J., Jian L. Changes in determinants of compulsory community treatment over 11 years. A population-based analysis of linked mental health databases // Psychiatry Research. 2015. Vol. 230. N 2. P. 400–405.
23. Kisely S. Canadian Studies on the Effectiveness of Community Treatment Orders // Can. J. Psychiatry. 2016. Vol. 61. N 1. P. 7–14.
24. Macpherson R., Thyarappa P., Riley G., Steer H., Blackburn M., Foy C. Evaluation of three assertive outreach teams // Psychiatrist. 2013. Vol. 37. N 7. P. 228–231.
25. McCrone P., Killaspy H., Bebbington P., Johnson S., Nolan F., Pilling S., King M. The REACT Study: Cost-Effectiveness Analysis of Assertive Community Treatment in North London // Psychiatric Serv. 2009. Vol. 60. N 7. P. 908–913.
26. Monahan J., Swartz M., Bonnie R. Mandated Treatment in the Community for People with Mental Disorders // Health Affairs. 2003. Vol. 22. P. 28–38.
27. Monahan J. Mandated Psychiatric Treatment in the Community – Forms, Prevalence, Outcomes and Controversies. // Coercive Treatment in Psychiatry: Clinical, Legal and Ethical Aspects / Th.Kallert, J.Mezzich, J.Monahan (Eds.). UK: Wiley-Blackwell, 2011. P. 33–48.
28. Monnery D., Belgamvar R.B. Use of Supervised Community Treatment in One UK Healthcare District // Progress Neurol. Psychiatr. 2011. Vol. 15. N 6. P. 8–13.
29. Mundt A.P., Franc T., Gurovich I., Heinz A., Ignatyev Y., Ismayilov F., Kalapos M.P., Krasnov V., Mihai A., Mir J., Padruchny D., Potočan M., Raboch J., Taube M., Welbel M., Priebe S. Changes in the Provision of Institutionalized Mental Health Care in Post-Communist Countries // PLOS ONE. 2012. Vol. 7. N 6. P. e38490.
30. Nishio N., Ito J., Oshima I., Suzuki Y., Horiuchi K., Sono T., Fukaya

- H., Hisanaga F., Tsukada K. Preliminary outcome study on assertive community treatment in Japan // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66. N 5. P. 383–389.
31. O'Reilly R., Dawson J.M.B., Burns T. Best Practices in the Use of Involuntary Outpatient Treatment // *Psychiatric Serv.* 2012. Vol. 63. P. 421–423.
 32. Phillips S.D., Burns B.J., Edgar E.R., Mueser K.T., Linkins K.W., Rosenheck R.A., Drake R.E., McDonel Herr E.C. Moving Assertive Community Treatment Into Standard Practice // *Psychiatric Serv.* 2001. Vol. 52. N 6. P. 771–779.
 33. Policies and Practices for Mental Health in Europe – meeting the challenges. WHO. 2008. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/96450/E91732.pdf?ua=1/
 34. Pribe S., Frottier P., Gaddini A., Kilian R., Lauber C., Martinez-Leal R., Munk-Jorgensen P., Walsh D., Wiersma D., Wright D. Mental Health Care Institutions in Nine European Countries, 2002 to 2006 // *Psychiatric Serv.* 2008. Vol. 59. N 5. P. 570–573.
 35. Reitan T. Commitment without confinement. Outpatient compulsory care for substance abuse, and severe mental disorder in Sweden // *Int. J. Law Psychiatry.* 2016. Vol. 45. P. 60–69.
 36. Riley H., Straume B., Høyer G. Patients on outpatient commitment orders in Northern Norway // *BMC Psychiatry.* 2017. Vol. 17. P. 157.
 37. Rugkåsa J., Nytingnes O., Simonsen T.B., Benth J.S., Lau B., Riley H., Løvsletten M., Christensen T.B., Austegard A.A., Høyer G. The use of outpatient commitment in Norway: Who are the patients and what does it involve? // *Int. J. Law Psychiatry.* 2019. Vol. 62. P. 7–15.
 38. Sood L., Owen A. A 10-year service evaluation of an assertive community treatment team: trends in hospital bed use // *J. Mental Health.* 2014. Vol. 23. N 6. P. 323–327.
 39. Taylor M., Macpherson M., Macleod C., Lyons D. Community treatment orders and reduced time in hospital: a nationwide study, 2007–2012 // *Psychiatr. Bull.* 2016. Vol. 40. N 3. P. 124–126.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ И В РОССИИ: ФОРМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

О.А. Макушкина, С.В. Полубинская

В статье рассматриваются формы организации внебольничной профилактики общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами, сложившиеся в зарубежных странах и в России в контексте деинституционализации, изменившей приоритеты в оказании психиатрической помощи. Сокращение объемов стационарной помощи привело к развитию внебольничных учреждений и служб, сфера ответственности которых включает и лиц с тяжелыми психическими расстройствами, представляющих по своим психопатологическим характеристикам опасность для окружающих и испытывающих проблемы в социальной адаптации. Авторы рассматривают наиболее распространенные за рубежом формы внебольничной помощи таким пациентам, в частности, интенсивное (ассертивное) лечение в сообществе и обязательное амбулаторное лечение, описывают характеристики пациентов, в отношении которых эти меры используются, а также данные зарубежных исследований их эффективности.

Применительно к нашей стране отмечается тенденция к развитию специфических форм деятельности психиатров и иных специалистов, участвующих в оказании психиатрической помощи, непосредственно направленных на профилактику опасного поведения психически

больных во внебольничных условиях. К ним относятся активное диспансерное наблюдение за пациентами, представляющими общественную опасность, а также исполнение назначенного судом принудительного наблюдения и лечения у врача-психиатра в амбулаторных условиях. Авторы приводят статистические данные о практике применения этих мер, указывают показатели, используемые для оценки их эффективности, и модели организации их исполнения.

В статье делается вывод о существенном сходстве форм внебольничной профилактики опасного поведения лиц с психическими расстройствами и показателей их эффективности в разных странах и важности изучения зарубежного опыта для совершенствования этой деятельности в России.

Ключевые слова: психиатрическая помощь, развитие внебольничных форм помощи, тяжелое психическое расстройство, профилактика общественно опасных действий, интенсивное (ассертивное) лечение в сообществе, обязательное амбулаторное лечение, активное диспансерное наблюдение, принудительное наблюдение и лечение у врача-психиатра в амбулаторных условиях, эффективность внебольничной профилактики общественно опасных действий.

OUT-PATIENT PREVENTION OF DANGEROUS ACTS OF THE MENTALLY ILL IN FOREIGN COUNTRIES AND RUSSIA: FORMS AND EFFICACY INDICATORS

O.A. Makoushina, S.V. Polubinskaya

This article discusses the forms of outpatient prevention of dangerous acts of the mentally ill in foreign countries and in Russia in the context of deinstitutionalization that has significantly changed the priorities in provision of psychiatric care. The cuttings in inpatient care system have led to development of outpatient agencies and services for persons with severe mental disorders, who may be dangerous to others because of their mental condition and also experience difficulties in social adaptation. The authors provide an overview of the most common forms of outpatient care for such patients in foreign countries, in particular, assertive treatment in the community and mandatory outpatient treatment including the characteristics of patients for whom these forms of care are intended and respective efficacy data from foreign studies.

In Russia, there is a tendency to develop specific forms of activities for psychiatrists and other specialists involved in the provision of psychiatric care that directly target prevention of dangerous behavior of the mentally

ill in outpatient settings. Among them such forms as active dispensary observation for patients who pose a social danger and compulsory out-patient psychiatric observation and treatment. The authors provide statistical data concerning use of these measures, describe the indicators of their efficacy, and models of their implementation.

The article concludes that there is a significant similarity in the forms of out-patient prevention of dangerous acts of the mentally ill and their efficacy indicators in different countries and highlights the importance of foreign experience for improvement of this type of care in Russia.

Key words: psychiatric care, development of out-patient care, severe mental disorder, prevention of socially dangerous acts, assertive community treatment, mandatory outpatient treatment, active dispensary observation, compulsory out-patient psychiatric observation and treatment, efficacy of out-patient prevention of socially dangerous acts.

Макушкина Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: makushkina@serbsky.ru

Полубинская Светлана Вениаминовна – кандидат юридических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, ведущий научный сотрудник сектора уголовного права, уголовного процесса и криминологии ФГБУН Институт государства и права Российской академии наук; e-mail: svepol@yandex.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ И НАРКОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В РЕГИОНАХ РФ

Н.А. Бохан^{1 2}, В.Д. Евсеев¹, А.И. Мандель¹

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» НИИ психического здоровья

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Показатель состояния здоровья молодёжи – важнейший индикатор благополучия государства, отражающий настоящую ситуацию, способный прогнозировать и формировать основные тенденции государственной политики не только в сфере здравоохранения, но и в вопросах национальной безопасности страны. Особой социальной группой подрастающего поколения принято считать призывников и служащих по призыву, поскольку в актуально сложных геополитических условиях развития России приоритетное значение имеет проблема исследования и сохранения здоровья призывного контингента, которая напрямую связана с защищенностью жизненно важных интересов личности, общества и государства в различных сферах деятельности [17, 19, 22].

Актуальность военно-психиатрического освидетельствования определяется сохраняющимся высоким уровнем психической заболеваемости призывного контингента [34, 38], широким распространением среди молодежи злоупотребления алкоголем и наркотиками [13, 49], числа суицидов и суицидальных попыток [8, 11, 12, 39, 40,], низкими социально-психологическими характеристиками молодого поколения [21, 31, 41], а также повышением требований к состоянию психического здоровья военнослужащих [23].

Цель. Аналитический обзор исследований распространенности психических и нарколологических расстройств среди лиц призывного (18–27 лет) и допризывного (16–17 лет) возраста по результатам военно-психиатрического освидетельствования в различных регионах РФ.

Каждый регион Российской Федерации отличается структурой психических и нарколологических расстройств и факторной обусловленностью ее развития [19, 26, 43].

При первоначальной постановке на воинский учет за последние 5 лет в Московской области на 43% возросло количество психических расстройств и расстройств поведения, при этом структура заболеваний, по которым призывников освобождали от призыва, остается стабильной [14, 52].

В.В.Акимов и соавт. [3], изучая динамику распространенности психических расстройств среди призывников г.Ульяновска с 2014 по 2016 годы, отмечают, что количество направленных на медицинское освидетельствование в психиатрический стационар возросло. Количество призывников с установленным психиатрическим расстройством на протяжении последних лет остается на одном уровне и составляет 35–45% от общего числа направленных на обследование. Большую часть в структуре заболеваемости занимают такие нозологии, как легкая умственная отсталость (20–30%) и органические расстройства (30–40%), на третьем месте наркологическая патология (38 случаев из 161 в 2016 г.).

Исследователи из Санкт-Петербурга, проведя анализ заболеваемости призывного контингента на большой выборке за 18-летний период, выделяют три периода. В период с 1996 по 2000 годы отмечался значительный рост психической заболеваемости, что может быть связано со сложным и болезненным процессом становления новых общественных и экономических отношений, социальной нестабильностью, разочарованием значительной части населения в осуществляемых преобразованиях. В периоде с 2001 по 2008 год общая психическая заболеваемость снизилась с 96,5 до 39,3 % и в последующем с 2009 по 2013 год – стабилизировалась с тенденцией к снижению [57].

В Оренбургской области в результате многолетнего наблюдения исследователи приходят к выводу, что основными причинами освобождения

граждан призывного возраста от военной службы являются психические расстройства и расстройства поведения – 18,79%. Они занимают третье место в структуре патологии, приведшей к ограничению годности призывников в 2007 году, после болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (23,49%), заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани (19,4%) и второе место в 2014 году – 16,07%, вслед за эндокринной патологией (23,64%) [29, 30].

Исследователи из Новосибирска, изучающие заболеваемость допризывников и призывников в одном из районов города в динамике за 2004–2006 годы отмечают, что в структуре общей заболеваемости среди юношей 16–18 лет преобладают психические расстройства. При этом приводят данные о том, что распространенность психических заболеваний в группе допризывников в 2005 и 2006 годы (17,71% и 12,9% соответственно) почти в два раза выше, чем в группе лиц призывного возраста (7,9% и 8,36% соответственно) [28].

В более поздних исследованиях по Новосибирской области приводятся данные о том, что психические расстройства продолжают быть ведущими заболеваниями, определяющими состояние здоровья юношей-подростков, ограничивающими их годность к военной службе, и составляют по последней оценке 10,7% после болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани с удельным весом значимости 19,7%; болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ – 13,1%; болезни органов дыхания – 11,0% и болезней нервной системы – 10,6% [5].

С.Б.Белогоров и соавт. [7] в работе о заболеваемости призывников, послужившей причиной негодности к службе в вооруженных силах Иркутской области, констатируют, что психические расстройства в структуре заболеваемости составляют 31,1% и находятся на первом месте относительно соматической и неврологической патологии. Авторы приводят структуру психических расстройств молодых людей призывного возраста, отмечая доминирование умственной отсталости (37,9%) и расстройств личности (27,2%). Распространенность психических заболеваний среди допризывников в 2007 году составляла 38,3%, в 2008 году – 39,4%. Кроме того, авторы подчеркивают несоответствие показателей проведенной лечебно-профилактической работы среди юношей 15–16 лет и их годности к военной службе [6].

По мнению исследователей из Воронежа, состояние психического здоровья юношей допризывного и призывного возрастов в период с 2008 по 2010 год в целом ухудшается и будет ухудшаться далее, что обусловлено демографической ситуацией, динамикой социальной структуры общества и изменениями в законодательстве. В структуре психических расстройств в 2010 году преобладают непси-

хотические психические расстройства (45,38%), умственная отсталость (17,02%). Алкоголизм, наркомания составляют 0,53% случаев, психотические расстройства – 0,39% [56].

М.К.Алифановой [5] были проанализированы сведения о количестве освидетельствованных юношей призывного возраста, проживающих в Центральном, Ворошиловском и Дзержинском районах города Волгограда, направленных на обследование в психиатрический стационар от районных военных комиссариатов и результаты их освидетельствования. Автором выявлено, что в структуре психической заболеваемости преобладают органические психические расстройства – 50,0%, умственная отсталость – 23,9% и эндогенные психозы – 10,9%, меньшую часть составили расстройства личности – 8,7% и невротические расстройства – 8,7%.

К.О.Яценко и соавт. [58], обследовав в процессе военно-врачебной психиатрической экспертизы 1 754 юношей призывного возраста за период времени с 2008 по 2010 год, приводят структуру психической патологии: органические психические расстройства – 46,4%; шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства – 3,4%; невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства – 5,2%; расстройства зрелой личности и поведения у взрослых – 15,2%; умственная отсталость – 18,8%, подчеркивая, что органическая патология среди молодого населения Кемеровской области занимает лидирующие позиции.

Органические расстройства в структуре психической патологии лидируют и в других регионах. Наиболее распространенным психическим расстройством среди лиц, признанных ограниченно годными к военной службе в Удмуртской республике, были органические психические расстройства (75,9%): органическое расстройство личности (44,8%), легкое когнитивное (19,5%) и органическое астеническое расстройство (9,2%). Авторы исследования определяют не только структуру органической патологии призывников, но и демонстрируют факторную обусловленность: наиболее значимыми факторами, связанными с органическими психическими расстройствами, были неполное среднее образование, повторное обучение в одном классе. В исследуемой группе достоверно чаще, чем среди здоровых, выявлялись астенический (33,3%), эксплозивный (24,1%) и неустойчивый типы характера (20,7%). У 58,7% обследуемых обнаружены признаки повышенной склонности к алкогольной зависимости, у 45,5% выявлены тенденции к наркозависимости, склонность к аутоагрессивному поведению, агрессии и насилию, а также низкий волевой контроль эмоциональных реакций [55].

Подробно органическую патологию допризывников и призывников рассматривает в своей статье В.Г.Косенко и соавт. [24, 25]. Материал исследования получен в ходе выборочного обследования

370 лиц мужского пола в возрасте от 15 до 27 лет, имеющих в анамнезе поражения ЦНС различной степени тяжести в возрасте до трех лет и направленных районными и городскими военкоматами Краснодарского края для стационарного освидетельствования на предмет годности к воинской службе. Авторы обнаружили связь 70 из 107 изученных медико-социальных и клинических характеристик (судимость, патохарактерологические реакции, наркомания отца, алкоголизация матери и др.) лиц с поражением центральной нервной системы в детстве с проявлением психических заболеваний в допризывном и призывном возрасте.

В исследовании Н.В.Петровой [42], в котором автор анализировала структуру психических расстройств подростков и призывников (16–18 лет) среди городского населения города Томска, показано, что органические психические расстройства зарегистрированы в 25,2% случаев; расстройства поведения и эмоций, начинающиеся в детском и подростковом возрасте – в 17,3%; умственная отсталость – в 15,3% случаев; психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением ПАВ – в 12,4%; невротические расстройства – в 11,4%; шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства диагностированы в 3,5% случаев.

Н.Е.Кучин [35], исследуя проблему психических расстройств среди призывников за период с 2006 по 2010 годы, сообщает, что в структуре заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения у лиц призывного возраста (18–27 лет) стабильно лидируют органические расстройства (33,4%), второе место занимает умственная отсталость (31,4%) и на третьем располагаются личностные расстройства (16,3%). Значительно меньший удельный вес занимают симптоматические психозы (9,2%), психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ (5,1%), эндогенные психозы (4,4%), невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (0,2%).

Нозологическая структура психических расстройств, послужившая причиной освобождения лиц призывного возраста от службы в армии в Краснодаре в 2006–2008 годы, представлена: органическими заболеваниями в 32,86%, умственной отсталостью – в 19,5%, расстройствами личности – в 16,7%, невротическими расстройствами, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами – в 3,6%, шизофренией и другими психическими расстройствами – в 0,4%. При этом, число лиц с умственной отсталостью выросло за последние три года на 5,6%, с расстройствами личности – на 7,1% [9].

По данным П.В.Ситчихина и В.В. Беличенко [48] в Краснодаре в 2011–2013 годы среди всех заболеваний, освобождающих от военной службы, психические расстройства не являлись преобладающими и составляли 7,7–10,1%. На первом месте среди психи-

ческих расстройств, освобождающих от призыва, находились органические психические расстройства (59,4%), на втором месте – расстройства личности (18,0%), на третьем месте – умственная отсталость (8,3%). Распространенность эндогенных психозов оказалась существенно выше (7,5%).

В исследовании Н.В.Говорина и соавт. [18] установлено, что среди 18-летних призывников Забайкальского края, признанных в процессе обследования негодными к прохождению военной службы, у большинства (42,8%) был установлен психиатрический диагноз. В структуре психической патологии в Забайкальском крае по данным двух призывов лидируют умственная отсталость (34,2%) и инфантильное расстройство личности (30,8%). Авторы резюмируют, что большинство юношей с психическими расстройствами проживали в сельской местности (79,2%), в многодетных (41,4%), неполных (24,6%) и малообеспеченных (59,7%) семьях, наследственность которых была психопатологически отягощена, в том числе алкогольной зависимостью близких родственников (76,0% случаев).

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что в структуре психических расстройств призывного контингента определяются три основные категории расстройств: личностные расстройства, патология органического спектра и умственная отсталость.

Некоторые работы анализируют отдельные нозологии у призывников в рамках стационарной военно-психиатрической экспертизы. Так, например, в одной из научных работ, проведенных в Томской области, резюмируется, что в результате комплексного невыборочного изучения юношей, проходивших военно-врачебную экспертизу, выявлено, что у 59,4% подростков допризывного и призывного возрастов имеется формирующееся расстройство личности. В городской и в сельской местности доминируют ядерная (59,6% и 61,9%) и краевая (29,2% и 33,9%) формы психопатии. Автор находит отличия между городским и сельским контингентом призывников: распространенность инфантильного и эмоционально-неустойчивого (импульсивный тип) расстройства личности составила 41,6% и 42,3%, со статистически значимым преобладанием инфантильного личностного расстройства в сельской местности (45,2 % и 32,3%) [17].

В.Г.Бухаров и И.Р.Сёмин [15], изучая личностную патологию призывного контингента в динамике пятилетнего периода, пришли к выводу, что в 2003 году военкоматами Томской области на стационарную военно-психиатрическую экспертизу было направлено призывников на 115% больше, чем в 1998 году. При проведении экспертизы психические расстройства были выявлены у 65,4% призывников в 1998 году и у 92,1% в 2003 году. Расстройства личности были выявлены у 28,3% призывников в 1998 году и у 62,1% – в 2003 году. В 2003 году достоверно чаще

встречались эмоционально неустойчивое расстройство личности (импульсивный тип) и инфантильное расстройство личности, а в 1998 году – шизоидная и мозаичная психопатии [16]. Авторы отмечают, что различия экстенсивных показателей 1998 и 2003 года высоко достоверны, а рост числа случаев расстройств личности среди призывников 2003 года произошел, главным образом, за счет диагностических рубрик, которых не было в МКБ-9 и нет в МКБ-10 – транзиторные расстройства личности и инфантильное расстройство личности. На них приходится 38,4% от всех расстройств личности, выявленных в 2003 году.

А.А.Агарков и соавт. [2], проведя невыборочное исследование всех, прошедших военно-врачебную психиатрическую экспертизу в течение 2004 года в Томской клинической психиатрической больнице, выявили, что в 96,28 % случаев (957 чел.) были диагностированы психические расстройства. Большая доля (61,34% – 587 чел.) пришлось на патологию, относящуюся к группе расстройств личности; в 33,75% случаев (323 чел.) была диагностирована умственная отсталость, третью группу составили пациенты с органическими нарушениями (4,91% случаев). Авторами определены три фактора, участвующие в формировании психических расстройств у лиц призывного возраста: первый фактор экзогенно-органический, включающий патологию беременности, родов, периода новорожденности, вредные привычки, преморбидные особенности; второй фактор социальный, включающий стратегии воспитания, взаимоотношения в семье, место жительства, профиль обучения; третий фактор смешанный – это наследственная отягощенность, нарушения развития до 7 лет, жилищные условия. Экзогенно-органический фактор имеет достоверно большее значение в развитии умственной отсталости, социальный фактор – в развитии расстройств личности, смешанный фактор – при органических расстройствах.

По данным исследования распространенности и структуры психических и наркологических расстройств среди лиц призывного контингента (18–27 лет) муниципального образования Томской области, за период с 2013 по 2018 год определено статистически значимое снижение личностной патологии на 12,8% ($p < 0,05$), при этом обнаружены тенденции увеличения органических, эндогенных и невротических расстройств. В структуре наркологической патологии выявлен рост зависимости от каннабиноидов и стимуляторов [20].

Отдельным кластером в военно-психиатрической экспертизе является аутоагрессивное поведение призывников [1, 44, 45, 50].

Ю.А.Мыльниковой [37] обследованы 200 юношей в возрасте 17–26 лет с аутоагрессивным поведением в анамнезе, направленных на стационарное обследование военными комиссариатами Краснодарского края для решения вопроса о годности к военной

службе. Большинство лиц призывного возраста – 142 человека (71,0%) с аутодеструктивными паттернами поведения страдали эмоционально неустойчивым расстройством личности, 29 призывников (14,5%) – органическим аффективным расстройством, у 10 человек (5,0%) была выявлена легкая умственная отсталость, 3,0% (6 чел.) были представлены тревожно-фобическими расстройствами, неврастенией, астеническим, инфантильным и шизотипическим расстройствами личности. Самоповреждающие действия совершались в возрасте 15–16 лет. 177 призывников (88,5% случаев) способом аутоагрессии избрали самопорезы предплечий, 23 человека (11,5%) совершили попытку самоповешения, прижигание сигаретой и отравление лекарственными препаратами. Во всех случаях юноши попадали в поле зрения врача-психиатра только в период прохождения призывной комиссии.

Е.А.Северова и соавт. [46], обследовав 75 юношей 17–18 лет, поступивших в стационар по направлению военной врачебной комиссии, выявили, что нозологическую структуру лиц с аутоагрессивным поведением составили расстройства личности: эмоционально-неустойчивое (пограничный тип) – 55,3%, эмоционально-неустойчивое (импульсивный тип) – 14,9%, истерическое (12,7%), неуточненное (12,7%), диссоциальное (4,2%). По мнению исследователей аутодеструктивное поведение у юношей призывного возраста более чем в 80% случаев не несет суицидального характера и проявляется в виде самоповреждений в основном с использованием острых предметов. Авторы приходят к выводу, что у юношей с расстройствами личности в основе аутодеструктивного поведения лежат максимализм и слом культурных барьеров, у юношей с акцентуацией характера аутодеструктивное поведение является следствием снижения прогностических способностей в процессе совладания с социальной ситуацией.

Выявление аутоагрессивного поведения у молодежи мужского пола осуществляется не только на этапе психиатрической экспертизы в военкомате, но и в рамках госпитализаций допризывников в экстренном порядке. Объектом одного из исследований являлись 55 подростков мужского пола, госпитализированных в подростковое отделение психиатрического стационара бригадами скорой психиатрической помощи в экстренном порядке в связи с суицидальным поведением. Оказалось, что доля таких случаев в общем потоке стационаризованных в течение года составляет около одной трети (32,7%). Средний возраст суицидентов составлял 16,8 года. Авторы приводят структуру психических расстройств лиц с суицидальной активностью: формирующиеся личностные расстройства – 21,8%; расстройства адаптации – 32,7%; аффективные расстройства – 5,5%; органические непсихотические расстройства, в том числе эпилепсия – 9,1%; шизофрения, в том числе шизофренические психозы

и шизотипическое расстройство – 18,2%; поведенческие и эмоциональные расстройства с началом в детско-подростковом возрасте – 3,6%; умственная отсталость – 9,1% [27].

Актуальность проблемы суицидального поведения подростков и допризывников на современном этапе подчеркивают и другие авторы в исследованиях последних лет [8, 11, 12, 54].

Известно, какими тяжелыми могут быть последствия ошибочного призыва в армию юноши, злоупотребляющего ПАВ: декомпенсация имеющейся психической и соматической патологии на фоне абстинентного синдрома, агрессивное поведение, в том числе и с применением оружия, суицид. С другой стороны, возникает угроза привлечения здоровых призывников к употреблению наркотиков, особенно возрастающей на фоне стрессовой ситуации призыва в армию. При этом вероятен риск быстрого формирования зависимости от психоактивного вещества как к средству купирования тревоги [32].

В.Р.Тесленко и соавт. [51] был осуществлен сбор и анализ данных среди лиц призывного возраста, проживающих на территории города Магнитогорска. Больше половины респондентов (51,5%) ответили, что употребляют алкогольные напитки чаще 1 раза в месяц, отдавая предпочтение пиву. О факте употребления наркотических препаратов в течение жизни сообщили 14,9% опрошенных, чаще всего в качестве употребляемых психоактивных веществ фигурировали «курительные смеси» и марихуана.

В одном из немногочисленных исследований, изучающих распространённость наркологической патологии, вызванной употреблением алкоголя среди 18-летнего призывного контингента в Забайкальском крае, установлено, что алкогольная зависимость составила 22,4%. В исследовании подчеркивается, что алкоголизация оказывает существенное влияние на социальное функционирование и поведение подростков: они хуже учатся, реже занимаются спортом, склонны к девиантному поведению, более частому курению сигарет и употреблению каннабиноидов [18].

Психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ среди призывников в Иркутской области, установлены в 9,03% случаев. В исследовании указано, что психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, выявляемые военно-врачебными комиссиями, за изучаемый период имеют значительный, более чем восьмикратный регресс – с 13,5% в 2000 году до 1,6% в 2007 году [7].

О.В.Молина и соавт. [36] изучали аспекты аддиктивного поведения призывников с легкой умственной отсталостью в двух группах исследуемых (1995–1999 гг. и 2000–2004 гг.). При исследовании структуры аддиктивного поведения выявлено, что 47,5% лиц злоупотребляли алкоголем без формирования

зависимости, наркотическими – 19,2%, токсическими веществами – 12,6%. При этом преобладали испытуемые, злоупотребляющие алкоголем (53% и 45,7%), как наиболее доступным средством.

В изученной литературе предпринимаются попытки создания методик обследования призывников на этапе освидетельствования в военкомате. И.Н.Куприяновой и соавт. [33] был разработан «Опросный лист гражданина, подлежащего призыву на военную службу» с целью объективизировать и оптимизировать работу, создать юридическую основу действиям психиатра, осуществлять преемственность между психиатрами всех отделов военных комиссариатов. Методика содержит лишь описательную часть, не имеет интегративных показателей.

Заключение

Резюмируя анализ литературных данных, можно констатировать высокий уровень психической заболеваемости среди призывного контингента. В структуре психических расстройств у призывников определяются три основные категории: личностные расстройства, патология органического спектра и умственная отсталость. Психические расстройства среди призывного контингента имеют существенные региональные различия.

Основная часть работ направлена на изучение распространенности и структуры данной патологии, лишь немногие исследования демонстрируют патогенетические модели формирования психических нарушений. Единичными являются исследования, изучающие наркологические расстройства призывников. В сложившейся обстановке высокой распространенности синтетических наркотиков, изучение этих аспектов является особо актуальной проблемой. Ни в одной из работ не представлены данные о коморбидности психической и наркологической патологии с сомато-неврологическими заболеваниями, не изучен катамнез подростков с момента формирования психических нарушений до верификации диагнозов в рамках психиатрической экспертизы на этапе призывной кампании. Не разработаны универсальные алгоритмы диагностики (методики, опросники) на основе predisponирующих факторов, участвующих в формировании психической патологии, которые способствовали бы раннему выявлению расстройств психического спектра при первичном медицинском освидетельствовании в рамках работы военно-врачебных комиссий. Кроме того, большинство исследований распространенности психических и наркологических расстройств среди лиц призывного возраста сконцентрированы во временном промежутке прошлых десятилетий. Все эти особенности обуславливают интерес к данной теме и дальнейшее её изучение на современном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аборина М.В., Фильштинская Е.Г. Аутоагрессивное поведение подростков: современные психологические аспекты проблемы // Психология и педагогика XXI века. Современные проблемы и перспективы: сборник статей Международной научно-практической конференции. 2017. С. 4–8.
2. Агарков А.А., Скороходова Т.Ф., Погорелова Т.В. Факторы риска психических расстройств у подростков допризывного и призывного возрастов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 4. С. 61–64.
3. Акимов В.В., Сидорова М.В., Суслина Л.И. Показатели и оценка работы врача психиатра на примере РВК Засвияжского района г. Ульяновска с 2014 по 2016 г. // Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы: Материалы 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. 2017. С. 361–363.
4. Алифанова М.К. Структура психической заболеваемости лиц призывного возраста // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. 2015. С. 96–97.
5. Бабенко А.И., Шведов Е.Г., Бабенко Е.А. Комплексная оценка заболеваемости юношей-подростков и лиц, призываемых на военную службу // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16. № 4. С. 73–80.
6. Белогоров С.Б., Долгих В.В., Смирнов Е.Л., Козлов О.А., Чичкалюк В.А., Тунгусов Е.И., Атаманюк А.Б., Тарасов А.Ю. Анализ состояния здоровья юношей Иркутской области допризывного возраста // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 108–110.
7. Белогоров С.Б., Долгих В.В., Смирнов Е.Л., Чичкалюк В.А., Атаманюк А.Б., Тунгусов Е.И., Колесникова Е.Н. Здоровье призывников Иркутской области // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 58–61.
8. Богинская Л.В. Агрессивное и аутоагрессивное поведение подростков с девиантным поведением // Вестник Таганрогского государственного педагогического института. 2016. № 1. С. 37–42.
9. Бойко Е.О., Ложникова Л.Е., Коротеева В.В. Психическое здоровье лиц призывного возраста [Электронный ресурс] // Сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI Веке». 2011. Т. 13, № 9. С. 421–422.
10. Бойко С.Л., Спасюк Т.И., Флюрик С.В. Место психических и поведенческих расстройств среди причин негодности к военной службе призывников Гродненской области за 2014–2016 годы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М.Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева. 2017. С. 45–46.
11. Бородин И.И. Когнитивные составляющие предиспозиций суицидальности подростков и молодежи в контенте «смерти» // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. 2017. № 3. С. 11–16.
12. Бохан Н.А., Воеводин И.В. Аутодеструктивность в формировании аддиктивных и невротических расстройств: суицидальное и рискованное поведение. // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2016. № 1. С. 59–65.
13. Бохан Н.А., Воеводин И.В., Лукьянова Н.А., Пушкаренко А.Б. Аддиктивные и тревожно-депрессивные расстройства у студентов Томской области: динамика, половозрастной и миграционный аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 3. С. 38–45.
14. Булавин В.В., Кальманов А.С., Панюшин К.А., Бровкин С.Г., Работкин О.С., Житников А.Г. Состояние здоровья подростков, допризывников и призывников и организация мероприятий по его укреплению // Воен. - мед. журн. 2014. № 3. С. 56–58.
15. Бухаров В.Г., Семин И.Р. Сравнительный анализ диагностики расстройств личности (психопатий) у призывников в 1998 и 2003 годы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 4. С. 27–31.
16. Бухаров В.Г., Семин И.Р. Сравнительная клиническая характеристика призывников с расстройствами личности (по материалам стационарной военно-психиатрической экспертизы) // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 4. С. 142–146.
17. Глушко Т.В. Формирование личностных расстройств у юношей допризывного и призывного возрастов (клинико-динамические и реабилитационные аспекты): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2007. 27 с.
18. Говорин Н.В., Кичигина И.В., Сахаров А.В. Психическая и наркологическая патология у лиц призывного контингента в Забайкальском крае // Ученые записки Забайкальского государственного гуманитарно-педагогического университета им. Н.Г.Чернышевского. 2013. № 1. С. 131–138.
19. Говорин Н.В., Сахаров А.В., Ступина О.П., Кичигина И.В. Психическое здоровье призывного контингента. Чита: Экспресс-издательство, 2011. 204 с.
20. Евсеев В.Д., Мандель А.И. Распространенность психических и наркологических расстройств среди лиц призывного контингента муниципального образования Томской области // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 3. С. 40–45.
21. Исенгазиев А.М., Самойлова Д.Д. Нервно-психическая устойчивость как показатель психической готовности призывников при отборе в вооруженные силы РФ по Саратовской области // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015. Т. 5. № 5. С. 731.
22. Казенных В.В. Факторы, способствующие развитию пограничных нервно-психических расстройств у военнослужащих, проходящих службу в условиях Восточной Сибири // Состояние психического здоровья населения Восточной Сибири. Томск, Чита, 2007. С. 93–96.
23. Кобзов В.А., Костюк Г.П. Структура психопрофилактического мониторинга на этапе адаптации к военной службе // Патологическая физиология. 2011. № 4. Т. 12. С. 1372–1380.
24. Косенко В.Г., Коломиец Э.А., Шпаков А.Э., Коломиец Д.Н. Клинико-социальные факторы психического здоровья лиц допризывного и призывного возраста с поражением центральной нервной системы в раннем детском возрасте // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 1. С. 74–77.
25. Косенко В.Г., Коломиец Э.А., Шпаков А.Э., Коломиец Д.Н., Захарова-Макогон Я.А. Диагностические группы психических расстройств у лиц допризывного и призывного возраста с поражением центральной нервной системы в раннем детском возрасте и их сопоставительная связь с медико-социальными и клиническими характеристиками // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 2. С. 45–49.
26. Кочанов М.Е. Клинико-динамическая характеристика состояния психического здоровья военнослужащих срочной службы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 27 с.
27. Кравченко Н.Е., Зикеев С.А. Особенности психической патологии и поведения у подростков мужского пола, экстренно госпитализированных в связи с суицидальными действиями // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014. № 3. С. 20–23.
28. Кузнецова О.А. Эпидемиология заболеваемости среди допризывников и призывников // Педиатрия. 2009. № 7. С. 56–59.
29. Кузьмин С.А., Смирнов С.В. Региональные особенности состояния здоровья граждан призывного возраста (на примере Оренбургской области) // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. № 3. С. 1820–1822.
30. Кузьмин С.А., Солодовников В.В., Вахитов Э.М., Галин А.П. Анализ показателей здоровья допризывной и призывной молодежи Оренбургской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. № 5. Т. 17. С. 490–494.
31. Куликов В.В. и соавт. Психические расстройства у призывников и военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // Воен. - мед. журн. 2006. № 6. Т. 327. С. 12.
32. Куликов В.В., Ядчук В.Н., Работкин О.С., Палатов С.Ю. Выявление лиц призывного возраста, злоупотребляющих психоактивными веществами // Вопросы наркологии. 2002. № 2. С. 66–68.
33. Куприянова И.Н., Огородова М.В., Щелконогова И.А. Опыт работы психиатра медицинской комиссии отдела военного комиссариата по выявлению лиц, носителей факторов риска развития психических отклонений // Евразийский союз ученых. 2015. № 3–5. С. 86–89.
34. Курпатов В.И. Концепция психогенно обусловленных предболезненных расстройств у военнослужащих // Науч. конф. «Война и психическое здоровье», посвященная 90-летию профессора Ф.И.Иванова. СПб: ВМедА, 2002. С. 81–90.
35. Кучин Н.Е. Основные тенденции распространенности психической патологии у лиц призывного возраста // Материалы международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья», Москва. 2012. С. 82–84.
36. Молина О.В., Уманский С.М., Кулеватов В.Г. Наркологические аспекты аддиктивного поведения призывников с легкой умственной отсталостью // Медицинская наука и образование Урала. 2008. № 4. С. 42–44.
37. Мильникова Ю.А. Анализ клинико-психопатологических факторов формирования аутоагрессивного поведения у лиц призывного и допризывного возраста // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 2. С. 92–94.

38. Неганова Е.А. и соавт. Структура психических расстройств у призывников и военнослужащих по призыву // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний: материалы юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 140-летию кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии. СПб., 2000. С. 21.
39. Нечипоренко В.В., Шепелева Е.В. Значимость психотравмирующих факторов в развитии пограничных психических расстройств у военнослужащих срочной службы // Военно-медицинский журнал. 1995. № 1. С. 57.
40. Нечипоренко В.В., Шамрей В.К. Суицидология: вопросы клиники, диагностики и профилактики. СПб.: В. Мед. А., 2007. 528 с.
41. Петров М.В., Завалин А.В. Результаты психофизиологического тестирования граждан, подлежащих призыву на военную службу в Кировской области // Военно-медицинский журнал. 2009. № 12. С. 28–32.
42. Петрова Н.В. Состояние психического здоровья юношей допризывного и призывного возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2004. 20 с.
43. Погорелова Т.В. Умственная отсталость у подростков допризывного и призывного возраста: эпидемиологический, клинико-социальный и реабилитационный аспекты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 27 с.
44. Руженков В.А., Боева А.В., Лобов Г.А. Клиническая структура психических расстройств у юношей призывного возраста с аутоагрессивным поведением // Российский психиатрический журнал. 2007. № 3. С. 10–15.
45. Сахаров А.В., Говорин Н.В., Ступина О.П., Озорнин А.С., Колчанова Т.Г. Суицидальное поведение среди несовершеннолетних в Забайкальском крае, проблема «групп смерти» // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 2. С. 42–47.
46. Северова Е.А., Федорова Е.А., Морозова Е.А., Охупкин А.С., Даутова М.А. Психологические особенности аутодеструктивного поведения у юношей призывного возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16. № 1. С. 88–93.
47. Семке А.В., Агарков А.А., Глушко Т.В., Погорелова Т.В. Характеристика расстройств личности у подростков допризывного и призывного возраста в Томской области // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2006. № 2. С. 48–50.
48. Ситчихин П.В., Беличенко В.В. Структура психических расстройств у призывного контингента в городе Краснодаре // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 4. С. 103–106.
49. Софронов А.Г. Диагностика и лечение наркологических заболеваний в Вооруженных Силах Российской Федерации. Метод. рекомендации по теме НИР. СПб.: ВМедА, 2003. 45 с.
50. Таранова Е.И. Семья как фактор, влияющий на формирование аутоагрессивного, суицидального поведения в подростковом возрасте // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация, 2011. № 10. С. 44–49.
51. Тесленко В.Р., Тюков Ю.А., Кучин Н.Е. Оценка социального функционирования и психологического благополучия молодежи призывного возраста // Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2012. № 42. С. 70–72.
52. Чичерин Л.П., Согийянен А.А. Состояние здоровья подростков как индикатор эффективности системы медицинского обеспечения призыва на военную службу // Российский педиатрический журнал. 2013. № 4. С. 58–60.
53. Шведов Е.И., Бравве Ю.И., Бабенко А.И., Бабенко Е.А. Распространенность заболеваний среди лиц, призываемых на военную службу // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. № 5. Т. 24. С. 276–281.
54. Ширинбекова Ж.А., Амирова Б.А., Бурленова С.О. Аутоагрессивное поведение как предпосылка к суициду // Сборник статей международной научно-практической конференции: «Диалог культур в педагогическом и психологическом континууме». Уфа, 2018. С. 211.
55. Шмыков В.С., Менделевич В.Д. Клиническая феноменология личностных расстройств и индивидуально типологические особенности лиц призывного возраста в Удмуртской Республике // Психическое здоровье. 2010. № 5. С. 27–33.
56. Эльтекова Э.В., Седнев А.А., Шаповалов Д.Л., Акинин Н.Б. Динамика состояния психического здоровья юношей призывного возраста в Воронежской области // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2011. № 44. С. 251–261.
57. Юсупов В.В., Корзуни А.В., Костин Д.В. Сравнительный анализ нервно-психической устойчивости у призывного контингента и военнослужащих на начальном этапе военно-профессиональной адаптации // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 4. С. 95–101.
58. Яценко К.О., Володина Е.Е., Никитищенко Е.Г., Нифанова Ю.А. Проблема дифференциальной диагностики органического расстройства личности и эмоционально неустойчивого расстройства личности у лиц призывного возраста // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 2. С. 45–46.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ И НАРКОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В РЕГИОНАХ РФ

Н.А. Бохан, В.Д. Евсеев, А.И. Мандель

В статье представлен аналитический обзор исследований (58 источников) распространенности психических и наркологических расстройств среди лиц призывного и допризывного возраста по результатам военно-психиатрического освидетельствования в различных регионах РФ. В большинстве исследований указан высокий уровень психической заболеваемости среди призывников, имеющий существенные региональные особенности. В структуре психических

расстройств у призывного контингента определяются три основные категории: личностные расстройства, патология органического спектра и умственная отсталость.

Ключевые слова: военно-психиатрическое освидетельствование, лица призывного и допризывного возраста, психические и наркологические расстройства, аутоагрессивное, аддиктивное, суицидальное поведение.

PREVALENCE OF MENTAL AND SUBSTANCE USE DISORDERS AMONG PERSONS OF MILITARY AGE IN REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

N.A. Bokhan, V.D. Evseev, A.I. Mandel

The paper presents analytical review of studies (58 references) of prevalence of mental and substance use disorders among persons of conscription and pre-conscription age according to the results of the military-psychiatric examination in different regions of the Russian Federation. Most studies indicate a high level of mental morbidity among conscripts, which has significant regional characteristics. In the structure of mental disorders in conscription contingent there are three main categories: personality disorders, pathology of the organic spectrum and mental retardation.

Key words: military-psychiatric examination, persons of conscription and pre-conscription age, mental and substance use disorders, auto-aggressive, addictive, suicidal behavior.

Бохан Николай Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, руководитель отделения аддиктивных состояний; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии; e-mail: mental@tnimc.ru

Евсеев Вячеслав Дмитриевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; e-mail: slawix@mail.ru

Мандель Анна Исаевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; e-mail: anna-mandel@mail.ru

УДК 001.31+616-072.8+613.6.01

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2019 г.

2–3 декабря 2019 года в Санкт-Петербурге состоится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний».

Официальные организаторы конференции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Российское общество психиатров, Российский национальный консорциум по психиатрической генетике при участии: ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России, НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Институт трансляционной биомедицины СПбГУ, Институт фармакологии им. А.В.Вальдана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Мероприятие проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Конференция посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических заболеваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости).

В рамках конференции ведущие иностранные и российские специалисты обсудят проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном-окружающая среда», фармакогенетики терапевтических и побочных эффектов терапии психических и нарко-

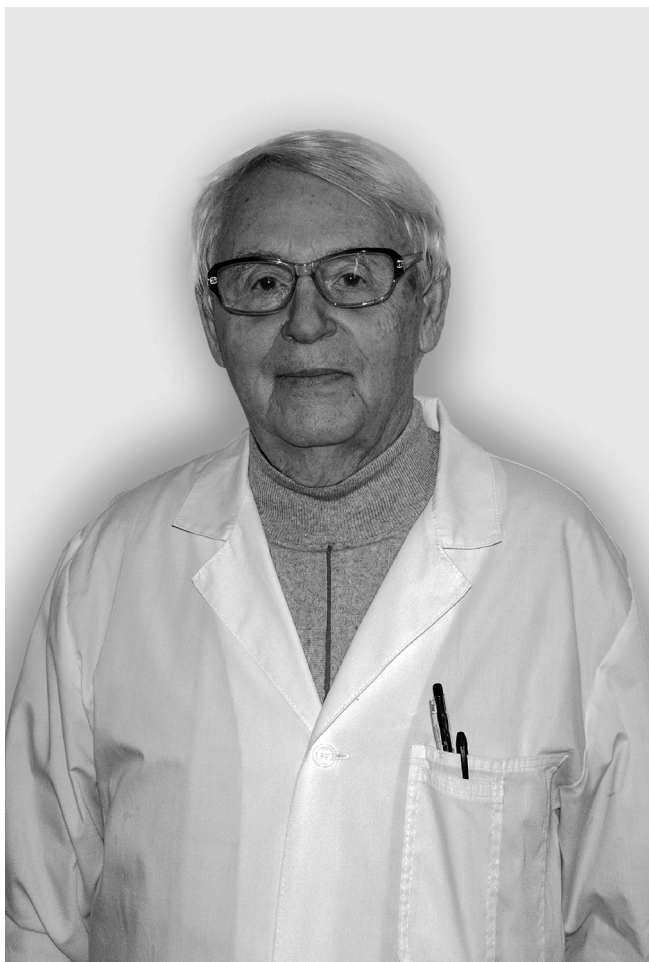
логических заболеваний, а также вопросы генетического влияния на результаты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта – therapy genetics).

Будут представлены концептуальные и теоретические доклады, результаты клинических исследований и исследований на животных с использованием генетических экспериментальных моделей. Значительная часть докладов будет посвящена проблемам трансляции результатов генетических исследований, а также актуальным вопросам внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии. В программу конференции включен симпозиум для выступлений молодых ученых (до 35 лет). В рамках конференции пройдет отдельная секция по биоинформатическим методам в популяционных научных исследованиях в области психиатрической генетики. Запланирована дискуссия в рамках круглого стола по обмену опытом и международной коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Российский национальный консорциум по психиатрической генетике.

Конференция «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» является второй специализированной конференцией в России по данной тематике, первая конференция прошла в ноябре 2017 года в Москве при поддержке РФФИ.

Место проведения: г.Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3. «ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России.

С Программой конференции можно ознакомиться на портале Российского общества психиатров (РОП) по ссылке <https://psychiatr.ru/events/802>

ЛЕОНИД КОНСТАНТИНОВИЧ ХОХЛОВ**К 90-летию со дня рождения**

Леонид Константинович Хохлов родился 8 октября 1929 года. В 1952 году он с отличием окончил лечебный факультет Ярославского государственного медицинского института. После окончания института был клиническим ординатором, аспирантом, ассистентом, а затем доцентом кафедры психиатрии того же ВУЗа. С 1966 по 1968 гг. Леонид Константинович возглавлял кафедру психиатрии Ивановского государственного медицинского института. В 1968–1997 годы был заведующим кафедрой психиатрии (в

дальнейшем – кафедра психиатрии и медицинской психологии с курсом института последипломного образования) Ярославского государственного медицинского университета (ЯГМУ); в 1977–1985 гг. занимал должность проректора по учебной работе. С 1997 года по настоящее время Леонид Константинович работает профессором кафедры психиатрии ЯГМУ.

Сфера научным интересов профессора Хохлова всегда была связана с клинической психиатрией. В 1959 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Вопросы клиники и некоторые патофизиологические условия возникновения псевдогаллюцинаций» и уже через 7 лет, в 1966 году, им была защищена докторская диссертация «Синдром Кандинского-Клерамбо (психопатология, клиника, нозология)».

Леонид Константинович является автором более 300 научных работ, в том числе ряда монографий: «Психопатология: симптомы и синдромы»; «Психопатологические аспекты пищевого поведения»; «Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы. Терапия когнитивных расстройств».

Леонид Константинович читал полный курс лекций по психиатрии для студентов лечебного и педиатрического факультетов, а с 1989 года (с открытием в составе кафедры курса института последипломного образования) – также лекции, семинары для врачей-психиатров, психиатров-наркологов, психотерапевтов и медицинских психологов. В последние годы его основная работа – на курсе институт последипломного образования.

Леонид Константинович Хохлов – врач-психиатр высшей квалификационной категории, Почетный член Российского общества психиатров, член редакционного совета журнала «Социальная и клиническая психиатрия», Почетный профессор Ярославского государственного медицинского университета,

академик академии Естествознания; действительный член Экологической академии.

Л.К.Хохлов награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалями «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина», знаком Минвуза СССР «За отличные успехи в работе», знаком «Отличнику здравоохранения».

Авторитетный высококвалифицированный специалист, Л.К.Хохлов и в настоящее время выполняет большой объем работы – учебной, учебно-методической, лечебно-консультативной, научной.

От всей души поздравляем Леонида Константиновича с Юбилеем и желаем ему крепкого здоровья и творческого долголетия.

Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи
Индекс журнала 73358

Адрес редакции:
107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»
Тел. (495) 963-76-63

Журнал зарегистрирован в Государственном Комитете СССР по печати.
Свидетельство № 1582 от 25 февраля 1991 г.

Сдано в набор 20.07.2019. Подписано в печать 08.2019. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ .

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»
111141, Москва, 3-й проезд Перова поля, д. 8, стр. 11
Тел. (985)413-23- 38, E-mail: id@medpractika.ru, <http://www.medpractika.ru>

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»
111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1
Тел.: (495) 363-48- 84
<http://www.capitalpress.ru>

© «Социальная и клиническая психиатрия»

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ РАЗЛИЧИЯ НЕГАТИВНОЙ ЛИЦЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОТИПИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

Е.В. Мнацаканян¹, В.В. Крюков², Н.В. Маслеников², Э.Э. Цукарзи²

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

В социальную дезадаптацию пациентов с шизофренией существенный вклад вносят дефекты процессов мышления и нарушения восприятия лиц и лицевой экспрессии. Эмоциональные и когнитивные нарушения у таких пациентов соотносятся с определенными структурными и функциональными мозговыми изменениями. Исследования показывают изменения в белом и сером веществе многих структур мозга пациентов с шизофренией [1, 16]. В число этих структур входят префронтальная кора и амигдала, то есть структуры, которые являются ключевыми в обработке эмоциональной лицевой экспрессии [7, 18].

В последнее время получены подтверждения того, что у пациентов с шизофренией существует общая проблема обработки зрительной информации уже на ранних этапах, при этом дисфункция видимо затрагивает в первую очередь магноцеллюлярный путь [3]. Это находит свое отражение в нарушении распознавания лиц и лицевой экспрессии при эндогенных процессуальных заболеваниях [4, 9]. Изображения, содержащие угрожающий или агрессивный контекст, являются одним из трёх типов стимулов, которые вызывают сильную эмоциональную активацию [2]. Их использование позволяет в большей мере оценить изменённый характер ответа мозга у пациентов. Современные исследования связывают влияние эмоциональности стимулов как с ранними, так и с поздними компонентами вызванной электрической активности мозга, при этом модуляция в ранних компонентах в большей мере соотносится с ориентацией внимания к «неприятным» или угрожающим стимулам [14].

Шизотипическое расстройство (F21.0) относится к расстройствам шизофренического спектра, хотя и не соотносится с параноидной шизофренией по основным клиническим проявлениям и

вариантам течения. Тем не менее, характерные, типичные формы нарушения мышления и эмоционального реагирования, как правило, будут либо общими, либо соотносимыми. Нейровизуализационные исследования у пациентов с шизотипическим расстройством (F21) выявляют особенности, которые отличают их от пациентов с параноидной шизофренией (F20). Например, изменения в височных областях встречаются у пациентов в обоих случаях, но изменения в префронтальной области менее представлены в случаях с шизотипическим расстройством [6].

Цель исследования. Рабочая гипотеза строилась на предположении о различиях между группами пациентов с шизотипическим расстройством (ШТР) и параноидной шизофренией (ШПАР) при восприятии и обработке негативной лицевой экспрессии. Предъявление нейтральных и эмоциональных изображений людей вызывает в активности определённых структур мозга изменения, связанные с различиями в эмоциональности стимулов. Нашей задачей было сравнить реакцию мозга в двух группах пациентов на подобные вариации в эмоциональности стимулов. Различия в нейрофизиологических показателях между группами предположительно связаны с различиями в клинической картине, характерной для пациентов с ШТР и ШПАР.

Для регистрации мозговой активности в нашем исследовании использовалась многоканальная запись ЭЭГ, которая дает достаточно хорошее пространственное разрешение, но при этом сохраняется главное преимущество электрофизиологических методик – высокое разрешение по времени. Целью исследования была оценка эмоциональной модуляции (ЭМ) компонентов вызванных электрических ответов мозга на зрительные стимулы у двух групп пациентов и у здорового контроля.

Процедура и методы исследования

В исследовании приняли участие пациенты мужского пола, проходившие лечение в различных отделениях Московского НИИ психиатрии – филиале «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России. В группу контроля (НРМ) вошли здоровые добровольцы – 50 мужчин, средний возраст которых составил $27,8 \pm 5,7$ лет. В результате скринингового обследования с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), в данной группе не было выявлено признаков аффективных нарушений. Все добровольцы работали или учились и ранее не обращались за психиатрической помощью.

Как пациенты, так и добровольцы в нашем исследовании не имели тяжелых форм соматических расстройств, верифицированных признаков алкогольной или иной зависимости, а также признаков цереброваскулярной патологии или значимых черепно-мозговых травм в анамнезе, эпилептических пароксизмов или грубых аномалий личности. Обследованные обладали нормальной или скорректированной остротой зрения, характер цветовосприятия в данном обследовании не оценивался. Пациенты составили две группы: пациенты с верифицированным, подтвержденным данными анамнеза и катamnестическим наблюдением шизотипическим расстройством псевдоневротического типа (в рамках МКБ-10 – F21) и больные, расстройство которых было квалифицировано как параноидная форма шизофрении (в рамках МКБ-10 – F20.0).

Группа пациентов с шизотипическим расстройством (ШТР) включала 17 человек, средний возраст которых составлял $27,3 \pm 6,7$ года. Клиническая картина на момент обследования, как правило, включала гипотимные проявления тоскливого, тоскливо-тревожного и тоскливо-апатического характера, негрубые проявления дефицитарной симптоматики по типу неглубокого снижения энергетического потенциала или уровня личности, наличие небредовых идеаторных нарушений, как правило в форме аморфности мышления, склонности к резонерству и выхолощенному рассуждательству, наличие в ряде случаев своеобразных увлечений, приближающихся к проявлениям метафизической интоксикации (участие в деятельности оккультных сообществ, стремление к освоению магических практик, «духовных» учений восточной направленности).

Среди пациентов преобладали больные, состояние которых было квалифицировано как псевдоневротический тип шизотипического расстройства – 15 человек (88,2%), в рамках МКБ-10 – F21.3 и у 2 больных (11,8%) как психопатоподобный тип расстройства (в рамках МКБ-10 – F21.4). В силу широты представленных психопатологических проявлений однозначная синдромологическая характеристика могла быть затруднена, но при оценке доминирующих признаков или проявлений

можно выделить следующие симптомокомплексы: тревожно-апатические – 47,0% (8 чел.), тоскливо-тревожные – 23,5% (4 чел.), тоскливо-апатические – 11,8% (2 чел.), «мягкие» дефицитарные по типу «снижения энергетического потенциала – 11,8% (2 чел.), психопатоподобные – 5,9% (1 чел.). Терапия пациентов данной группы включала применение невысоких доз антипсихотиков второго поколения (кветиапин, рисперидон), антидепрессантов из группы СИОЗС, препаратов тимостабилизирующего действия и малых или средних доз нейротропных средств (актовегин, пикамилон, мексидол).

В группу пациентов с параноидной шизофренией (ШПАР) вошло 18 человек, средний возраст которых составил $31,4 \pm 5,8$ года. Клиническая картина пациентов данной группы во всех наблюдениях определялась симптоматикой параноидного круга с развернутыми проявлениями синдрома Кандинского-Клерамбо, включающим оформленные бредовые идеи преследования и воздействия, а также проявления вербального псевдогаллюциноза. Также имелись проявления негативной симптоматики, преимущественно в виде эмоционального уплощения, отгороженности и социального ухода. У 9 пациентов (50%) они были достаточно выражены. Имели место нарушения когнитивной сферы, прежде всего и в большей мере страдали исполнительские функции. Степень выраженности симптоматики при включении в исследование соответствовала обострению психоза, что подтверждалось психометрической оценкой с помощью Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), где общая сумма в каждом конкретном случае превышала или была равна 65 баллам. В большинстве случаев (12 пациентов) регистрировалось непрерывное течение симптоматики с периодами послабления и эксацербаций, в остальных случаях имелись отчетливые черты приступообразности. Все пациенты получали антипсихотическую терапию в оптимальных терапевтических дозах, преимущественно АВП (рисперидон, оланзапин), в 6 случаях проводилось лечение антипсихотиками первой генерации (галоперидол, зуклопентиксол). При необходимости назначались препараты холинолитического действия и гипнотики.

Запись ЭЭГ у пациентов проводилась после второй недели пребывания в стационаре. На момент записи значения PANSS для группы ШПАР составляли $77,5 \pm 8,8$, а для группы ШТР $47 \pm 9,1$ баллов по общепсихопатологической шкале ($p=0,0002$). По шкале негативных синдромов средние значения по группам были $15,7 \pm 4,1$ баллов для ШПАР и $14,4 \pm 5$ баллов для ШТР ($p=0,9$), а для позитивных синдромов $13,3 \pm 2,8$ и $7,6 \pm 4,7$ баллов соответственно ($p=0,0008$).

В качестве стимулов в нашем исследовании использовались черно-белые фотографии людей, взгляд которых был направлен на смотрящего изображение. Всего было 80 изображений, выбранных из Интернета и обработанных в программе Adobe Photo-

shop CS. Исходный фон фотографий был заменен на серый. Использовались стимулы двух категорий, по 40 фотографий в каждой: нейтральные изображения людей (HN), эмоциональные изображения людей, на которых они выражали гнев, угрозу и агрессию (HE). Правомерность отнесения фотографии к категории нейтральных или угрожающих лиц была подтверждена на группе из более 150 здоровых добровольцев, оценивавших эти стимулы.

Стимулы из каждой категории предъявлялись в случайном порядке, с равной вероятностью и без повторов. Для подачи стимулов использовалась программа E-prime Professional версия 2 (PST Inc., USA). Испытуемые с расстояния 90 см смотрели на изображения на экране компьютера (размер фотографии на экране 16,8 на 13,4 см). Согласно инструкции, надо было различать эмоциональность стимулов и давать моторный ответ: кнопка 1 – нейтральное выражение, кнопка 2 – субъект выражает агрессию и угрозу, направленную на смотрящего изображение. Фотография оставалась на экране до нажатия на кнопку, ожидание ответа составляло 5 с, между единичными реализациями был промежуток длительностью от 1 500 до 2 000 мс.

Электрическая активность мозга с поверхности скальпа (ЭЭГ) записывалась от 128 электродов с частотой оцифровки 500 Гц на системе Netsation 4,4 (Electrical Geodesics Inc, Oregon, USA) в диапазоне частот 0–200 Гц с использованием вертекса в качестве референтного электрода. Затем запись фильтровалась в диапазоне 0,3–30 Гц, очищалась от артефактов и усреднялась относительно начала зрительного стимула по двум категориям и только для правильных ответов

испытуемых. Правильными считались ответы, совпадающие с категорией стимула по сценарию исследования. При анализе монтаж электродов менялся на монтаж с усредненным референтным электродом (эта процедура добавляла 129-й электрод – вертекс). Проводилась коррекция изолинии по участку записи до стимула. Анализировался участок 0–1000 мс от момента предъявления изображения. Индивидуальные усредненные вызванные ответы использовались далее в статистических непараметрических тестах для парных условий HN и HE в каждой группе испытуемых. Сравнивались амплитуды в синхронных точках соответствующих каналов. Вычисленные в этих точках значения статистического критерия сравнивались с табличными значениями на уровне значимости 0,05, двухсторонний критерий. Статистически значимые различия между условиями HN и HE определялись как эффект эмоциональной модуляции (ЭМ) компонентов вызванной активности мозга. ЭМ обозначалась на топокартах как locus со значимыми различиями, сгруппированными по временным окнам и наблюдающимся по группе соседних электродов (более 3 электродов).

Результаты и обсуждение

ЭМ, или различия между реакцией мозга на нейтральные и агрессивные лица ($p < 0,05$), была обнаружена как для ранних компонентов вызванной активности мозга, так и для поздних. Мы выделили временные окна (рис. 1 и 2), в которых наблюдалась определённая топография ЭМ. В основном эти окна совпадали с компонентами, традиционно выделяемыми на графиках вызванной активности.

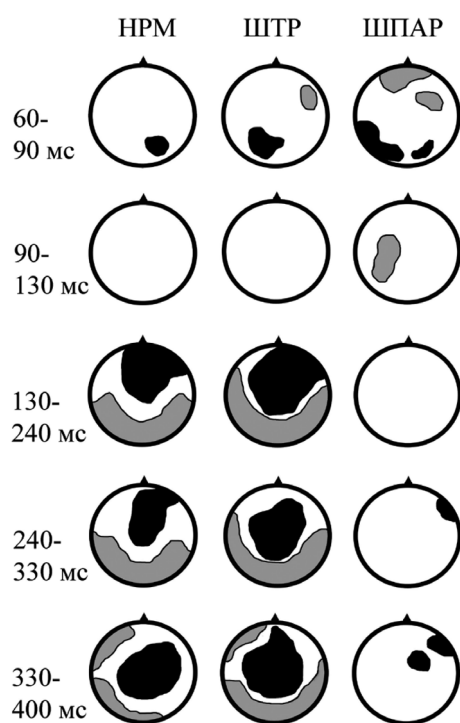


Рис. 1. Топокарты с распределением эффекта ЭМ* ←

Примечания: * – различия между условиями HN и HE, $p < 0,05$ для каждой из групп испытуемых. Представлены латентности от 60 мс до 400 мс, НРМ – контроль, ШТР – шизотипическое расстройство, ШПАР – параноидная шизофрения. Чёрным цветом обозначены области, где эффект ЭМ выражался в росте позитивности для условия HE по сравнению с HN, что для позитивного компонента означало рост амплитуды, а для негативного её редукцию. Серая область обозначает области, где эффекты ЭМ противоположные.

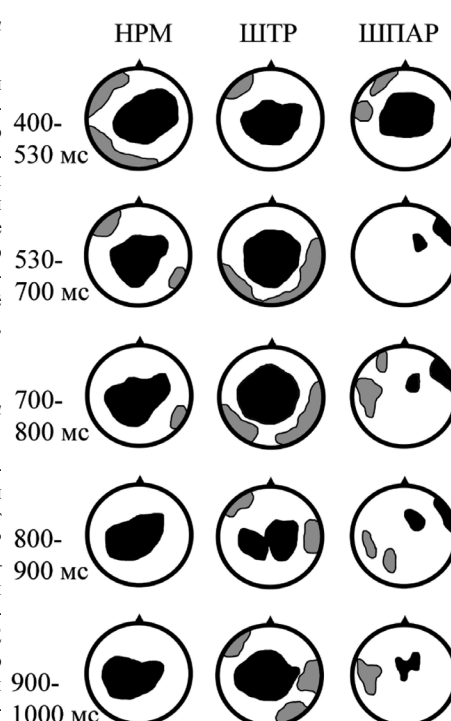


Рис. 2. Топокарты с распределением эффекта ЭМ* →

Примечания: * – различия между условиями HN и HE, $p < 0,05$ для каждой из групп испытуемых. Представлены латентности от 400 мс до 1000 мс, НРМ – контроль, ШТР – шизотипическое расстройство, ШПАР – параноидная шизофрения. Чёрным цветом обозначены области, где эффект ЭМ выражался в росте позитивности для условия HE по сравнению с HN, что для позитивного компонента означало рост амплитуды, а для негативного её редукцию. Серая область обозначает области, где эффекты ЭМ противоположные.

Ранние эффекты ЭМ обнаружены на латентностях 60–130 мс. На этих латентностях обычно регистрируют компоненты с пиком около 100 мс, который может варьировать в промежутке от 80 мс до 120 мс, а полярность его зависит от области мозга. Позитивный в затылочных отведениях компонент с источником в зрительной коре обычно определяют как P100. Предполагается, что он отражает структурное кодирование зрительной информации и пространственное внимание. Литературные данные указывают на редукцию компонента P100 у пациентов с длительно текущим эндогенным процессом [4], хотя по другим источникам этот компонент остается не затронутым изменениями [9]. Мета-анализ исследований на пациентах с использованием лиц в качестве стимулов показывает систематическую редукцию P100 по сравнению с нормой, но эффект может модулироваться эмоциональной экспрессией [5].

В этот же промежуток попадают низкоамплитудные компоненты с более короткой латентностью, чем у P100, соотношение сигнал/шум для которых невысокое, и обычно они исследователями не рассматриваются. Мы разделили отрезок 60–130 мс на два окна: 60–90 мс и 90–130 мс (рис. 1, ряды 1 и 2). В первом окне ЭМ присутствует во всех группах, а во втором – только в группе ШПАР.

Для группы нормы ЭМ в окне 60–90 мс локализовалась в области вокруг электрода O2 по системе 10–20, то есть в правой затылочной области. Для обеих групп пациентов эффект ЭМ локализовался в области, примерно соответствующей отведению O1 по системе 10–20 (левая затылочная область) и области вокруг электродов F4 и F8 (правая лобная область). В задних областях во всех случаях увеличивался позитивный компонент с пиком 80–90 мс, то есть компонент P100. Можно сказать, что ЭМ для P100 присутствовала и в норме, и у пациентов, но у пациентов была аномальная латерализация эффекта, а также наблюдалась ЭМ в передних областях мозга. В группе ШПАР наблюдались дополнительные локусы с ЭМ по сравнению с ШТР: и в задних областях, и в префронтальном регионе (PFC), в большей степени слева, где негативный компонент с пиком около 90 мс увеличивался в ответ на угрожающие лица.

Отсутствие значимых различий в окне 90–130 мс на большой выборке нормы говорит о том, что если изменения и были, то они были очень вариабельные и нестойкие, и не отражали типичную картину у здоровых испытуемых в нашем исследовании. В группе ШТР значимых различий тоже не обнаружено, а в группе ШПАР эффект ЭМ в виде роста негативности на эмоциональные лица локализовался на достаточно большой площади в левом полушарии (рис. 1).

Эффект ЭМ в НРМ и ШТР наблюдался на латентностях 130–240 мс. На этом промежутке времени в задних областях регистрируется негативный компо-

нент с пиковой латентностью около 160 мс. Компонент с латентностью, варьирующей по литературным данным от 130 до 200 мс в зависимости от условий записи, традиционно называют N170. Позитивный компонент в центральной области на этих же латентностях (VPP – vertex-positive potential) считают его позитивной составляющей. Его генератором считается специфическая для обработки лиц область в веретенообразной извилине – Face Fusiform Area (FFA). N170 специфически увеличивается в ответ на лица по сравнению с другими зрительными объектами и, предположительно, отражает категоризацию зрительного стимула [18]. Эмоциональные лица в норме модулируют этот компонент [8], хотя есть предположение, что сам компонент остаётся неизменным, а на него накладывается дополнительная активность, связанная с эмоциями [15].

У пациентов, страдающих шизофренией, наблюдаются изменения в компоненте N170 как в ответ на нейтральные лица, так и при восприятии эмоциональных лиц [4, 9]. Этот компонент редуцирован у пациентов по сравнению с нормой и проявляет сниженную селективность на лица. В нашем исследовании у пациентов с ШПАР на латентностях 130–240 мс не наблюдалась ЭМ. У НРМ и ШТР области локализации ЭМ были обширными и с достаточно схожей пространственной конфигурацией, учитывая то, что группа НРМ значительно больше и всегда существуют межиндивидуальные различия. ЭМ проявлялась как увеличение в задних областях негативного компонента, а в центральных и передних как рост позитивного компонента в ответ на угрожающие лица.

Следующий выделенный промежуток 240–330 мс включал компоненты с разной полярностью и пиковыми латентностями около 250 мс (N250/P250). На этих латентностях предполагается процесс различения стимула и выбор ответа, и в норме отмечено влияние избирательного внимания и эмоциональности стимула на компоненты этого диапазона [14]. Компонент N250, вместе с компонентом N170, чаще всего анализируется в исследованиях пациентов с шизофренией с использованием лиц в качестве стимулов [12], хотя в этих компонентах не всегда обнаруживаются различия [17]. В наших группах НРМ и ШТР была схожая локализация ЭМ, хотя у пациентов область редукции негативного компонента N250 на эмоциональные лица была больше смещена к центру, а зоны редукции позитивного компонента P250 в задних областях практически совпадали. У пациентов ШПАР в передней области справа отмечен небольшой локус ЭМ.

Для компонентов латентностью около 300 мс и более в норме отмечается влияние эмоциональности стимула [14]. Компонент P300 в ответах мозга на лица у пациентов с шизофренией обнаруживает аномалии, однако авторы склонны объяснять их влиянием более ранних нарушений в N170 [17]. На латентностях

330–400 мс сходство топографии ЭМ для ШТР и НРМ сохранялось, а в группе ШПАР локус в правой передней области увеличивался по сравнению с предыдущим периодом. Компонент с латентностью около 350 мс, позитивный в центральных и передних областях и негативный в задних отведениях увеличивался в ответ на угрожающие лица по сравнению с нейтральными.

В окне 400–530 мс топография ЭМ становится похожей во всех трёх группах (рис. 2). На этих и более длительных латентностях уже нет чётких пиков. Условные пики можно выделить на 450–500 мс как компонент негативный в задних отведениях (N450) и позитивный в центральной области. Эти пики увеличиваются в ответ на угрожающие лица в норме, а у пациентов в задних отделах ЭМ не обнаружена. В литературе компонент с латентностью около 400 мс (N400) связывают с семантическим анализом и регистрируют в первую очередь в лингвистических задачах [10], хотя в парадигме прайминга с лицами этот компонент также чётко выделяется. При шизофрении этот компонент отличается от нормы, что видимо отражает нарушение семантических процессов у пациентов [13]. В нашем исследовании парадигма не предусматривала прайминг и регистрацию N400, но присутствие ЭМ на этих латентностях показывает, что на данном этапе происходят какие-то процессы, связанные с оценкой лицевой экспрессии. При этом топография распределения ЭМ на скальпе схожа для всех трёх групп, что предполагает те же источники активности.

На этих же и более поздних латентностях в литературе обычно отмечают позднюю позитивность или комплекс позитивных волн – LPC или LPP (400–800 мс), который в норме увеличен в ответ на негативные и позитивные стимулы по сравнению с нейтральными и, предположительно, отражает мотивированное внимание и имеет множественные источники в мозге [11]. В литературе поздние латентности в ответах мозга на лица чаще всего не рассматриваются, но, судя по нашим данным, после 500 мс от начала стимула всё ещё происходят процессы, на которые влияет эмоциональность изображения. Хотя чётких пиков после 530 мс не наблюдалось, для отражения динамики топографии ЭМ было выделено несколько окон. На латентностях более 530 мс и до конца периода анализа в НРМ и ШТР сохраняются достаточно постоянные топографии ЭМ, которые также схожи

между группами. В группе ШПАР локусы ЭМ сильно редуцированы и схожи с топографией ЭМ в правой передней области на более ранних латентностях. Это подтверждает, что подобные локусы не являются артефактными, хотя исключить такую возможность полностью мы не можем.

Выводы

В нашем исследовании анализировалась эмоциональная модуляция (ЭМ) в компонентах вызванной электрической активности мозга при выполнении задачи, которая требовала осознанного различения лицевой экспрессии и моторного ответа на стимулы. ЭМ определялась как статистически значимые различия ($p < 0,05$) ответов мозга на угрожающие (агрессивные) лица по сравнению с нейтральными. В исследовании участвовали только мужчины. Мы не исключаем возможности того, что наблюдаемые эффекты могут зависеть от пола испытуемых.

Для компонентов с латентностями до 130 мс ЭМ проявила групповую специфичность. Локализация ЭМ в ШТР больше похожа на ЭМ в ШПАР, хотя и представлена в меньшем масштабе. Наличие и топография эффекта ЭМ на этих латентностях в группе ШТР допускает хотя бы частично общие с группой ШПАР изменения в процессе обработки определённых атрибутов зрительных стимулов на ранних этапах. В группе ШПАР дополнительные локусы с ЭМ по сравнению с ШТР были отмечены и в задних областях, и в префронтальном регионе (PFC), в большей степени слева.

Топография и направленность изменений вызванной активности при ЭМ между ШТР и НРМ обнаружили большое сходство на латентностях от 130 мс и далее до конца периода анализа. Этот период включал компоненты N170, N250, P350, N450, LPC. Сходство с ЭМ между НРМ и ШТР говорит о достаточной сохранности определённых этапов обработки негативной лицевой экспрессии при расстройствах шизофренического спектра в отличие от «ядерных» форм шизофрении.

У пациентов из группы ШПАР на всём участке анализа ЭМ отличалась от таковой в НРМ. Единственное исключение – участок 400–530 мс, где топография ЭМ была схожей для всех групп испытуемых. Это предполагает, что на этих латентностях происходят процессы, которые достаточно хорошо сохранены не только в ШТР, но и в группе ШПАР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмуклер А.Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, Вып. 3. С. 86–95.
2. Bradley M.M., Codispoti M., Cuthbert B.N., Lang P.J. Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing // *Emotion*. 2001. Vol. 1. P. 276–298.
3. Butler P.D., Zemon V., Schechter I., Saperstein A.M., Hoptman M.J., Lim K.O., Revheim N., Silipo G., Javitt D.C. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. N. 5. P. 495–504.
4. Campanella S., Montedoro C., Streel E., Verbanck P., Rosier V. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study // *Neurophysiol. Clin.* 2006. Vol. 36. P. 71–78.
5. Earls H.A., Curran T., Mittal V. Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42. N. 2. P. 519–527.
6. Fervaha G., Remington G. Neuroimaging findings in schizotypal personality disorder: a systematic review // *Progress Neuropsychiatry*.

- chopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 43. P. 96–107.
7. Fusar-Poli P., Placentino A., Carletti F., Landi P., Allen P., Surguladze S., Benedetti F., Abbamonte M., Gasparotti R., Barale F., Perez J., McGuire P., Politi P. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies // J. Psychiatr. Neurosci. 2009. Vol. 34. P. 418–432.
 8. Hinojosa J.A., Mercado F., Carretie L. N170 sensitivity to facial expression: A metaanalysis // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. Vol. 55. P. 498–509.
 9. Johnston P.J., Stojanov W., Devir H., Schall U. Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates // Eur. J. Neurosci. 2005. Vol. 22. P. 1221–1232.
 10. Lau E.F., Phillips C., Poeppel D. A cortical network for semantics: (de)constructing the N400 // Nat. Rev. Neurosci. 2008. Vol. 9. P. 920–933.
 11. Liu Y., Huang H., McGinnis-Deweese M., Keil A., Ding M. Neural substrate of the late positive potential in emotional processing // J. Neurosci. 2012. Vol. 32. P. 4563–4572.
 12. McCleery A., Lee J., Joshi A., Wynn J.K., Helleman G.S., Green M.F. Metaanalysis of face processing event-related potentials in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2015. Vol. 77. N 2. P. 116–126.
 13. Mohammad O.M., DeLisi L.E. N400 in schizophrenia patients // Curr. Opin. Psychiatry. 2013. Vol. 26. P. 196–207.
 14. Olofsson J.K., Nordin S., Sequeira H., Polich J. Affective picture processing: An integrative review of ERP findings // Biol. Psychol. 2008. Vol. 77. P. 247–265.
 15. Rellecke J., Sommer W., Schacht A. Emotion effects on the n170: a question of reference? // Brain Topography. 2013. Vol. 26. P. 62–71.
 16. Shepherd A.M., Laurens K.R., Matheson S.L., Carr V.J., Green M.J. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia // Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. Vol. 36. P. 1342–1356.
 17. Turetsky B.I., Kohler C.G., Indersmitten T., Bhati M.T., Charbonnier D., Gur R.C. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: When and Why Does It Go Awry? // Schizophr. Res. 2007. Vol. 94. P. 253–263.
 18. Vuilleumier P., Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging // Neuropsychologia. 2007. Vol. 45. P. 174–194.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ РАЗЛИЧИЯ НЕГАТИВНОЙ ЛИЦЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОТИПИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

Е.В. Мнацаканян, В.В. Крюков, Н.В. Маслеников, Э.Э. Цукарзи

В нашем исследовании изучались особенности восприятия эмоциональной зрительной информации пациентами, страдающими параноидной формой шизофрении и шизотипическим расстройством. В исследовании приняли участие мужчины: 18 пациентов с параноидной шизофренией, 17 пациентов с шизотипическим расстройством и 50 добровольцев, не страдающих психическими расстройствами.

Мы записывали 128-канальную ЭЭГ и анализировали вызванную электрическую активность мозга в ответ на предъявление нейтральных и угрожающих лиц. Различия между нейтральным и эмоциональным условиями ($p < 0,05$) представляли эмоциональную модуляцию (ЭМ) вызванной активности мозга в каждой группе испытуемых.

ЭМ наблюдалась на латентностях до 100 мс, и её топография у двух групп пациентов была схожей в определённой степени. ЭМ для компонента с латентностью около 120 мс была обнаружена только при шизофрении в левом полушарии. Топография ЭМ для компонентов N170, N250, и P350 была достаточно похожей у нормы и пациентов

с шизотипическим расстройством. При шизофрении ЭМ для компонента N170 не наблюдалась. Локализованная в центральных областях ЭМ обнаружена для всех трёх групп испытуемых для компонента N450. На более длинных латентностях ЭМ с похожей центральной локализацией наблюдалась только в норме и при шизотипическом расстройстве.

Наши результаты указывают на то, что ЭМ при шизотипическом расстройстве сохраняется общее сходство с ЭМ в норме на латентностях 130 мс и более. Мы можем предположить, что определённые этапы обработки негативной лицевой экспрессии сохранены при шизотипическом расстройстве. Однако, на более ранних латентностях ЭМ при этом расстройстве имеет больше общего с ЭМ при шизофрении, чем с ЭМ в норме.

Ключевые слова: шизофрения, шизотипическое расстройство, лицевая экспрессия, гнев, агрессия, многоканальные вызванные ответы, эмоция.

NEUROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF RECOGNITION OF NEGATIVE FACIAL EXPRESSION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOTYPAL DISORDER

E.V. Mnatsakanian, V.V. Krjukov, N.V. Maslenikov, E.E. Tsukarzi

In our study we aimed at investigating the characteristics of emotional visual information processing in patients with schizophrenia and schizotypal disorder. Only male participants took part in our study: 18 patients with paranoid schizophrenia, 17 patients with schizotypal disorder, and 50 healthy volunteers.

We recorded 128-channel EEG and analyzed the evoked brain activity elicited by neutral and angry facial expressions. The differences between the neutral and emotional conditions ($p < 0.05$) represented the emotional modulation (EM) of evoked brain activity in each group of participants.

The EM was observed at the latencies shorter than 100 ms, showing relatively matching topography in patient groups. EM in P120 component was found only in schizophrenia patients in the left hemisphere. The EM in

components N 170, N 250, and P350 was quite similar in scalp topography for controls and schizotypal disorder. EM was not observed in schizophrenia for N 170 component. Centrally distributed EM was found for N450 in all three groups. For the longer latencies, centrally distributed EM was found only in controls and in schizotypal disorder.

Our results indicate that EM in schizotypal disorder exhibits a general resemblance with EM in healthy controls at the latencies longer than 130 ms. We can suggest that certain steps of negative facial expression processing are preserved in schizotypal disorder. However, at the earlier latencies, the EM in this disorder has more in common with EM in schizophrenia than with EM in healthy controls.

Key words: schizophrenia, schizotypal disorder, facial expression, anger, aggression, high-density ERPs, emotion.

Мнацаканян Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; e-mail: koala2006@mail.ru

Крюков Вадим Викторович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: vkryukov@yandex.ru

Маслеников Никита Валерьевич – врач-психиатр отделения нелекарственных методов лечения и интенсивной терапии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: maniki1980@rambler.ru

Цукарзи Эдуард Эдуардович – кандидат медицинских наук, руководитель отделения нелекарственных методов лечения и интенсивной терапии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: Tsukarzi@gmail.com

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ, КЛОМИПРАМИНОМ И СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ С ПЕРИЦИАЗИНОМ

Т.А. Павлова¹, Л.Н. Горобец², И.В. Доровских¹, Е.Р. Маджанова¹

¹ ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ

² Московский научно-исследовательский психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

К настоящему времени значительно участилось использование антидепрессантов в терапии различных психических заболеваний, в связи с чем возрос исследовательский интерес к метаболическим нарушениям, связанным с их применением. Антидепрессанты влияют на метаболизм глюкозы, что чаще всего объясняется значительным увеличением массы тела при их длительном применении и в итоге приводит к появлению инсулинорезистентности [7, 18, 31, 38]. У ряда пациентов, принимающих антидепрессанты, уровень глюкозы повышен до начала терапии и, соответственно, они имеют более высокий риск развития диабета II типа, что затрудняет выделение непосредственного негативного воздействия антидепрессивных препаратов [8, 29].

По результатам исследования «Whitehall», из 640 человек, заболевших сахарным диабетом за 18-летний период, 7% принимали различные антидепрессанты, при этом наблюдалась устойчивая связь между началом приема препарата и дебютом диабета [25].

В ряде других исследований доказано, что СИОЗС ухудшают гликемический профиль у пациентов с сахарным диабетом [22, 37], в то время как ТЦА приводят к гипергликемии даже у соматически здоровых людей [14, 23].

В зарубежном научном обзоре, основанном на изучении историй болезни пациентов, получавших антидепрессанты из трех различных групп – кломипрамин, пароксетин и миртазапин, описано повышение уровня глюкозы у всех пациентов, при этом в половине случаев уровень глюкозы превышал нормальные значения. Гипергликемия была выявлена между 3-й неделей и 5-ю месяцами от начала приема антидепрессантов, при этом самый высокий зарегистрированный уровень глюкозы в крови составил 25,5 ммоль/л и нормализовался

во всех случаях в течение недели после отмены терапии [23].

В финском исследовании с участием пациентов, отобранных по специальной базе и принимавших различные антидепрессанты, не было выявлено связи между применением препаратов и изменением уровня глюкозы, однако обнаружена значимая корреляция между использованием антидепрессантов и увеличением уровня триглицеридов, объема талии и систолического артериального давления [33].

В другом исследовании у 461 пациента, принимающих СИОЗС, оценивался риск развития сахарного диабета и изменение составляющих метаболического синдрома [34]. У 28% пациентов диагностирован сахарный диабет II типа, при этом распространенность диабета составила 3,8% у пациентов, получавших пароксетин, 2,1% – циталопрам, 2,3% – другие СИОЗС. Помимо этого, использование антидепрессантов было значимо связано с развитием ожирения и гиперхолестеринемии ($p=0,05$).

В группе из 165 958 пациентов с диагностированным депрессивным расстройством и получающих антидепрессанты, у 2 243 участников развился сахарный диабет, при этом диагноз диабета считался подтвержденным у пациентов, получивших по крайней мере один рецепт на лекарственный препарат против диабета, имеющих запись о соответствующем диагнозе в амбулаторной карте, либо повышенным уровнем гликированного гемоглобина [6]. По сравнению с участниками, не получавшими антидепрессанты в течение двух последних лет до установления диагноза диабета, долгосрочный прием антидепрессантов, в особенности ТЦА и СИОЗС, в течение 24 месяцев в суточных дозах от средних терапевтических до высоких коррелировал с повышенным риском развития диабета, а более короткий срок терапии

или меньшие дозы препаратов не оказывали аналогичного эффекта.

В исследовании профессиональных работников в Финляндии принимали участие 851 человек с диагностированным за четырехлетний период наблюдения сахарным диабетом, в результате чего установлено, что риск заболевания диабетом увеличивался в 2 раза у пациентов, принимавших антидепрессанты [26], а по результатам более позднего аналогичного исследования, среди 493 человек с диагностированным диабетом прием антидепрессантов отмечался в 2 раза чаще, чем у 2 450 здоровых участников [27].

Приведенный анализ данных 2391 пациента с депрессией различной степени тяжести, принимавших антидепрессанты [12], показал, что у 1 037 пациентов развился диабет. В результате многовариантной корректировки терапии установлено, что сочетанное применение ТЦА и СИОЗС существенно увеличивает риск возникновения диабета по сравнению с монотерапией препаратом одной из этих групп, а различий в риске развития диабета между пациентами, получающими монотерапию, не выявлено.

В одном из ретроспективных исследований проводилось сравнение пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами, либо бензодиазепинами [24]. После начала приема антидепрессантов у 6,6% респондентов развился сахарный диабет II типа, при этом риск развития диабета у участников, принимавших антидепрессанты, был на 58% выше по сравнению с пациентами, получавшими бензодиазепины, а наиболее значимая связь наблюдалась при приеме ТЦА, СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Тем не менее, в нескольких исследованиях применение антидепрессантов не приводило к увеличению риска развития сахарного диабета. Согласно полученным данным, уровень глюкозы при их длительном применении не выходил за пределы нормальных значений [10, 13, 36]. Несмотря на это, последний мета-анализ исследований в данной области, проведенный в 2017 году [35], подтвердил результаты предыдущих мета-анализов [9, 42], в которых сообщалось об увеличении риска развития сахарного диабета в 1,5 раза у пациентов, принимающих антидепрессанты.

Приведенный обзор данных научной литературы показал, что терапия антидепрессантами, в особенности из групп ТЦА и СИОЗС, в ряде случаев приводит к повышению уровня глюкозы и развитию сахарного диабета. Несмотря на это, помимо уровня гликемии, остается малоизученной динамика других метаболических показателей, в частности массы тела и показателей липидного спектра, у пациентов, принимающих антидепрессанты данных групп.

Цель исследования – оценка изменения массы тела, обхвата талии и бедер, уровня глюкозы и пока-

зателей липидного спектра крови у пациентов с ПР в процессе монотерапии кломипрамином или пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициaziном.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$), получавшие амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России. С учетом значимых различий метаболических показателей и их нормы у мужчин и женщин, а также с целью наибольшей сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. В исследование вошли пациентки с установленным диагнозом «Паническое расстройство», выбор данного заболевания обусловлен высокой частотой его распространенности в клинической практике и возможностью монотерапии выбранными для сравнения антидепрессантами [2, 4, 5].

Применяемые методы исследования: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, психометрический, антропометрический, биохимический и клинико-статистический. По дизайну исследование было открытым, сравнительным и рандомизированным.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: женский пол, соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F41.0) Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога); частота панических атак не менее 2 эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет. Критерии исключения: мужской пол, наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие беременности и лактации; наличие нарушений менструального цикла; наличие предшествующей психофармакотерапии (ПФТ) в течение последнего полугодия. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

На первом этапе до начала ПФТ на каждого из пациентов заполнялась карта обследования больного психонейроэндокринологического профиля, разработанная в отделе психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России и содержащая анамнестические, социально-демографические, клинико-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовалась Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [16]: в исследование

включались пациенты, набравшие не более 13 баллов по данной шкале. Уровень тревоги оценивался до начала терапии и через 6 недель терапии с помощью Шкалы тревоги Гамильтона (HARS) [17] и Шкалы самооценки тревоги Шихана (ShARS) [39]. Критерием эффективности терапии являлось снижение суммарного бала по сравнению с начальным не менее 50% по шкале HARS, снижение суммарного балла до 20 и ниже по шкале ShARS.

Антропометрическое исследование проводилось до начала ПФТ, через 2 недели и через 6 недель ПФТ и включало измерение массы тела, роста, обхвата талии и бедер, последующий расчет индекса массы тела и типа ожирения.

Определение уровней содержания глюкозы, показателей липидного спектра в сыворотке (плазме) крови проводилось до начала ПФТ и через 6 недель гексокиназным методом (глюкоза) и энзиматическим методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США): холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Референсные значения исследуемых показателей: глюкоза – 3,3–6,1 ммоль/л, холестерин (ХС) – 4,4–6,2 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,6–2,4 ммоль/л, ЛПВП – 0,91–1,82 ммоль/л, ЛПНП – до 5 ммоль/л.

Сравнительный анализ исследуемых признаков проводился как между группами, так и внутри каждой группы. Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения связанных групп (оценка динамики признаков) – тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридману. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста Хи-квадрат (при ненулевых ожидаемых частотах) и (в случае четырехпольных таблиц) двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ). В целях минимизации проблемы множественных сравнений пороговым уровнем статистической значимости считали 0,001. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,001; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

Пациенткам случайным образом назначались кломипрамин, пароксетин, либо сочетанная терапия пароксетином и антипсихотиком первого поколения – перициазин. Несмотря на отсутствие в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях применения перициазина при ПР, мы сочли возможным его назначение согласно одному из показаний, указанному в официальной инструкции по применению, в качестве дополнительного лекарственного средства для краткосрочного лечения тревожных состояний.

Таким образом, сформировались три группы больных. Все группы были сопоставимы по социодемографическим и клиническим показателям.

Две основные группы составили пациентки, получающие монотерапию кломипрамином и пароксетином, третью группу сравнения – пациентки, принимающие сочетанную терапию пароксетином и перициазин. В первые 14 дней от начала терапии до развития первых признаков клинического эффекта пациенткам основных групп допускалось назначение бензодиазепиновых транквилизаторов с целью купирования выраженной тревожно-фобической симптоматики и достижения лучшего комплаенса.

Первую группу составили 22 пациентки, средний возраст – $34,0 \pm 9,1$ лет, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут (средняя суточная доза – $90 \pm 18,3$ мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, средний возраст – $32,6 \pm 8,1$ лет, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг). Третью группу сравнения составили 20 пациенток, средний возраст – $39,6 \pm 6,3$ лет, получающие сочетанную терапию антипсихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициазин и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировала от 7 до 30 мг/сут (средняя суточная доза – $13,1 \pm 4,8$ мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $49,5 \pm 8,8$ мг).

Результаты исследования

Согласно полученным данным до начала терапии в I группе средний балл по шкалам HARS и ShARS составил $31,3 \pm 5,8$ и $62,8 \pm 14,4$ баллов; во II группе – $28,1 \pm 5,7$ и $53,2 \pm 13,3$ балл, в III группе – $9,1 \pm 6,1$ и $54,8 \pm 18,3$ баллов для каждой шкалы соответственно. К концу 6-й недели терапии в I группе средний балл снизился до $4,0 \pm 1,9$ по шкале HARS и до $6,5 \pm 3,8$ по шкале ShARS; во II группе – до $3,3 \pm 1,9$ и $5,2 \pm 3,7$ баллов, в III группе – до $4,0 \pm 2,8$ и $8,4 \pm 5,2$ баллов. Общий балл по шкале ShARS на фоне терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из III группы сравнения. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5% (64 пациентки). В первые две недели от начала терапии все пациентки из I и II групп дополнительно получали феназепам от 1 до 2 мг/сут. У пациенток III группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Фоновый уровень глюкозы в I группе составил $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, во II группе – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, в III группе – $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Через 6 недель от начала терапии уровень глюкозы незначительно повысился в I и III группах и не изменился во II группе: I группа – $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, II группа – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, III группа – $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровни показателей липидного спектра крови также суще-

ственно не изменялись в процессе терапии и находились в пределах референсных значений (таблица).

Минимальный обхват талии у пациенток до терапии составил $60 \pm 1,5$ см, максимальный – $76 \pm 1,0$ см, через 6 недель терапии – $60 \pm 2,2$ см и $78 \pm 1,3$ см соответственно. Ни одна из пациенток не соответствовала основному критерию метаболического синдрома – обхват талии более 80 см [3]. У пациенток I группы масса тела до начала терапии составляла $65,4 \pm 7,4$ кг, через 2 недели терапии – $65,7 \pm 7,5$ кг, через 6 недель терапии – $66,3 \pm 7,5$ кг. Средняя прибавка массы тела через 6 недель терапии составила $0,9 \pm 0,3$ кг. Во II группе масса тела пациенток до терапии – $62,6 \pm 1,9$ кг, через 2 недели терапии – $62,8 \pm 1,9$ кг, через 6 недель терапии – $63,1 \pm 2,1$ кг; средняя прибавка массы тела за 6 недель – $0,5 \pm 0,2$ кг. У пациенток III группы сравнения динамика массы тела не отличалась от двух основных групп: до начала терапии – $63,4 \pm 1,0$ кг, через 2 недели терапии – $63,6 \pm 1,0$ кг, через 6 недель терапии – $64,0 \pm 1,0$ кг; средняя прибавка массы тела – $0,6 \pm 0,1$ кг. Статистически значимых межгрупповых различий в изменении массы тела не выявлено.

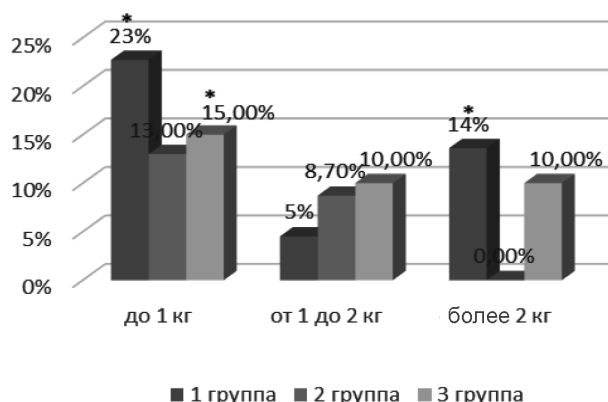


Рис. 1. Частота встречаемости увеличения массы тела через 6 недель от начала терапии

Примечания: $p=0,001$ – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).

Через 2 недели от начала терапии повышение массы тела до 1 кг отмечалось у 4,55% пациенток I группы, 17,4% пациенток II группы и 10% пациенток III группы; от 1 до 2 кг у 18,2% пациенток I группы и у 5% пациенток III группы; более 2 кг у 5% пациенток III группы. Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток I группы, 13 % пациенток II группы и 15% пациенток III группы; от 1 до 2 кг у 4,5% пациенток I группы, 8,7% – II группы, 10% – III группы; более 2 кг у 13,6% пациенток I группы и 10% пациенток III группы (рис. 1). Частота увеличения массы тела оказалась статистически значимой (критерий Вилкоксона) в I и III группах (до 1 кг) и в I группе (более 2 кг).

Лёгкое усиление аппетита, сопоставимое с субъективным ощущением чувства хорошего аппетита, при этом с незначительным увеличением количества потребляемой пищи и прежней частотой ее потребления отмечалось спустя 2 недели от начала терапии у 31,8% пациенток I группы, 8,7% пациенток II группы и 25% пациенток III группы. Умеренное усиление аппетита, которое сопровождалось заметным увеличением количества потребляемой пищи и частоты её приёма наблюдалось через 2 недели терапии лишь у 4,5% пациенток I группы. Через 6 недель терапии процент пациенток, отмечающих усиление аппетита, увеличился во всех трех группах. Легкое и умеренное усиление аппетита отмечали соответственно 31,8% и 13,6% пациенток I группы, 26% и 4,35% пациенток II группы, 35% и 5% пациенток III группы (рис. 2). Частота встречаемости усиления аппетита через 6 недель терапии была статистически значимой во всех трех группах пациенток (критерий Вилкоксона).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, уровень глюкозы и показателей липидного спектра крови не претерпевали существенных изменений в течение 6-недельного приема антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС в средних терапевтических дозах. Данные показатели в процессе терапии остава-

Динамика показателей липидного спектра

Показатель	I группа (кломипрамин)		II группа (пароксетин)		III группа (пароксетин и перициазин)		Референсные значения
	до терапии	через 6 недель	до терапии	через 6 недель	до терапии	через 6 недель	
Холестерин	$5,0 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,7$	$4,9 \pm 1,0$	$4,9 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,6$	4,4–6,2 ммоль/л
Триглицериды	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,7$	0,6–2,4 ммоль/л
ЛПВП	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,91–1,82 ммоль/л
ЛПНП	$3,1 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,6$	<5 ммоль/л
Коэффициент атерогенности	$3,0 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,2$	2,8–3,5

лись в пределах референсного интервала, а их изменения не были клинически и статистически значимыми. Полученные данные опровергают результаты многих зарубежных исследований последних десяти лет о корреляции между терапией антидепрессантами и развитием гипергликемии и гиперхолестеринемии [14, 23, 25, 33–35]. Тем не менее, в ряде более современных работ также не подтвердилась связь между длительным приемом антидепрессантов различных групп и повышением уровня глюкозы [10, 13, 36].

Однако, как в группах пациентов, получающих монотерапию ТЦА и СИОЗС, так и в группе пациентов, получающих СИОЗС и антипсихотик, отмечалось усиление аппетита и повышение массы тела. Стоит отметить, что прием кломипрамина приводил к значимому увеличению массы тела, в том числе более, чем на 2 кг, у большего количества пациенток не только по сравнению с группой больных, получающих пароксетин, но также и с группой сочетанной терапии. Данные различия можно объяснить тем, что кломипрамин является мощным ингибитором Н-1-гистаминовых рецепторов вследствие чего его применение приводит к выраженному усилению аппетита в отличие от пароксетина, не обладающего значимым аффинитетом к гистаминовым рецепторам [1].

Известно, что антидепрессанты различаются по своему влиянию на массу тела и могут способствовать как ее увеличению, так и уменьшению, зачастую данные эффекты зависят от длительности приема препарата, а наиболее выраженное увеличение массы тела, согласно ряду исследований, наблюдалось при применении мirtазапина, amitриптилина и пароксетина [11, 38]. Блокирование Н1-гистаминовых рецепторов – не единственный механизм увеличения массы тела при применении психотропных препаратов. К настоящему времени известно, что при применении антидепрессантов происходит увеличение уровня грелина – «гормона голода», который отвечает за усиление аппетита и набор массы тела [19, 32, 43]. Другой важный периферический гормон, связанный с регулированием аппетита – это лептин – пептид, синтезируемый в белой жировой ткани. Лептин снижает чувство голода и усиливает энергетический обмен, а его концентрация положительно коррелирует с индексом массы тела и процентом жировых отложений [28, 41]. Уровень лептина увеличивается при применении препаратов, способствующих увеличению массы тела, в частности, подобные изменения наблюдались при терапии amitриптилином и мirtазапином [40].

Тем не менее, увеличение массы тела у обследованных нами пациенток не приводило к увеличению обхвата талии более 80 см (основному критерию метаболического синдрома) и развитию абдоминального ожирения, что вероятнее всего, связано с глютеофеморальным типом отложения жировой

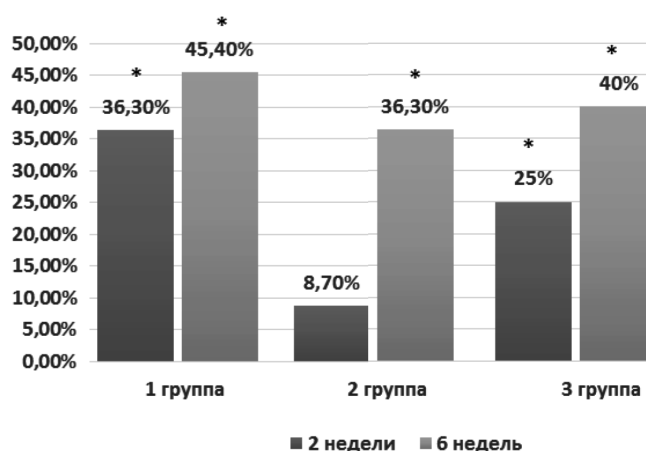


Рис. 2. Усиление аппетита в группах через 2 и 6 недель терапии

Примечания: $p=0,001$ – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).

ткани, наиболее характерным для женщин. Тем не менее, увеличение массы тела наблюдалось у 20% пациенток при приеме пароксетина и 40% пациенток при приеме кломипрамина всего через 6 недель от начала терапии, что свидетельствует о высоком риске увеличения массы тела и развитии сопутствующих метаболических нарушений при длительном приеме антидепрессантов обеих групп.

В одном из подобных зарубежных исследований у пациентов с депрессивным расстройством, которые принимали антидепрессанты различных групп в течение 6-ти недель, масса тела оценивалась до начала терапии и через каждую неделю, кроме того, исследовали уровень гормонов и цитокинов, играющих роль в регуляции аппетита – лептина и фактора некроза опухоли-альфа. В ходе исследования не найдено какой-либо зависимости между изменением лабораторных показателей и массой тела, но выявлена значимая корреляция между увеличением массы тела в течение первой недели антидепрессивной терапии и в целом за весь период наблюдения. Таким образом, прогностически важным является контроль массы тела в течение первой недели терапии, что может позволить избежать ее дальнейшего увеличения [21].

Уровень глюкозы у пациенток не превышал нормальные значения, что не позволяет сделать вывод о прямой связи между приемом антидепрессантов и повышенным риском развития сахарного диабета, однако значимое усиление аппетита и прибавка массы тела, вероятно, могут являться факторами развития данного заболевания. Следует отметить, что в других исследованиях применение мirtазапина и кломипрамина не только не приводило к увеличению уровня глюкозы, но и напротив, улучшало гликемический профиль пациентов и способствовало снижению секреции инсулина. Данный эффект можно объяснить нормализацией изначально повышенной при депрессивных и тревожных расстройствах активности гипоталамо-

гипофизарно-адреналовой оси, а также альфа-адренолитическим эффектом изученных препаратов, способствующим снижению уровня глюкозы [30, 40]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС – единственная группа препаратов с подтвержденным благоприятным воздействием на гликемический профиль пациентов с сахарным диабетом II типа [15], что, однако, кажется нам маловероятным, учитывая значимую прибавку массы тела при их применении.

Безусловно, проведенное исследование имело ряд ограничений, в частности, отсутствие плацебо-контроля и слепой оценки по психометрическим шкалам, относительно небольшую выборку пациентов, включение в исследование пациентов только женского пола, длительность исследования не более 6 недель, а также изучение антидепрессантов лишь из двух групп, что не позволяет в полной мере оценить влияние изученных препаратов на метаболические показатели и разработать клини-

ческие рекомендации по коррекции возможных нарушений.

Заключение

В исследовании впервые проведен сравнительный анализ метаболических изменений при применении антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС и сочетанной терапии антидепрессантом и традиционным антипсихотиком у пациенток с ПР. Показано, что монотерапия ТЦА и СИОЗС, также, как и сочетанная терапия, приводит к увеличению массы тела у большого количества пациенток, что увеличивает риск развития метаболических нарушений. Не доказано повышение гликемии при применении изученных препаратов, таким образом, нельзя считать терапию антидепрессантами непосредственной причиной развития сахарного диабета II типа, однако частое усиление аппетита и прибавка массы тела ограничивает возможность применения антидепрессантов исследованных групп у пациентов с данной эндокринной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М.П. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2005. № 5. С. 273–279.
2. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Мальцев Г.Ю. Оптимальный алгоритм амбулаторной терапии тревожно-фобических расстройств // Военно-медицинский журнал. 2007. Т. 328. № 5. С. 46–48.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Министерство здравоохранения РФ. Москва, 2013. С. 6–19.
4. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и соавт. Мультицентровое исследование эффективности и переносимости пароксетина (паксил) при лечении панического расстройства // Качественная клиническая практика. 2001. № 2. С. 3–16.
5. Потанин С.С., Бебуришвили А.А., Гантман М.В. и соавт. Алгоритм биологической терапии панического расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2017. № 3. С. 33–43.
6. Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus // Am J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 591–598.
7. Atlantis E., Browning C., Sims J., Kendig H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA) // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2010. Vol. 25. P. 688–696.
8. Barnard K.D., Skinner T.C., Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review // Diabet. Med. 2006. Vol. 23. P. 445–448.
9. Bhattacharjee S., Bhattacharya R., Kelley G.A., Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Metab. Res Rev. 2013. Vol. 29. P. 273–284.
10. Bhattacharya R., Ajmera M., Bhattacharjee S., Sambamoorthi U. Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 105. P. 251–260.
11. Blumenthal S.R., Castro V.M., Clements C.C. et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. P. 889–895.
12. Brown L.C., Majumdar S.R., Johnson J.A. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008. Vol. 79. P. 61–67.
13. Chang K.J., Hong C.H., Lee Y., Lee K.S., Roh H.W., Back J.H. et al. Effect of Psychotropic Drugs on Development of Diabetes Mellitus in Patients With Alzheimer's Disease // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. P. e919.
14. Derijks H.J., Meyboom R.H.B., Heerdink E.R. et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 64. P. 531–538.
15. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults // Curr. Opin. Psychiatry. 2013. Vol. 26. P. 60–65.
16. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry. 1960. Vol. 23. P. 56–62.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. P. 50–55.
18. Hennings J.M., Schaaf L., Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication // Curr. Pharm. Des. 2012. Vol. 18. P. 5900–5919.
19. Himmerich H., Fulda S., Kunzel H.E. et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment // Neuropsychobiology. 2005. Vol. 52. P. 11–16.
20. Himmerich H., Pollmacher T., Schaaf L. Affective disorders and diabetes // MMW Fortschr. Med. 2006. Vol. 148. P. 37–40.
21. Himmerich H., Schuld A., Haack M. et al. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants // J. Psychiatr. Res. 2004. Vol. 38. P. 485–489.
22. Isotani H., Kameoka K. Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type 1 diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 862–863.
23. Khoza S., Barner J.C. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports // Int. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 33. P. 484–492.
24. Khoza S., Barner J.C., Bohman T.M., Rascati K., Lawson K., Wilson J.P. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 68. P. 1295–1302.
25. Kivimäki M., Batty G.D., Jokela M. et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 70. P. 978–984.
26. Kivimäki M., Hamer M., Batty G.D. et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 2611–2616.
27. Kivimäki M., Tabak A.G., Lawlor D.A. et al. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 1471–1476.
28. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // Ann. Int. Med. 1999. Vol. 130. P. 671–680.
29. Mezuk B., Johnson-Lawrence V., Lee H. et al. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes // Health Psychol. 2013. Vol. 32. P. 254–263.
30. Okamura F., Tashiro A., Utsumi A. et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes in the clinical course of depression: a report on three cases using the minimal model analysis // Int. Med. 1999. Vol. 38. P. 257–260.
31. Pan A., Sun Q., Okereke O.I. et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults // Diabetologia. 2012. Vol. 55. P. 63–72.

32. Pinar M., Gulsun M., Tasci I. et al. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. P. 135–139.
33. Pyykkönen A.J., Räikkönen K., Tuomi T., Eriksson J.G., Groop L., Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study // *Ann. Med.* 2012. Vol. 44. P. 279–288.
34. Raeder M.B., Bjelland I., Emil Vollset S., Steen V.M. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1974–1982.
35. Salvi V., Grua I., Cerveri G., Mencacci C., Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users ± A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. P. e0182088
36. Sambamoorthi U., Ma Y., Findley P.A., Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries // *J. Diabetes*. 2013. Vol. 5. P. 327–335.
37. Sansone R.A., Sansone L.A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? // *Psychiatry (Edmont)*. 2009. Vol. 6. P. 13–16.
38. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 1259–1272.
39. Sheehan D.V., Sheehan K. The classification of phobic disorders // *Int J Psychiat Med*. 1983. Vol. 12. P. 243–266.
40. Schilling C., Gilles M., Blum W.F. et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33. P. 99–103.
41. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.Jr. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature*. 2000. Vol. 404. P. 661–671.
42. Yoon J.M., Cho E.G., Lee H.K., Park S.M. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis // *Korean J. Fam. Med.* 2013. Vol. 34. P. 228–240.
43. Zhang Q., Deng C., Huang X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38. P. 2423–2438.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ, КЛОМИПРАМИНОМ И СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ С ПЕРИЦИАЗИНОМ

Т.А. Павлова, Л.Н. Горобец, И.В. Доровских, Е.Р. Маджанова

Антидепрессанты влияют на метаболизм глюкозы, что чаще всего объясняется значительным увеличением массы тела при их длительном применении и в итоге приводит к появлению инсулинорезистентности. В ряде зарубежных исследований доказано увеличение уровня глюкозы и холестерина при применении трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которое приводит к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета II типа.

Цель исследования – оценка изменения массы тела, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови у пациентов с паническим расстройством (ПР) в процессе монотерапии кломипразином и пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициазинном (сравнительное открытое рандомизированное исследование).

Материалы и методы. У 45 пациенток с ПР в процессе монотерапии кломипразином и пароксетином исследовали динамику массы тела, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови до начала и через 6 недель терапии. Группу сравнения составили 20 пациенток, получающих сочетанную терапию пароксетином и перициазинном.

Результаты. Фоновый уровень глюкозы в I группе составил $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, во II группе – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, в III группе – $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Через 6 недель от начала терапии уровень глюкозы незначительно повысился в I и III группах и не изменился во II группе: I группа – $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, II группа – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, III группа –

$5,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень холестерина до начала терапии незначительно различался в трех группах: в I группе – $5,0 \pm 0,7$ ммоль/л, во II группе – $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, в III группе – $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, к 6-й неделе уровень холестерина практически не изменился и составил в I группе – $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе – $5,0 \pm 1,0$ ммоль/л, в III группе – $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л. Уровень других показателей липидного спектра крови также существенно не изменился в процессе терапии. Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток I группы, 13% пациенток II группы и 15% пациенток III группы; от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток I группы, 8,7% – II группы, 10% – III группы; более 2 кг – у 13,6% пациенток I группы и 10% пациенток III группы.

Выводы. Терапия ТЦА и СИОЗС привела к увеличению массы тела у 40% пациентов, что повышает риск развития метаболических нарушений при их применении. Терапия изученными препаратами не приводила к увеличению уровня глюкозы, таким образом, нельзя считать терапию антидепрессантами непосредственной причиной развития сахарного диабета II типа, однако частое усиление аппетита и прибавка массы тела ограничивает возможность применения антидепрессантов исследованных групп у пациентов с данной эндокринной патологией. Сочетанная терапия антидепрессантом и традиционным антипсихотиком по сравнению с монотерапией антидепрессантами также привела к увеличению массы тела у 35% пациентов и не влияла на уровень глюкозы.

Ключевые слова: паническое расстройство; кломипразин; пароксетин; масса тела; глюкоза, холестерин, метаболический синдром.

METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PANIC DISORDER IN MONOTHERAPY WITH PAROXETINE, CLOMIPRAMINE AND COMBINED THERAPY WITH PAROXETINE AND PERICIAZINE

T.A. Pavlova, L.N. Gorobets, I.V. Dorovskih, E.R. Madzhanova

Antidepressants affect glucose metabolism, which is most often due to a significant weight gain in their long-term use, and eventually leads to insulin resistance. A number of foreign studies have shown an increase in glucose and cholesterol levels in the use of tricyclic antidepressants (TCA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which ultimately leads to the development of metabolic syndrome and type II diabetes.

Aim of the study. The aim of the study was to assess changes in body weight, grasp of a waist and hips, glucose level and blood lipid profile in patients with panic disorder (PD) during monotherapy with clomipramine and paroxetine in comparison with combined therapy with paroxetine and periciazine (comparative open randomized study).

Materials and methods. In 45 patients with PD during monotherapy with clomipramine and paroxetine, the dynamics of body weight, glucose level and blood lipid spectrum parameters were studied before and after 6 weeks of therapy. The comparison group consisted of 20 patients receiving combined therapy with paroxetine and periciazine.

Results. The background level of glucose in the 1st group was $5,2 \pm 0,4$ mmol/l in the II group – $4,9 \pm 0,4$ mmol/l in the III group and $5,0 \pm 0,5$ mmol/l

after 6 weeks of therapy, the glucose level slightly increased in the I and III groups and not changed in II group: in group I and $5,3 \pm 0,5$ mmol/l, group II – $4,9 \pm 0,4$ mmol/l, III group and $5,1 \pm 0,5$ mmol/l. Cholesterol levels prior to therapy do not vary greatly in the three groups: I group – $5,0 \pm 0,7$ mmol/l, in II group – $4,9 \pm 0,7$ mmol/l in the III group – $4,9 \pm 0,7$ mmol/l, by 6 weeks the cholesterol level remained almost unchanged and amounted in the I group and $5,0 \pm 0,6$ mmol/l in II group and $5,0 \pm 1,0$ mmol/l, in the III group – $4,9 \pm 0,6$ mmol/l. The level of other indicators lipid profile also did not change significantly in the course of therapy. After 6 weeks of treatment body weight was increased by no more than 1 kg in 22,7% of patients of the I group, 13% of the patients of the II group and 15% of the patients of the III group, from 1 to 2 kg – 4,5% of patients of the I group, 8,7% of the II group, 10% – III group; more than 2 kg – 13,6% of patients of the I group and 10% patients of the III group.

Conclusion. Therapy of TCA and SSRIs provided an increase in body weight in 40% of patients, which increases the risk of metabolic syndrome in their use. Therapy with the studied drugs did not lead to an increase in glucose level, thus, it is impossible to consider therapy with antidepressants

as the direct cause of type II diabetes, however, frequent increase in appetite and weight gain limits the possibility of using antidepressants of the studied groups in patients with this endocrine pathology. Combined therapy with antidepressant and traditional antipsychotic compared with monotherapy

with antidepressants also led to an increase in body weight in 35% of patients and did not affect glucose levels.

Key words: panic disorder; clomipramine; paroxetine; body weight; glucose, cholesterol metabolic syndrome.

Павлова Татьяна Алексеевна – врач-психиатр, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Подольск, Россия; e-mail: pava-6@yandex.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Доровских Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ; e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Маджанова Елена Рустамовна – заведующая иммунологической лабораторией, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ; e-mail: mad-elena@yandex.ru

АНАЛИЗ СУИЦИДАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Е.О. Бойко¹, Ю.Ш. Васянина², Ю.А. Мыльникова¹, С.С. Брижак²

¹Кафедра психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

²ГБУЗ «СКПБ № 1» Минздрава России

Проблема аутоагрессивного поведения продолжает оставаться актуальной для общества. По данным ВОЗ (2017) ежегодно около 800 000 человек совершают завершённые суициды, и гораздо больше людей совершают попытки самоубийства [2].

За последнее десятилетие число самоубийств среди молодежи выросло в 3 раза. Ежегодно каждый двенадцатый подросток в возрасте 15–19 лет совершает акт аутоагрессии. Каждый год в России завершают жизнь самоубийством 200 детей и 1 500 подростков, а число попыток составляет в десятки раз больше [2, 10].

Под суицидальным поведением принято понимать различные проявления, суицидальной активности: действия, включающие суицидальную попытку и завершённый суицид, суицидальные мысли, представления, переживания, суицидальные замыслы и суицидальные намерения.

Согласно последним исследованиям, к формированию суицидального поведения у лиц молодого возраста могут приводить многочисленные биопсихосоциальные факторы: наследственность, пол, возраст, тяжелые семейные отношения, жизненные стрессовые ситуации, физическое или сексуальное насилие, влияние определенных форм молодежной культуры и средств массовой информации, отсутствие возможности самореализации, социально-экономическая дезадаптация [3, 4, 7, 9]. Среди психиатрических факторов риска в формировании суицидального поведения в современной литературе рассматриваются расстройства настроения, безысходность, предшествующая суицидальность, расстройства личности и поведения, злоупотребление психоактивными веществами, психотические состояния [1, 8].

Изучение многообразия причин, побуждающих к суициду, имеет большое значение при решении вопросов по профилактике суицидальных действий. С учетом многообразия факторов, вызывающих суицидальное поведение, профилактические мероприятия предполагают ступенчатость, преемствен-

ность и скоординированное участие различных специалистов и служб [5, 6].

В мае 2013 года на 66-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения был принят первый в истории план действий в области психического здоровья. Предотвращение самоубийств стало одной из основных задач здравоохранения в глобальном масштабе и в сфере государственной политики стран, была поставлена цель повысить всеобщее осознание того, что суицид является серьезнейшей проблемой здравоохранения, и снизить к 2020 году частоту самоубийств в странах на 10%.

Целью исследования явилось изучение характера и тенденций суицидальной активности в детско-подростковой среде Краснодарского края для дальнейшей разработки мероприятий по снижению риска аутоагрессивного поведения.

Материалы и методы

При помощи клинико-эпидемиологического метода и статистического анализа информации были проанализированы случаи суицидального поведения детей и подростков Краснодарского края за 2016 и 2017 годы. Данные получены от специалистов психиатрической и педиатрической служб Краснодарского края, Управления Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея (Краснодарстата), Управления ЗАГС Краснодарского края (Край ЗАГС) при поддержке ГБУЗ «МИАЦ». Для обработки статистического материала применялась программа Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

В Краснодарском крае на протяжении последних лет относительный показатель распространенности завершённых суицидов на 100 тысяч детского населения (в возрасте до 18 лет) ниже «общероссийского» и составил за 2017 год – 0,5 (2016 г. – 1,0), аналогичный показатель по РФ в 2016 году – 1,6.

В разбивке по возрасту, распространённость в Краснодарском крае завершённых суицидов у детей (до 14 лет) – 0,2 на 100 тысяч соответствующего населения (2016 г. – 0,1), а среди подростков (15–17 лет) – 2,6 (2016 г. – 6,8), что также ниже «среднероссийских» показателей (аналогичный показатель по РФ в 2016 году – 1,9 и 8,1 соответственно).

В разбивке по гендерной принадлежности, среди лиц 5–17 лет, совершивших завершённый суицид, преобладают мальчики – 7 случаев (70,0%) в 2016 году и 4 случая (66,7%) в 2017 году, девочки – 4 случая (30,0%) в 2016 году и 2 случая (33,3%) – в 2017 году.

Относительный показатель распространённости незавершённых суицидальных попыток среди детей и подростков в Краснодарском крае имеет отчетливую тенденцию к снижению и составил в 2017 году – 10,1 на 100 тысяч детского населения в возрасте до 18 лет (2016 г. – 11,6 на 100 тыс. детского населения), что в абсолютных числах составляет 128 и 114 случаев соответственно.

За период мониторинга, в группе лиц с незавершёнными суицидальными попытками как в 2016 году, так и в 2017 году наблюдается значительное преобладание девушек: 105 человек (82,0%) и 90 человек (78,9%) соответственно.

Из общего числа суицидентов по возрасту, при незавершённых суицидальных попытках значительно преобладали подростки 15–17 лет – 84 человека (66,0%) в 2016 году, в данной когорте в 2017 году также преобладали подростки 15–17 лет – 72 человека (63,2%) (рисунок).

При анализе случаев суицидальных высказываний, намерений и угроз несовершеннолетних без совершения ими суицидальных попыток отмечается, что большинство – 6 случаев (66,7%) было совершено детьми в возрасте до 14 лет включительно; по полу, во всех случаях зарегистрированы девушки – 9 случаев (100%).

Важно отметить, что увеличение количества выявленных специалистами психиатрической службы

несовершеннолетних, высказывающих суицидальные мысли, намерения и угрозы, но еще не совершивших суицидальные попытки, свидетельствует о повышении эффективности проводимой работы по профилактике суицидов, что позволяет своевременно выявлять потенциальных суицидентов и оказывать детям и подросткам необходимую специализированную психиатрическую, психологическую и социальную помощь.

При совершении суицидальных попыток детьми и подростками избирались различные способы самоубийства. В случаях истинных суицидальных намерений выбираются наиболее травматичные способы, такие как повешение, падение с высоты, огнестрельные ранения. В случаях, когда имеет место демонстративно-шантажное поведение с целью привлечения внимания к себе и своим проблемам, преобладают незавершённые суицидальные попытки путем медикаментозных отравлений. Так, в 2016 году было зарегистрировано 76 (59,0%) незавершённых попыток суицида путем самоотравления лекарственными средствами, из них 2 попытки – повторно. В сравнении с аналогичной статистикой в 2017 году, отмечается положительная динамика – 63 незавершённых попытки суицида путем самоотравления лекарственными средствами (55,3%), из которых 2 повторные попытки (1,8%).

В 2016 году отравление с помощью неуточненных веществ зарегистрировано в 1 случае (0,8%), в то время как в 2017 году подобных случаев было 2 (1,8%).

Равное количество суицидальных попыток путем повреждения поверхностных вен запястья было совершено в 2016–2017 годы – по 32 попытки.

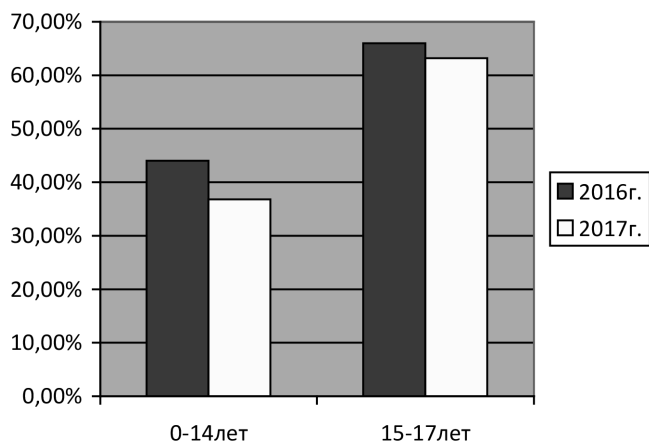
Отравление медикаментозными препаратами и повреждение поверхностных вен запястья выбиралось несовершеннолетними для привлечения внимания к своим проблемам, но иногда эти способы встречались и при истинном суицидальном поведении.

Несколько увеличилось число попыток суицида путем падения с высоты 5 (3,9%) случаев в 2016 году и 7 (6,1%) в 2017 году, из которых 1 повторная (0,9%).

В 2016 и 2017 годах было зарегистрировано по 1 случаю попадания под поезд с целью лишения себя жизни (0,9%).

В 2016 году было совершено 6 (4,7%) незавершённых суицидальных попыток и 7 (5,5%) завершённых суицидов путем повешения, в то время как в 2017 году было зарегистрировано 2 (1,7%) незавершённые попытки и 6 (5,0%) суицидов, что также отражает снижение суицидальной активности среди детского и подросткового населения.

В течение 2016 года зарегистрировано 4 (3,1%) сочетанных суицидальных попытки, из них в 3 (2,4%) случаях это был приём медикаментов в сочетании с повреждением вен, в 1 (0,8%) случае – приема алкогольных напитков в сочетании с повреждением вен.



Динамика незавершённых суицидов за 2016–2017 годы в Краснодарском крае

В 2017 году было совершено больше сочетанных суицидальных попыток – 7 (6,1%), из которых 5 путем приёма медикаментов в сочетании с повреждением вен (4,4%), 1 попытка падения с высоты с повреждением вен (0,9%) и 1 приёма других неуточненных веществ в сочетании с повреждением вен (0,9%).

В 2016–2017 годах большинство незавершенных суицидальных попыток зарегистрировано в городе Краснодаре – 26 случаев (20,3%) и 31 случай (27,2%) соответственно, что связано как с количеством населения в краевом центре, так и благодаря налаженной тесной преемственной связи с участковыми психиатрами диспансерного отделения ГБУЗ «СПБ №7» и больницей скорой медицинской помощи. Аналогичная тенденция отмечается и в других крупных городах: Сочи – 23 случая (18,0%) в 2016 году, а в 2017 году – 10 случаев (8,8%), Новороссийске – 5 (3,9%) в 2016 году, 6 случаев (5,3%) в 2017 году.

В рамках проведенного исследования установлено, что основными причинами незавершенных суицидальных попыток и суицидальных высказываний, намерений и угроз несовершеннолетних явились: в 27 случаях (22,0%) – конфликтные отношения в семье и проблемы детско-родительских отношений, при этом еще в 9 случаях (7,3%) причинами суицидального поведения явились семейные проблемы в сочетании с увлечением интернет-сайтами суицидальной направленности в сети Интернет, в 10 случаях (8,1%) – конфликты со сверстниками, в 4 случаях (3,3%) – конфликты с педагогами и воспитателями образовательных учреждений. Однако, в большинстве – 73 случая (59,3%), достоверно установить причину суицидального поведения специалистам психиатрической службы не удалось.

Объективно, в большинстве случаев возникновению суицидальных мыслей предшествовали семейные конфликты (жесткие авторитарные методы воспитания с гиперопекой, физическим и психологическим насилием над личностью либо, напротив, отвержение родителями и избегание эмоциональной близости со своими детьми, а порой и прямой отказ от выполнения своих родительских обязанностей и

обеспечения базовых потребностей ребенка), а также авторитарная педагогика в сочетании с неоправданной интенсификацией учебного процесса и усложнениями школьных программ (дидактогении), отвержение сверстников и стойкая школьная дезадаптация.

Выводы

Таким образом, суммируя все выше представленные данные, можно отметить сложившуюся тенденцию к снижению числа суицидальных попыток (как незавершенных, так и завершенных) у несовершеннолетних жителей края, что свидетельствует об эффективности проводимой психиатрическими службами территорий профилактической работы, психообразовательных и просветительских бесед с родителями и законными представителями.

Для успешной профилактики суицидального поведения у детей и подростков необходимы совместные усилия различных служб и ведомств. В целях пресечения безнадзорности, жестокого обращения и всех видов насилия над детьми и подростками, совместно с органами МВД и юстиции.

Совместно с центрами занятости и молодежными организациями – организация занятости детей и подростков, формирование активного образа жизни. Разработка психообразовательных программ и методических пособий для родителей в целях информирования о необходимости обращения к психиатрам в сложных случаях; совершенствование службы психологической помощи семье; психологическая профилактика дезадаптации семьи и своевременная коррекция семейных отношений, совместно с педиатрической службой. Оптимизация и улучшение педагогического процесса с учетом индивидуальных личностных особенностей детей и подростков, совместно с органами образования. А так же развитие детско-подростковой психотерапевтической службы для своевременного оказания специализированной психотерапевтической помощи, внедрение современных технологий в лечебно-диагностический процесс, направленных на своевременное прогнозирование и коррекцию психопатологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабарахимова С.Б. Исследование суицидального поведения в подростковом возрасте // Актуальные вопросы суицидологии. Иркутск, 2017. С. 17–25.
2. Всемирная организация здравоохранения. База данных «Основные сведения о самоубийствах». URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/suicide> (12.12.2018)
3. Зайцева О.Г., Луныка М.А., Луныка В.А. Влияние социальных взаимоотношений на суицидальные наклонности среди подростков // Тезисы XXXII Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы». М., 2017. С. 128–131.
4. Иванова Е.Н. Проведение диагностических и психокоррекционных мероприятий с детьми и подростками, совершившими суицидальную попытку // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. С. 20–23.
5. Положий Б.С., Панченко Е.А. Дифференцированная профилактика суицидального поведения // Суицидология. 2012, № 1. С. 8–13.
6. Попов Ю.В., Пичиков А.А. Суицидальное поведение у подростков. СПб.: СпецЛит, 2017. 366 с.
7. Северова Е.А., Федорова Е.А., Морозова Е.А., Охалкин А.С., Даутова М.А. Психологические особенности аутодеструктивного поведения у юношей призывного возраста // Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16. № 1. С. 88–93.
8. Черная М.И., Холмогорова А.Б., Зубарева О.В., Журавлева Т.В. Клинические и социально-психологические характеристики пациентов с суицидальными попытками. // Консультативная психология и психотерапия. 2016. Т. 24, № 3. С. 69–88.
9. Geulayov G., Gunnell D., Holmen T.L. et al. The association of parental fatal and non-fatal suicidal behaviour with off-spring suicidal behaviour and depression: a systematic review and meta-analysis // Psychol. Med. 2012. Vol. 42, N 8. P. 1567–1580.
10. Wasserman D., Cheng Q., Jiang G. Global suicide rates among young people aged 15–17, 19 // J. World Psychiatry. 2005. Vol. 4, N 2. P. 114–120.

АНАЛИЗ СУИЦИДАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Е.О. Бойко, Ю.Ш. Васянина, Ю.А. Мыльникова, С.С. Брижак

Были проанализированы случаи суицидального поведения детско-юношеского населения Краснодарского края за 2016–2017 годы. Выявлена тенденция к снижению числа незавершенных суицидальных попыток и количества смертей от суицидов среди детей и подростков края, что говорит об эффективности проводимой психиатрическими

службами территорий профилактической работы, психообразовательных и просветительских бесед с родителями и законными представителями.

Ключевые слова: суицидальная активность, завершённый суицид, дети, подростки.

ANALYSIS OF SUICIDAL ACTIVITIES IN CHILD AND ADOLESCENT POPULATION OF THE KRASNODAR REGION

E.O. Boyko, Yu. Sh. Vasyanina, Yu.A. Mylnikova, S.S. Brizhak

The authors analyse cases of suicidal behaviour in child and adolescent population of the Krasnodar Region in 2016–2017. Analysis shows a tendency to decrease in both suicide attempts rate and the number of deaths caused by suicide in the population studied. According to authors,

this result is associated with effective preventive work of the psychiatric service including psychoeducation and information meetings with parents and children's legal representatives.

Key words: suicidal activities, completed suicide, children, adolescents

Бойко Елена Олеговна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: boyko_nrca@pochta.ru

Васянина Юлия Шахиевна – врач-психиатр диспансерного отделения ГБУЗ «СКПБ №1» Минздрава России; e-mail: inbox@skpb.ru

Мыльникова Юлия Андреевна – ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: m_julia@mail.ru

Брижак Сусанна Сергеевна – заведующая отделением №17 ГБУЗ «СКПБ №1» Минздрава России; e-mail: skpb17@mail.ru

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ: ДАННЫЕ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ*

**А.В. Трусова^{1,6}, С.В. Гречаный², В.В. Поздняк², А.Б. Ильичев²,
Ю.В. Хуторянская², А.Ю. Егоров^{3,1,4}, А.О. Кибитов⁵**

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет

*²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава РФ*

*³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург*

*⁴Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова*

*⁵Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и
наркологии им. В.П. Сербского Минздрава РФ*

*⁶Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава РФ*

В последнее время Интернет стал неотъемлемой частью жизни большинства людей. Он проникает во все сферы деятельности человека – работу, развитие, общение, отдых. Доступ к Интернету фактически из любой точки более не представляет проблемы в крупных городах и значительно расширился в регионах. Мировая статистика по использованию интернета в мае 2019 года показывает 4 384 миллиарда пользователей, что составляет 56,8 % от всего населения Земли. С конца 2017 года количество пользователей Интернета увеличилось на 427 миллионов человек [21].

Расстройства, связанные с Интернетом, также становятся интенсивно растущей проблемой для общественного здравоохранения во всем мире, и для России в том числе. Интернет-зависимость (ИЗ) описывается как чрезмерное недостаточно контролируемое поведение, связанное с использованием Интернета, вызывающее пагубные последствия и приводящее к снижению качества социального и личностного функционирования, а также нарушениям психического и физического здоровья [3, 7, 9].

Актуальность изучения формирования и протекания Интернет-зависимости определяется как

широкой распространенностью и доступностью Интернет-устройств, так и тем, что наиболее уязвимыми и при этом активными пользователями Интернета являются подростки и молодые люди.

За последние 20 лет накоплены некоторые результаты изучения психологических особенностей лиц, склонных к ИЗ и ставших зависимыми от Интернета. К психопатологическим предикторам ИЗ относят депрессию и социальную тревогу (проявления тревожности при межличностном взаимодействии) [16, 17, 25, 26, 35, 36].

Важное внимание уделяется признакам нарушений эмоциональной регуляции и расстройствам контроля побуждений (impulse control disorder), как общим факторам риска формирования аддикций [18, 20, 34].

Внутриличностные факторы риска формирования ИЗ в целом признаются исследователями более значимыми, чем социальные и межличностные – наиболее сильная ассоциация с ИЗ обнаружена в отношении проблем с самоидентификацией и тенденцией к эскапизму; неадекватных стратегий эмоциональной регуляции и самоконтроля, при этом связь со способностью к социальным контактам и их качеством, отношениями с родителями и семейным функционированием в целом оказалась мала [23].

Данные ряда исследований указывают на взаимосвязь между риском развития ИЗ и агрессивностью

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-22079.

[22, 28], в том числе, что высокий уровень агрессии ухудшает прогноз ИЗ [27].

Актуальные исследования уделяют большое внимание изучению опыта переживания психотравмирующих ситуаций в детстве как фактора развития аффективных и аддиктивных нарушений во взрослом возрасте [29, 30].

Современные отечественные исследования обнаруживают взаимосвязь проблемного использования интернета с психопатологической симптоматикой и полом пользователей, когда девушки более склонны к предпочтению онлайн-коммуникации и характеризуются большей компульсивностью и когнитивной поглощенностью жизнью в сети по сравнению с юношами, но менее склонны использовать сеть как стратегию регуляции настроения [1]. Есть данные о наличии дефицита в навыках регуляции эмоций, а также повышенной негативной эмоциональности у пользователей с проблемным использованием социальных сетей [13]. У российских подростков с ИЗ, как и у зависимых от ПАВ подростков, были выявлены высокий уровень поиска новых ощущений, повышенная импульсивность, тревожность и агрессивность [7]. Также для подростков с ИЗ характерны бессонница, раздражительность, невнимательность, повышенная утомляемость; они начинают хуже распознавать реальные человеческие эмоции [14]. Показаны высокие риски зависимости от ПАВ и социальной дезадаптации для подростков с ИЗ, а также характерная для них заниженная самооценка, фрустрированная потребность в общении, проблемы в самопринятии и формировании адекватного самоотношения [3]. Исследование возможных нейropsychологических коррелятов показало, что у подростков с ИЗ отмечаются более высокие показатели нарушений пространственного праксиса, слухомоторных координаций, опосредованного запоминания, контроля и регуляции деятельности, внимания [8].

К сожалению, в России на данный момент наблюдается существенная нехватка эмпирических данных, характеризующих факторы риска формирования ИЗ, которые были бы получены на российской выборке не методами удаленного заполнения форм и опросников, без очного контакта с респондентом, а более валидными методами, включающими скрининг на определенные психопатологические проявления.

Данный междисциплинарный исследовательский проект посвящен выявлению системы маркеров высокого риска развития интернет-зависимости – предикторов развития заболевания. Проект сочетает в себе как анализ генетических данных, так и данных психологического исследования с использованием квантифицируемых показателей для количественного анализа. В ходе выполнения проекта планируется набрать три когорты испытуемых – группа здорового контроля, индивидуумы с интернет-зависимостью, пациенты с алкогольной зависимостью.

В настоящей статье приведены результаты стартового (пилотного) этапа анализа индивидуально-психологических характеристик, ассоциированных с риском развития Интернет-зависимости, в выборке здоровых респондентов.

Процедура и методы исследования

Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом на базе НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, участники исследования давали свое информированное добровольное согласие на включение в исследование. При включении в исследование все участники проходили очное скрининговое обследование с помощью краткого международного нейропсихиатрического опросника MINI на соответствие критериям включения/невключения в выборку здоровых респондентов.

Для оценки проявлений интернет-зависимости использовалась шкала интернет-зависимости Чена (Chen Internet Addiction Scale – CIAS) в адаптации В.Л.Малыгина и соавт. [9]. Шкала CIAS включает в себя 5 субшкал: 1) шкала компульсивных симптомов; 2) шкала симптомов отмены; 3) шкала толерантности; 4) шкала внутриличностных проблем и проблем, связанных со здоровьем; 5) шкала управления временем. Помимо общего показателя шкалы CIAS и показателей этих субшкал, подсчитываются вспомогательные интегральные показатели, отражающие ключевые симптомы интернет-зависимости и ее негативные последствия.

Для оценки паттерна и уровня потребления алкоголя был использован опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [15].

Также использовались:

- Для оценки выраженности аффективных нарушений – госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory; BDI) в адаптации А.В.Андрющенко и соавт.

- Для оценки влияния психотравмирующих событий детства – международный опросник неблагоприятного детского опыта (Adverse Childhood Experiences International Questionnaire, ACE-IQ) в переводе Е.А.Катан и соавт., а также опросник детской травмы (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) [33]. Оба опросника (ACE-IQ и CTQ) измеряют 5 видов плохого обращения в детстве: эмоциональное, физическое и сексуальное насилие, а также эмоциональное и физическое пренебрежение.

- Для оценки личностных характеристик – опросник темперамента и характера Клонинджера (Temperament And Character Inventory – TCI), вариант со 125 вопросами (TCI-125) в адаптации С.Н.Ениколопова [5], а также краткая версия пятифакторного опросника личности TIPI Гослинга и соавт., в адаптации А.С.Сергевой (TIPI-RU) [12].

- Для оценки импульсивности – шкала Баррета (Barratt Impulsiveness Scale – BIS-11) в русскоязычной

адаптации С.Н.Ениколопова [6], но при анализе отдельных факторов использовалась факторная структура в версии J.H.Patton и соавт. [31].

- Оценка общей позитивной и негативной эмоциональности как фактора поведенческой активации – методика PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) в русскоязычной адаптации Е.Н.Осина [10].

- Оценка факторов мотивации социального взаимодействия – шкала социальной тревожности Либовица (LSAS) и краткая версия шкалы страха негативной оценки (BFNES-R) в адаптации И.В.Григорьевой и С.Н.Ениколопова [2].

- Оценка факторов эмоциональной саморегуляции – опросник эмоциональной регуляции Gross и John (Emotion Regulation Questionnaire – ERQ) в переводе и адаптации А.А.Панкратовой и Д.С.Корниенко [11].

- Оценка уровня агрессивности – опросник Басса-Перри (The Buss-Perry Aggression Questionnaire – BPAQ) в адаптации С.Н.Ениколопова и Н.П.Цибельского [4].

Математико-статистический анализ данных проводился на языке программирования R v3.6.1 [32]. Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого – n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывались средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), дискретные переменные и упорядоченные данные – медианой, 1–3 квартилями ($Md[Q1;Q3]$). Межгрупповое сравнение шкальных оценок осуществлялось при помощи двустороннего двухвыборочного критерия Манна-Уитни (U-статистика). Интенсивность ассоциации между переменными оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена. Связь между категориальными переменными изучалась критерием хи-квадрат.

Поиск переменных-кандидатов для прогнозирования значения зависимой переменной осуществлялся при помощи *random forest* (5 000 перевыборок, вероятность ошибки первого рода (p) 0,005) [24]. После отбора наиболее важных показателей, строились логистические регрессии с упорядоченным выбором, которые различались связующей функцией (link) и способом разбиения зависимой переменной (threshold). В последующем производился отбор наиболее информативных переменных на основе информационного критерия Акаике (AIC) и критерия Шварца (BIC) [19]. Нулевые гипотезы отклонялись при $p < 0,05$.

Характеристика выборки

На стартовом этапе в исследование были включены 63 здоровых участника-пользователя Интернета – 26 мужчин (41,3%) и 37 женщины (58,7%). Средний возраст участников исследования составил $23,9 \pm 2,3$ года ($M \pm \sigma$).

Разделение по итоговому баллу шкалы CIAS позволило разбить выборку на две подгруппы – с минимальным уровнем риска интернет-зависимости

и умеренным уровнем риска интернет-зависимости. Специальной математической процедуры расчета cut-off критерия не проводилось, основанием разделения внутри общей группы респондентов являлись показатели нормативных интервалов шкалы CIAS авторов русскоязычной адаптации [9]: диапазон 27–42 балла – отсутствие интернет-зависимого поведения; 43–64 балла – склонность к возникновению интернет-зависимого поведения/доаддиктивный этап; 65 баллов и выше – наличие интернет-зависимого поведения.

Первую группу составили 33 участника (22 жен. – 66,7% и 11 муж. – 33,3%), вторую группу – 30 участников (15 жен. – 50% и 15 муж. – 50% соответственно). Выделенные подгруппы не различались по возрасту и уровню употребления алкоголя (таблица).

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице, данные здоровых участников с разным уровнем риска интернет-зависимости различались по ряду параметров.

При отсутствии различий в уровне депрессивных проявлений были обнаружены выраженные различия в уровне тревоги – выше для участников с умеренным риском ИЗ ($p < 0,001$), а также уровне общей позитивной аффективности (как состояния приятной вовлеченности, высокой энергичности и концентрации) – выше в группе минимального риска ИЗ ($p = 0,017$).

У участников с умеренным риском ИЗ выше общий показатель импульсивности ($p = 0,013$) и показатель импульсивности планирования ($p = 0,011$).

В сфере мотивации социального взаимодействия участники с минимальным риском ИЗ имеют более низкий уровень страха негативной оценки ($p = 0,002$), более низкую общую агрессивность ($p = 0,038$) и меньшую выраженность ее отдельных проявлений – гнева ($p = 0,030$) и враждебности ($p = 0,034$). Выраженные различия были обнаружены фактически по всем параметрам социальной тревожности – у респондентов с умеренным риском ИЗ выше общий уровень ($p = 0,006$), общая выраженность страха в ситуациях социального взаимодействия ($p = 0,014$) и стремления избежать таких ситуаций ($p = 0,002$).

В сфере личностных черт участники с минимальным риском ИЗ в сравнении с участниками с умеренным риском ИЗ характеризуются более высокой добросовестностью/сознательностью ($p = 0,005$) и эмоциональной стабильностью ($p = 0,033$), они в меньшей степени склонны к избеганию опасности и социальной фрустрации ($p = 0,009$), имеют интернальный локус контроля и более высокий уровень личностной ответственности ($p = 0,005$), а также менее склонны к экзальтации и нерациональному мышлению ($p = 0,046$).

В сфере детского психотравмирующего опыта различия были обнаружены только по параметру

Сравнение индивидуально-психологических характеристик участников с различным уровнем риска ИЗ

Показатель	Минимальный риск ИЗ (N=33)	Умеренный риск ИЗ (N=30)	Статистика различий
Шкала CIAS – Компulsive симптомы	6,0[5,0;7,0]	10,0[9,0;11,8]	U=73,5, p<0,001***
Шкала CIAS – Симптомы отмены	7,0[6,0;8,0]	12,0[10,0;13,0]	U=87,5, p<0,001***
Шкала CIAS – Толерантность	6,0[5,0;7,0]	9,0[7,2;9,0]	U=111,5, p<0,001***
Шкала CIAS – Внутрличностные проблемы и проблемы со здоровьем	8,0[7,0;9,0]	12,0[10,0;13,8]	U=115,5, p<0,001***
Шкала CIAS – Управление временем	6,0[6,0;7,0]	8,5[7,0;10,0]	U=207,5, p<0,001***
Шкала CIAS – Ключевые симптомы ИЗ	20,0[17,0;22,0]	29,0[27,2;32,0]	U=2,0, p<0,001***
Шкала CIAS – Негативные последствия ИЗ	15,0[13,0;16,0]	20,5[18,0;23,0]	U=115,5, p<0,001***
Шкала CIAS – Общий балл	36,0[30,0;38,0]	49,5[46,0;55,0]	U=0,0, p<0,001***
Опросник AUDIT, общий балл	3,0[1,0;6,0]	2,5[1,0;6,8]	U=505,5, p=0,889
Шкала HADS – Тревога	4,0[3,0;6,0]	6,0[5,0;9,5]	U=234,0, p<0,001***
Шкала HADS – Депрессия	3,0[1,0;4,0]	4,0[2,0;4,8]	U=375,0, p=0,096
Опросник депрессии Бека – Общий показатель	4,0[2,0;8,0]	7,0[3,0;14,0]	U=392,0, p=0,157
Шкала PANAS – Общая позитивная аффективность	38,0[33,0;40,0]	33,0[28,2;36,0]	U=668,0, p=0,017*
Шкала PANAS – Общая негативная аффективность	16,0[14,0;23,0]	21,0[18,2;30,0]	U=354,5, p=0,054
Шкала BFNES – Общий показатель	24,0[18,0;30,0]	32,5[26,0;41,5]	U=273,0, p=0,002**
Шкала BIS – Общий показатель	58,0[52,0;64,0]	64,5[59,2;67,8]	U=315,0, p=0,013*
Шкала BIS – Импульсивность внимания	14,0[13,0;18,0]	16,0[14,2;18,0]	U=383,5, p=0,124
Шкала BIS – Двигательная импульсивность	21,0[19,0;22,0]	21,0[20,0;24,8]	U=385,0, p=0,129
Шкала BIS – Импульсивность планирования	22,0[19,0;25,0]	24,0[22,0;27,8]	U=311,0, p=0,011*
Шкала BPAQ – Физическая агрессия	42,0[26,0;55,0]	45,0[20,2;64,5]	U=483,5, p=0,880
Шкала BPAQ – Гнев	18,0[16,0;22,0]	22,0[19,0;25,0]	U=337,0, p=0,030*
Шкала BPAQ – Враждебность	16,0[11,0;21,0]	18,5[15,0;24,8]	U=340,5, p=0,034*
Шкала BPAQ – Общий показатель агрессивности	52,0[44,0;60,0]	57,5[49,2;75,8]	U=344,0, p=0,038*
Шкала LSAS – Общий показатель	27,0[20,0;34,0]	47,0[27,0;67,2]	U=293,5, p=0,006**
Шкала LSAS – Общий показатель страха	14,0[7,0;19,0]	25,0[11,0;32,8]	U=317,0, p=0,014*
Шкала LSAS – Общий показатель избегания	13,0[6,0;21,0]	23,0[18,0;35,0]	U=267,0, p=0,002**
Шкала LSAS – Страх межличностных контактов	7,0[2,0;10,0]	13,0[6,2;17,8]	U=302,0, p=0,008**
Шкала LSAS – Страх формального взаимодействия	7,0[4,0;10,0]	12,0[6,2;14,0]	U=341,5, p=0,035*
Шкала LSAS – Страх действий в публичных местах	0,0[0,0;2,0]	1,0[0,0;3,0]	U=382,5, p=0,106
Шкала LSAS – Избегание межличностных контактов	6,0[3,0;11,0]	14,0[7,2;18,0]	U=253,0, p<0,001***
Шкала LSAS – Избегание формал. взаимодействия	2,0[1,0;5,0]	4,5[3,0;6,0]	U=349,5, p=0,044*
Шкала LSAS – Избегание действий в публ. местах	1,0[0,0;3,0]	3,0[1,0;4,0]	U=362,0, p=0,063
Шкала ERQ – Когнитивная переоценка	29,0[26,0;33,0]	27,0[19,5;30,8]	U=617,0, p=0,094
Шкала ERQ – Подавление экспрессии	16,0[13,0;20,0]	15,0[12,2;18,0]	U=541,0, p=0,530
Опросник TIPI – Экстраверсия	5,1[4,0;6,0]	5,5[3,6;6,0]	U=530,0, p=0,633
Опросник TIPI – Дружелюбие	4,5[3,5;5,5]	4,5[4,1;5,4]	U=429,0, p=0,363
Опросник TIPI – Добросовестность (Сознательность)	6,0[5,5;7,0]	5,5[4,5;6,0]	U=697,0, p=0,005**
Опросник TIPI – Эмоциональная стабильность	5,0[4,5;5,5]	4,5[3,1;5,0]	U=648,5, p=0,033*
Опросник TIPI – Открытость опыту	5,0[4,0;6,0]	5,2[4,5;6,0]	U=496,5, p=0,989
Опросник TCI – Поиск новизны	9,0[7,0;11,0]	11,0[6,2;12,0]	U=395,5, p=0,170
Опросник TCI – Избегание опасности	7,0[4,0;10,0]	10,5[7,0;15,0]	U=306,5, p=0,009**
Опросник TCI – Зависимость от вознаграждения	8,0[6,0;10,0]	9,0[6,2;11,0]	U=411,0, p=0,248
Опросник TCI – Настоячивость	3,0[2,0;4,0]	2,0[1,0;3,0]	U=593,5, p=0,166
Опросник TCI – Самонаправленность	18,0[15,0;21,0]	15,0[11,0;17,0]	U=699,0, p=0,005**
Опросник TCI – Сотрудничество	20,0[18,0;23,0]	18,0[15,2;20,8]	U=629,0, p=0,065
Опросник TCI – Трансцендентность Я	3,0[2,0;5,0]	4,5[3,0;6,0]	U=351,5, p=0,046*
Опросник ACE-IQ – Взаимоотношения с родителями	6,0[5,0;8,0]	7,0[5,2;8,0]	U=405,0, p=0,211
Опросник ACE-IQ – Проблемы семейного окружения	10,0[8,0;11,0]	11,0[9,0;12,0]	U=398,5, p=0,180
Опросник ACE-IQ – Злоупотребления дет. возраста	8,0[7,0;9,0]	9,0[8,0;10,8]	U=404,5, p=0,205
Опросник ACE-IQ – Насилие	5,0[4,0;7,0]	6,0[5,0;8,0]	U=408,5, p=0,231
Опросник ACE-IQ – Физическое насилие	2,0[2,0;2,0]	2,0[2,0;3,0]	U=419,5, p=0,194
Опросник ACE-IQ – Эмоциональное насилие	3,0[2,0;4,0]	3,0[2,2;4,0]	U=450,0, p=0,526
Опросник ACE-IQ – Сексуальное насилие	3,0[3,0;3,0]	3,0[3,0;3,0]	U=412,5, p=0,016
Опросник ACE-IQ – Употребление ПАВ родителями	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	U=510,0, p=0,809
Опросник ACE-IQ – Кримин. поведение родителей	1,0[1,0;1,0]	1,0[1,0;1,0]	U=510,0, p=0,357
Опросник ACE-IQ – Псих.расстройства родителей	1,0[1,0;1,0]	1,0[1,0;1,0]	U=523,5, p=0,362
Опросник ACE-IQ – Домашнее насилие	3,0[3,0;5,0]	4,5[3,0;6,0]	U=378,5, p=0,094
Опросник ACE-IQ – Развод/разлука родителей	2,0[2,0;3,0]	2,0[2,0;3,0]	U=442,0, p=0,406
Опросник ACE-IQ – Эмоциональное пренебрежение	4,0[3,0;5,0]	4,0[3,0;6,0]	U=431,0, p=0,373
Опросник ACE-IQ – Физическое пренебрежение	2,0[2,0;2,0]	2,0[2,0;3,8]	U=430,0, p=0,264
Опросник ACE-IQ – Буллинг	2,0[1,0;3,0]	2,5[1,0;3,0]	U=352,5, p=0,039*
Опросник ACE-IQ – Коллективное насилие	4,0[3,0;5,0]	4,0[3,0;5,0]	U=466,5, p=0,694
Опросник CTQ – Эмоциональное насилие	6,0[5,0;8,0]	7,0[5,2;8,8]	U=417,0, p=0,273
Опросник CTQ – Физическое насилие	5,0[5,0;6,0]	5,0[5,0;6,8]	U=450,0, p=0,471
Опросник CTQ – Сексуальное насилие	5,0[5,0;5,0]	5,0[5,0;5,0]	U=478,5, p=0,309
Опросник CTQ – Эмоциональное пренебрежение	6,0[5,0;9,0]	8,0[5,0;10,8]	U=424,0, p=0,322
Опросник CTQ – Физическое пренебрежение	5,0[5,0;6,0]	6,0[5,0;7,0]	U=376,5, p=0,079
Опросник CTQ – Минимизация/отрицание	12,0[10,0;14,0]	12,0[9,0;14,0]	U=553,0, p=0,424
Опросник CTQ – Общий балл	29,0[26,0;33,0]	31,5[29,0;36,5]	U=372,0, p=0,091

буллинг – участники с умеренным риском ИЗ несколько чаще сообщали о преследовании и/или издевательствах со стороны сверстников ($p=0,039$).

Проведенный корреляционный анализ показал значимые корреляции тех параметров, по которым были обнаружены межгрупповые различия, с общим показателем шкалы CIAS.

На основании полученных данных, для оценки влияния индивидуально-психологических характеристик на риск формирования ИЗ применялся метод логистической регрессии. Для построения модели были исключены итоговые шкальные оценки и отдельные показатели шкалы CIAS. Дальнейшая оценка важности предсказания итогового балла CIAS проводилась по всем недублирующимся переменным. Все принятые предикторы входили в полную модель и сравнивались с моделью без предикторов. В ходе перебора всех возможных связующих функций и подходов к метрике зависимой переменной наиболее оптимальной (BIC и AIC минимальны) была признана модель с нормальным распределением латентной переменной, в которой баллы находятся примерно на равном расстоянии. Так как в полную модель входят и незначимые предикторы, для ее сокращения и повышения значимости предсказания пошагово добивались минимального значения AIC и BIC. Таким образом, в итоговую модель вошли только следующие показатели: шкала HADS – Тревога 0,09(0,05) [$p=0,041$], шкала BIS – Импульсивность планирования 0,06(0,03) [$p=0,065$], опросник TIPI – Добросовестность (Сознательность) 0,29(0,12) [$p=0,014$], шкала LSAS – Избегание межличностных контактов 0,04(0,02) [$p=0,032$].

Обсуждение результатов

Анализ данных пилотного исследования позволил определить модель влияния индивидуально-психологических характеристик на риск развития ИЗ в группе здоровых респондентов.

Частично подтвердились данные других исследований о том, что социальная тревожность как обобщающий различные проявления тревожности «зонтичный» феномен является значимым предиктором ИЗ [16, 17, 25, 26, 36] – в изученной группе здоровых респондентов стремление к избеганию межличностных контактов оказывает значимое влияние на риск формирования ИЗ.

Импульсивность, как многофакторный конструкт, раскрывающийся в эмоциональной, поведенческой и когнитивной сферах, также широко признается как важный предиктор формирования аддиктивного поведения [18, 20, 34]. Для здоровых участников нашего исследования значимой с точки зрения риска формирования ИЗ оказалась только импульсивность планирования, как склонность действовать под влиянием момента и ориентация на настоящее, при этом общий показатель импульсивности, двигательная

импульсивность и импульсивность внимания не имеют такого значения.

Из внутриличностных факторов риска формирования ИЗ была показана значимость добросовестности/сознательности. Низкая выраженность этой характеристики предполагает наличие проблем с целеполаганием, а высокая – организованность, ответственность, самодисциплину, предусмотрительность и рассудительность. Психологическое содержание низких уровней этой черты близко к представлениям о дефиците самоконтроля как фактора риска формирования ИЗ [23]. Несмотря на то, что показатели проявлений агрессивности различались в группах в зависимости от уровня риска ИЗ, влияние агрессивности, показанное в ряде других исследований на подростках [3, 22, 27, 28], в группе молодых взрослых, изученной нами, не было подтверждено.

Данные о дефиците в навыках регуляции эмоций и повышенной негативной эмоциональности [13, 23, 25] не подтвердились в изучаемой выборке.

Интересно, что не было получено различий в проявлениях депрессии и негативной аффективности, при подтвержденных различиях между группами с разным риском ИЗ в позитивной аффективности. Значимое влияние на риск формирования ИЗ в группе здоровых респондентов показал только уровень тревоги.

В представленном пилотном исследовании не подтвердилось влияние ряда параметров, традиционно признающихся как факторы высокого риска развития ИЗ, что, по нашему мнению, может определяться критериями отбора в группу психически здоровых респондентов. Выраженность депрессивных проявлений, дезадаптивные стратегии эмоциональной регуляции, страх негативной оценки, разнообразные факторы социальной тревожности и агрессивности могут отражать психопатологические проявления донозологического уровня, оценка которых обычно не предусмотрена в исследованиях на выборках условно здоровых лиц.

В целом, данные здоровых респондентов в сопоставлении с данными лиц с ИЗ и алкоголизмом могут быть полезны в разграничении собственно предикторов ИЗ, индивидуально-психологических последствий ее развития и общих факторов риска формирования аддиктивных нарушений.

Ограничения исследования

Основное ограничение представленных данных пилотного исследования связано с относительно малым размером изученной выборки. С целью верификации полученных данных и расширения параметров для анализа предикативной модели риска ИЗ осуществляется набор как дополнительных групп испытуемых (лиц со сформированной ИЗ и лиц с алкогольной зависимостью), так и расширение группы здорового контроля.

Заключение

В результате пилотного исследования удалось выявить ряд важных психологических характеристик – вероятных предикторов риска развития ИЗ среди здоровых индивидуумов, не имеющих клинических форм ИЗ. В ходе продолжающегося исследования планируется дальнейший анализ, дифференциация и уточнение психологических маркеров

риска ИЗ. В случае достаточной прогностической мощности и успешной валидации полученной модели, будет предложено их использование для практического применения в качестве инструментов оценки риска формирования клинических и доклинических форм ИЗ в целях профилактики и ранней диагностики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова А.А., Холмогорова А.Б. Общая шкала проблемного использования интернета: апробация и валидизация в российской выборке третьей версии опросника // Консультативная психология и психотерапия. 2018. Т. 26. № 3. С. 56–79.
2. Григорьева И.В., Ениколопов С.Н. Апробация опросников «Шкала социальной тревожности Либовиц» и «Шкала страха негативной оценки (краткая версия)» // Национальный психологический журнал. 2016. № 1. С. 31–44.
3. Егоров А.Ю., Кузнецова Н.А., Петрова Е.А. Особенности личности подростков с Интернет-зависимостью // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2005. Т. 5. № 2. С. 20–27.
4. Ениколопов С.Н., Цибульский Н.П. Психометрический анализ русскоязычной версии Опросника диагностики агрессии А.Басса и М.Перри // Психологический журнал. 2007. № 1. С. 115–124.
5. Ениколопов С.Н., Ефремов А.Г. Апробация биосоциальной методики Клонингера «Структура характера и темперамента» // Материалы 1 международной конференции, посвященной памяти Б.В. Зейгарник. М., 2001. С. 104–105.
6. Ениколопов С.Н., Медведева Т.И. Апробация русскоязычной версии методики «Шкала импульсивности Барратта» (BIS-11) [Электронный ресурс] // Психология и право. 2015. Том 5. № 3. С. 75–89.
7. Малыгин В.Л., Искандирова А.Б., Смирнова Е.А., Хомерики Н.С., Елшанский С.П. Патологический гемблинг, Интернет-зависимость: особенности клиники и нозологической принадлежности. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2010. № 1. URL: <http://medpsy.ru>.
8. Малыгин В.Л., Меркурьева Ю.А. Нейропсихологический профиль подростков с интернет-зависимым поведением // Консультативная психология и психотерапия. 2015. Т. 23. № 4. С. 130–137.
9. Малыгин В.Л., Фекисов К.А., Искандирова А.С., Антоненко А.А., Смирнова Е.А., Хомерики Н.С. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики. Учебное пособие. М.: МГМСУ, 2011. 32 с.
10. Осин Е.Н. Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русскоязычного аналога методики PANAS // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2012. Т. 9. № 4. С. 91–110.
11. Панкратова А.А., Корниенко Д.С. Русскоязычная адаптация опросника ERQ (Emotion Regulation Questionnaire) Дж. Гросса // Вопросы психологии. 2017. № 5. С. 139–149.
12. Сергеева А.С., Кириллов Б.А., Джумагулова А.Ф. Перевод и адаптация краткого пятифакторного опросника личности (TIPI-RU): оценка конвергентной валидности, внутренней согласованности и тест-ретестовой надежности // Экспериментальная психология. 2016. Т. 9. № 3. С. 138–154.
13. Сирота Н.А., Московченко Д.В., Ялтонский В.М., Ялтонская А.В. Разработка русскоязычной версии опросника проблемного использования социальных сетей // Консультативная психология и психотерапия. 2018. Т. 26. № 3. С. 33–55.
14. Солдатова Г.В., Зотова Е.Ю., Чекалина А.И., Гостимская О.С. Пойманные одной сетью: социально-психологическое исследование представлений детей и взрослых об интернете / Под ред. Г.В. Солдатовой. М., 2011. 176 с.
15. Babor T.F. et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care, AUDIT, Second edition. 2001.
16. Caplan S.E. Problematic Internet use and psychosocial well-being: development of a theory-based cognitive-behavioral measurement instrument // Comp. Hum. Behav. 2002. Vol. 18, N 5. P. 553–575.
17. Cerniglia L., Zoratto F., Cimino S., Laviola, G., Ammaniti, M., Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. Vol. 76. P. 174–184.
18. Gámez-Guadix M., Calvete E., Orue I., Las Hayas C. Problematic Internet use and problematic alcohol use from the cognitive-behavioral model: a longitudinal study among adolescents // Addict Behav. 2015. P. 109–114.
19. Harrell F.E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis: Springer series in statistics. Regression modeling strategies. NY: Springer, 2015. 582 p.
20. Holmes J.M., Kearns B., Timko C.A. Craving Facebook? Behavioral addiction to online social networking and its association with emotion regulation deficits // Addiction. 2014. Vol. 109. P. 2079–2088. Internet Usage Statistics: [Electronic resource] // Internet World Stats. URL: <https://www.internetworldstats.com/stats.htm> (date: 18.06.2019).
21. Kim E., Yim H.W., Jeong H., Jo S.J., Lee H.K., Son H.J., Han H.H. The association between aggression and risk of Internet gaming disorder in Korean adolescents: the mediation effect of father-adolescent communication style // Epidemiol. Health. 2018. 40. e2018039.
22. Koo H.J., Kwon J.H. Risk and protective factors of internet addiction: a meta-analysis of empirical studies in Korea // Yonsei. Med J. 2014. Vol. 55. P. 1691–1711.
23. Kursa M.B. et al. Feature Selection with the Boruta Package // J. Stat. Software. 2010. Vol. 36. N 11. P. 1–13.
24. Lai C.M., Mak K.K., Watanabe H., Jeong J., Kim D., Bahar N., Ramos M., Chen S.H., Cheng C. The mediating role of Internet addiction in depression, social anxiety, and psychosocial well-being among adolescents in six Asian countries: a structural equation modelling approach // Public Health. 2015. Vol. 129. P. 1224–1236.
25. Lam L.T. Risk factors of Internet addiction and the health effect of internet addiction on adolescents: a systematic review of longitudinal and prospective studies // Curr. Psychiatry Rep. 2014. Vol. 16. P. 508.
26. Lee S.Y., Lee H.K., Bang S.Y., Jeong H., Yim H.W., Kweon Y.S. Aggression and Harm-Avoidant Trait Impede Recovery From Internet Gaming Disorder // Front Psychiatry. 2018. Vol. 26. P. 263.
27. Lim J.A., Gwak A.R., Park S.M., Kwon J.G., Lee J.Y., Jung H.Y., Sohn B.K., Kim J.W., Kim D.J., Choi J.S. Are adolescents with internet addiction prone to aggressive behavior? The mediating effect of clinical comorbidities on the predictability of aggression in adolescents with internet addiction // Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw. 2015. Vol. 18. P. 260–267.
28. Lotzin A., Haupt L., von Schönfels J., Wingenfeld K., Schäfer I. Profiles of Childhood Trauma in Patients with Alcohol Dependence and Their Associations with Addiction-Related Problems // Alcohol Clin. Exp. Res. 2016. Vol. 40. P. 543–552.
29. Mandelli L., Petrelli C., Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression // Eur. Psychiatry. 2015. Vol. 30. P. 665–680.
30. Patton J.H., Stanford M.S., Barratt E.S. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale // J. Clin. Psychol. 1995. Vol. 51. P. 768–774.
31. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. URL <https://www.R-project.org/>.
32. Spinhoven P., Penninx B.W., Hickendorff M., van Hemert A.M., Bernstein D.P., Elzinga B.M. Childhood Trauma Questionnaire: Factor Structure, Measurement Invariance, and Validity Across Emotional Disorders // Psychol. Assess. 2014. Vol. 26. N. 3. P. 717–729.
33. Treuer T., Fábán Z., Füredi J. Internet addiction associated with features of impulse control disorder: is it a real psychiatric disorder? // J. Affect. Dis. 2001. Vol. 66. N 2–3. P. 283.
34. Wegmann E., Stodt B., Brand M. Addictive use of social networking sites can be explained by the interaction of Internet use expectancies, Internet literacy, and psychopathological symptoms // J. Behav. Addict. 2015. Vol. 4. P. 155–162.
35. 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. P. 4–9.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ: ДАННЫЕ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

А.В. Трусова, С.В. Гречаный, В.В. Поздняк, А.Б. Ильичев,
Ю.В. Хуторянская, А.Ю. Егоров, А.О. Кибитов

В статье представлены данные стартового (пилотного) этапа междисциплинарного исследовательского проекта исследования индивидуально-психологических характеристик, ассоциированных с риском развития Интернет-зависимости в выборке здоровых респондентов молодого возраста. Для выявления маркеров высокого риска развития Интернет-зависимости проводилась Оценка психического здоровья с помощью опросника MINI, проявления Интернет-зависимости оценивались по шкале Чена (CIAS). Дополнительно оценивались характеристики эмоциональной и личностной сферы, импульсивность и влияние детского психотравмирующего опыта. Полученная итоговая

модель риска развития Интернет-зависимости включает параметры высокого уровня тревоги (HADS), высокой импульсивности планирования (BIS), низкой добросовестности/сознательности (TIPI), а также избегание межличностных контактов (LSAS). В ходе продолжающегося исследования планируется дальнейший анализ, дифференциация и уточнение психологических маркеров риска интернет-зависимости в целях профилактики и ранней диагностики заболевания.

Ключевые слова: интернет-зависимость, нехимические аддикции, факторы риска, импульсивность, тревога, социальная тревожность, личностные черты, профилактика.

PSYCHOLOGICAL RISK FACTORS FOR INTERNET ADDICTION: FINDINGS OF A PILOT INVESTIGATION IN HEALTHY YOUNG ADULTS

A.V. Trusova, S.V. Grechany, V.V. Pozdnyak, A.B. Ilyichev,
Yu.V. Khutoryanskaya, A.Yu. Egorov, A.O. Kibitov

This article presents the findings of the preliminary (pilot) stage of an interdisciplinary research project aimed at investigation of individual psychological characteristics associated with risk of Internet addiction in a sample of young healthy adults. For detection of markers of high risk for Internet addiction, the researchers used the Mini-Mental Health Examination. Manifestations of Internet addiction were measured with the Chen Internet Addiction Scale (CIAS). Besides, the researchers evaluated emotional and personality characteristics of participants, their impulsivity and the effect of child trauma exposure.

The final risk model for Internet addiction includes the parameters of high anxiety score (HADS), high planning impulsiveness (BIS), prominent disorganized / careless measure (TIPI) and avoidance of social interaction (LSAS). Further research is planned in the direction of differentiation and specification of psychological risk markers for Internet addiction for the purposes of prevention and early detection of this disorder.

Key words: Internet addiction, behavioral addictions, risk factors, impulsiveness, anxiety, social anxiousness, personality traits, prevention

Трусова Анна Владимировна – кандидат психологических наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского Государственного Университета; научный сотрудник НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева; e-mail: anna.v.trusova@gmail.com

Гречаный Северин Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: svgrechany@mail.ru

Поздняк Вера Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: egodoe@yandex.ru

Ильичев Алексей Борисович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: alexbori@rambler.ru

Хуторянская Юлия Валерьевна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com

Егоров Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии им.И.М.Сеченова Российской академии наук; профессор кафедры психиатрии и наркологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; e-mail: draegorov@mail.ru

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

НОВЫЙ АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК ЛУАЗИДОН: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Б. Шмуклер

Москва

Несмотря на более чем 65-летнюю историю применения антипсихотиков, ни один из них в полной мере не удовлетворяет клиническим потребностям, что стимулирует разработку новых препаратов для лечения расстройств психотического спектра. Многочисленные исследования, в том числе выполненные в соответствии со строгими требованиями принципов доказательной медицины, демонстрируют определенные различия по эффективности, некоторым нюансам психотропной активности антипсихотиков и особенностям спектра побочных эффектов и осложнений проводимой терапии [13]. Однако необходимо отметить, что большинство исследований, касающихся изучения эффективности препаратов, направлено на оценку глобального действия психотропных средств и редко касаются различных аспектов их избирательного действия на отдельные проявления сложных симптомокомплексов или дименсий.

Имеются лишь отдельные публикации, затрагивающие вопросы дифференцированного назначения антипсихотиков (например, при преобладании параноидной симптоматики или симптомов дезорганизации) [5]. При этом очевидно, что спектр различий в клинической картине заболевания достаточно обширен. Так, в принятой недавно Американской психиатрической ассоциацией классификации психических расстройств DSM-5 [1] выделяют 8 дименсий, которые могут выявляться у больных шизофренией: бред, галлюцинации, дезорганизация речи, дезорганизованное поведение, негативная симптоматика, когнитивные нарушения, депрессия, мания (и структура каждой из них может различаться). Естественно задать вопрос: в какой степени новые психотропные средства (для традиционных нейролептиков этот аспект их психотропного действия разработан значительно лучше) оказывают влияния на каждую из этих дименсий, и в какой степени их влияние является гармоничным или, наоборот, в спектре психотропной активности преобладают отдельные компоненты? Изучение нового антипсихотика луразидона в опре-

деленной степени позволяет ответить на некоторые из этих вопросов.

Луразидон был одобрен Администрацией США по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (US Food and Drug Administration – FDA) в октябре 2010 года [10]. Исследования *in vitro* показали, что препарат является антагонистом с высоким аффинитетом к D₂, 5HT_{2A} и 5HT₇ рецепторам; обладает умеренным сродством к α_{2C} адренергическим рецепторам и слабым сродством к α_{2A} адренергическим рецепторам [8]. Кроме того, луразидон действует как частичный агонист 5HT_{1A} рецепторов (аффинитет от умеренного до высокого) при отсутствии заметного аффинитета к гистаминовым H₁ и мускариновым M₁ рецепторам.

Луразидон исследован в обширной программе клинических испытаний, включавшей исследования как краткосрочной, так и долгосрочной противорецидивной эффективности препарата при терапии шизофрении, а также продемонстрировавшей его эффективность для лечения пациентов с большими депрессивными эпизодами, обусловленными биполярным аффективным расстройством I типа как в качестве монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты. Эффективность луразидона для лечения острого рецидива шизофрении была показана в ходе пяти многоцентровых, плацебо-контролируемых, двойных слепых 6-недельных клинических исследований (КИ) в дозах от 40 до 160 мг один раз в день.

Так, в 6-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании 2-й фазы была изучена эффективность и безопасность луразидона (использовались две фиксированные дозы – 40 мг и 120 мг) при терапии больных с обострением шизофрении [25]. В 90,5% случаев включенные в исследование больные страдали параноидной шизофренией, в 8,1% случаев – недифференцированной (к критериям диагностики по DSM-IV [2] относится наличие симптомов шизофрении, которые, однако, не позволяют диагностировать ни один из других типов

заболевания) и только в 2-х наблюдениях (1,4%) был диагностирован дезорганизованный тип (преобладание в структуре расстройств дезорганизованной речи, дезорганизованного поведения, уплощенного или неадекватного аффекта). При этом тяжесть расстройств составляла $89,6 \pm 13,4$ балла по PANSS в группе больных, получавших лугазидон в дозе 120 мг в сутки; $92,8 \pm 16,1$ балла в группе пациентов, принимавших лугазидон 40 мг в сутки, и $93,3 \pm 16,4$ балла в группе плацебо, то есть соответствовала отчетливому обострению заболевания, что также подтверждалось оценкой по шкале общего клинического впечатления (тяжесть): $4,7 \pm 0,6$; $4,8 \pm 0,7$; $4,6 \pm 0,7$ баллов соответственно (4 балла – умеренно выраженное расстройство, 5 баллов – значительное расстройство). Следует также обратить внимание на индекс массы тела (ИМТ) участников исследования, который составлял соответственно $29,6 \pm 7,6$; $29,5 \pm 7,3$ и $29,4 \pm 5,6$; то есть был смещен в сторону избыточной массы тела.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые преимущества применения обеих изучаемых доз лугазидона по сравнению с плацебо («общая» оценка по BPRS, PANSS, редукция позитивной симптоматики по PANSS в сравнении с исходным уровнем, а также число респондеров, т.е. количество пациентов, показавших улучшение на двадцать и более процентов от исходного уровня). Пациенты, получавшие лугазидон в дозе 120 мг в сутки, статистически значимо превосходили плацебо по влиянию на негативную и общую психопатологическую симптоматику, оцененную по PANSS. Число респондеров составляло 51,0% из получавших лугазидон в дозе 40 мг в сутки и 44,7% из пациентов, принимавших 120 мг лугазидона в сутки (для группы плацебо – 18,4%; $p < 0,005$). Редукция симптоматики происходила преимущественно в первые 4 недели терапии, достаточно плавно и в последующие 2 недели лечения менялась мало.

Среди побочных эффектов терапии наиболее часто встречались тошнота (16,2%), седация (16,2%), акатизия (11,1%), головокружение (11,1%) и головная боль (11,1%). Большее количество пациентов, получавших лугазидон в дозе 120 мг в сутки, жаловались на тошноту и акатизию (22,4% и 14,3% соответственно) по сравнению с больными, принимавшими лугазидон в дозе 40 мг в сутки (10,0% и 8,0% соответственно). Большинство побочных эффектов имели легкую или умеренную тяжесть. Прибавка массы тела в процессе терапии лугазидоном практически не отличалась от плацебо (что особенно важно, учитывая исходно высокий ИМТ). Обращает на себя внимание снижение уровня холестерина во всех трех группах исследования (исходно данный показатель был несколько повышен, что возможно было связано с предшествующей терапией).

Уровень глюкозы крови у пациентов исследуемых групп либо не изменился, либо несколько снизился

(однако и здесь следует отметить несколько повышенные исходные показатели, особенно в группах лугазидона). Уровень пролактина немного увеличился (однако по-прежнему находился в пределах нормальных значений) для пациентов, принимавших лугазидон, и немного снизился в группе плацебо.

В другом краткосрочном (6 нед.) двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании [22] была изучена доза лугазидона 80 мг в сутки (180 пациентов были рандомизированы в две группы по 90 чел. – принимавших соответственно лугазидон или плацебо). Результаты в целом были аналогичными полученным в представленной выше работе. Лугазидон в дозе 80 мг в сутки оказался статистически значимо эффективнее плацебо (причем улучшение отмечалось по всем трем субшкалам PANSS – позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматике) при сходном профиле побочных эффектов.

Как отмечают авторы первой из цитируемых статей [25], определенным ограничением данного исследования является небольшая выборка участников (149 чел. в трех сравниваемых группах). Этот недостаток был исправлен в другом крупном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения препарата [23], которое проводилось с привлечением 48 медицинских центров (21 в США, 7 в России, 6 в Индии, 6 на Украине, 5 в Румынии, 2 в Малайзии и 1 во Франции). Всего было скринировано 705 пациентов, из которых 500 человек было рандомизировано в 4 группы для участия в 6-недельном исследовании (получавшие 40, 80, 120 мг лугазидона или плацебо – 122, 119, 124 и 124 чел. соответственно). Как и в первом исследовании около 90% больных страдали параноидной шизофренией. Недифференцированный тип был диагностирован у 8,2–12,1% больных, дезорганизованный – у 0,8–3,2% пациентов. Большинство пациентов (54,8%–63,3%) ранее неоднократно (не менее 4 раз) госпитализировались. Тяжесть расстройств по PANSS составляла $96,0 \pm 9,7$ – $96,8 \pm 11,1$ баллов; позитивная симптоматика – $25,7 \pm 4,3$ – $26,3 \pm 4,1$; негативная – $23,7 \pm 4,0$ – $24,3 \pm 4,5$; общая психопатологическая симптоматика – $46,1 \pm 6,6$ – $46,8 \pm 6,3$ (т.е. отмечалась относительно равномерная выраженность расстройств по субшкалам PANSS).

Динамика симптоматики в процессе терапии представлена в табл. 1. Как видно, лугазидон во всех применяемых дозах оказывал положительное влияние как на продуктивную, так и на негативную и общую психопатологическую симптоматику. Однако статистически значимые отличия от плацебо наблюдались только для позитивной симптоматики при использовании препарата в дозе 80 мг в сутки, а также при суммарной оценке при применении лугазидона в дозах 80 и 120 мг в сутки. По шкале общего клинического впечатления отличия

от плацебо наблюдались для дозы 80 мг в сутки. Следует отметить, что доза препарата, продемонстрировавшая наибольшую эффективность в данном исследовании (80 мг в сутки), обнаруживала статистически значимые отличия от плацебо по общей оценке по шкале PANSS, уже начиная со второй недели терапии.

Авторы отмечают [23], что отсутствие в данном исследовании статистически значимых различий эффективности препарата в дозах 40 мг и 120 мг в сутки от плацебо остается не вполне ясным. Пациенты по основным клинико-демографическим характеристикам не отличались в этих группах от пациентов, получавших лurasидон в дозе 80 мг в сутки, для которых различия с группой плацебо были статистически значимы. В исследованиях со сходным дизайном различия в эффективности от плацебо достигали статистической значимости [20, 25], однако в данном исследовании [23] была более выраженная реакция на плацебо, что, по мнению авторов, в обсуждаемом расхождении сыграло ключевую роль. Все три дозы лurasидона продемонстрировали сходную эффективность при анализе пула больных, принимавших участие в краткосрочных (6-недельных) плацебо-контролируемых исследованиях [3]. Еще одно исследование фиксированных доз лurasидона 80 мг и 160 мг один раз в день выявило значимую эффективность по сравнению с плацебо в

обоих случаях [14]. Основываясь на результатах этих исследований, одобренные FDA дозы лurasидона составляли 40–160 мг в день [10].

Наиболее частыми побочными эффектами были акатизия, головная боль, сомноленция, тошнота и седация. Большинство побочных эффектов выявлялись при назначении лurasидона в дозе 120 мг в сутки и были легкими или умеренной тяжести. Чаще всего у больных наблюдалась акатизия: у 7,6% пациентов, получающих лurasидон, тяжесть расстройств была определена как легкая, у 8,9% – умеренная и у 1,1% – тяжелая. Проявления паркинсонизма наблюдались у 6,5%, 4,1% и 9,7% получающих различные дозы лurasидона и отсутствовали при приеме плацебо. Мышечная скованность была зарегистрирована у 0,8%, 5,0% и 2,4% принимавших лurasидон по сравнению с 3,9% больных на плацебо.

Среднее изменение индекса массы тела было относительно невелико во всех группах и практически не отличалось от группы плацебо (табл. 2). Однако высокое стандартное отклонение (в 2,5–9 раз превышающее среднее значение) указывает на неоднородность выборки по данному показателю, что подтверждается заметным числом больных с прибавкой массы тела не менее 7% от исходной во всех группах, включая плацебо (различия между группами не являются статистически значимыми): даже в группе плацебо число этих пациентов состав-

Таблица 1

Редукция тяжести расстройств в процессе терапии лurasидоном [23]

Тяжесть расстройств	Лurasидон 40 мг/сут (n=121)		Лurasидон 80 мг/сут (n=118)		Лurasидон 120 мг/сут (n=123)		Плацебо (n=124)	
	М	CO	М	CO	М	CO	М	CO
Общая оценка по PANSS	-19,2	1,7	-23,4*	1,8	-20,5	1,8	-17,0	1,8
Позитивная симптоматика по PANSS	-6,5	0,6	-8,6**	0,6	-7,5*	0,6	-5,3	0,6
Негативная симптоматика по PANSS	-4,5	0,4	-4,8	0,4	-4,4	0,4	-4,2	0,4
Общая психопатологическая симптоматика по PANSS	-8,6	0,9	-10,3	0,9	-9,3	0,9	-8,4	0,9
Общее клиническое впечатление (CGI)	-1,1	0,1	-1,4*	0,1	-1,2	0,1	-1,0	0,1

Примечание: здесь и далее М – среднее значение; CO – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

Таблица 2

Метаболические и эндокринные побочные эффекты при терапии лurasидоном [23]

Побочный эффект	Показатель для соответствующей дозы препарата			
	Лurasидон 40 мг	Лurasидон 80 мг	Лurasидон 120 мг	Плацебо
Прибавка в весе $\geq 7\%$ (% больных)	9,0	9,3	6,5	3,2
Снижение веса $\geq 7\%$ (% больных)	2,5	1,7	2,4	0,8
Изменение индекса массы тела (М±CO)	0,3±1,0	0,4±1,0	0,2±1,0	0,1±0,9
Общий холестерин (медиана изменений), мг/дл	-3,0*	-7,0	-6,0*	-12,0
Холестерин высокой плотности (медиана изменений), мг/дл	-1,0**	-2,0*	0**	-3,0
Холестерин низкой плотности (медиана изменений), мг/дл	-1,0	-4,0	-4,0	-8,0
Триглицериды (медиана изменений), мг/дл	-5,5	0	-5,0	-6,0
Глюкоза натощак (медиана изменений), мг/дл	2,0	-2,5	0	2,0
Пролактин – все пациенты (медиана изменений), нг/дл	-0,9	1,3*	2,4**	0,4
Пролактин – мужчины (медиана изменений), нг/дл	0,3	0,4	1,4	0,2
Пролактин – женщины (медиана изменений), нг/дл	-2,2	2,0*	6,4**	0,8
Систолическое артериальное давление сидя (медиана изменений), мм рт.ст.	0	-0,5	0	0
Диастолическое артериальное давление сидя (медиана изменений), мм рт.ст.	0	0	0	0
Частота сердечных сокращений (медиана изменений)	0	0	0	0

ляло 3,2%, а в группах больных, получающих луразидон, достигало 6,5 – 9,3%. С другой стороны, у 0,8% больных из группы плацебо и 1,7–2,5% пациентов на луразидоне отмечалось заметное (не менее, чем на 7%) снижение веса.

Уровень общего холестерина крови в процессе терапии снижался во всех группах (табл. 2). Максимальное снижение отмечалось в группе плацебо, что, скорее всего, указывает на эффект предшествующей психотропной терапии, приводящей к повышению концентрации холестерина в крови (средние значения были исходно повышены во всех группах, включая группу плацебо: 185,2–193,9 мг/дл). При этом, статистически значимые отличия от плацебо отмечались в группах луразидона 40 мг и 120 мг.

Уровень холестерина высокой плотности в группах пациентов, получавших луразидон, не изменился или немного снизился, однако максимальное уменьшение отмечалось в группе плацебо (различия во всех случаях сравнения с плацебо статистически значимы). Холестерин низкой плотности также снизился во всех исследуемых группах (различия с плацебо ни в одном случае не достигали статистически значимого уровня).

Уровень триглицеридов снизился на близкую величину во всех группах, включая плацебо, за исключением значений у больных, получающих луразидон 80 мг в сутки. Уровень глюкозы в крови в группе плацебо и луразидона 40 мг немного увеличился, в группе луразидона 120 мг не изменился, в группе луразидона 80 мг снизился.

Ни один из больных не выбыл из исследования вследствие повышения уровня пролактина, и пациенты не предъявляли жалоб на побочные эффекты, связанные с гиперпролактинемией. Лечение луразидоном не оказывало влияние на менструальный цикл.

Использование луразидона практически не оказывало влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, а также на показатели ЭКГ: QTcF по сравнению с исходным уровнем изменился мало как в группах пациентов, получающих активный препарат (1,9 мсек, 1,2 мсек, 1,8 мсек), так и плацебо (2,1 мсек). Число больных, у которых увеличение интервала QTcF составила ≥ 60 мсек, было крайне невелико (0; 1,7%; 0 vs 0,8%); > 500 мсек – отсутствовало во всех группах.

В упоминавшемся уже выше 6-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании луразидона сравнение кроме плацебо осуществлялось также и с активным контролем, в качестве которого выступал оланзапин [20]. Изучаемые дозы луразидона составляли 40 мг и 120 мг в сутки, оланзапина – 15 мг в сутки. Скринирован в исследование был 781 пациент, из которых 478 человек рандомизированы в двойной слепой период. Обе группы луразидона и группа оланзапина обнаруживали статистически значимые отличия от плацебо по шкале PANSS (суммарная оценка, субшкалы позитивных, нега-

тивных и общих психопатологических симптомов, а также по когнитивной (модифицированной) субшкале). При этом увеличение дозы луразидона не сказывалось на средних показателях по шкале PANSS. Более того, статистически значимые отличия от плацебо при использовании луразидона в дозе 40 мг в сутки (и оланзапина) отмечались на первой неделе терапии, а в дозе 120 мг – только на третьей. Этот парадокс авторы объясняли различиями между группами пациентов, получавших луразидон: в частности, более ранним началом заболевания и его длительностью у больных, получавших луразидон в дозе 120 мг в сутки, более высоким относительным числом пациентов, у которых тяжесть расстройств перед госпитализацией составляла ≥ 4 баллов (54% и 43% соответственно) и несколько большим суммарным баллом по PANSS.

Наиболее частыми по сравнению с плацебо побочными эффектами в группе луразидона 40 мг были акатизия (11,8%), ажитация (11,8%), тошнота (10,9%) и паркинсонизм (9,2%); в группе луразидона 120 мг – акатизия (22,9%), сонливость (15,3%), седация (13,6%) и паркинсонизм (11,0%); в группе оланзапина – прибавка в весе (20,5%), седация (14,8%), сухость во рту (9,8%) и акатизия (7,4%). Изменения по шкале Симпсона-Ангуса (SAS) и шкале Барнса (BARS) для оценки индуцированной препаратами акатизии были нерезко выражены и, по оценкам врачей-исследователей, не имели клинической значимости у большинства больных. В группах луразидона 40 мг и оланзапина отличия от плацебо по изменению уровня акатизии в сравнении с исходных уровнем не достигали статистической значимости, однако у больных, получавших луразидон в дозе 120 мг в сутки, данный показатель значимо отличался от такового в группе плацебо.

Прибавка в весе в обеих группах больных, получавших луразидон, не отличалась от плацебо (как по среднему показателю, так и по количеству больных, прибавивших не менее 7% от исходного уровня), в отличие от группы оланзапина, в которой прибавка в весе значимо превышала данный показатель в группе плацебо. Аналогичные результаты были выявлены и по изменениям показателей глюкозо-жирового обмена (триглицериды, холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, глюкоза).

Изменения уровня пролактина по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо не отличались у больных, получавших луразидон в дозе 40 мг, но были значимо выше в группах луразидона 120 мг и оланзапина. Ни один из пациентов не выбыл из исследования вследствие повышения уровня пролактина. Заметного влияния на показатели ЭКГ ни одна из изучаемых доз луразидона не оказывала.

Еще в одном клиническом исследовании [14] сравнивались дозировки препарата 80 и 160 мг в сутки для купирования обострений шизофрении (длительность терапии составляла 6 нед.). Обе дозы

препарата (а также показатели в группе активного контроля – кветиапина XR) обнаруживали статистически значимые преимущества по эффективности (общая оценка, а также оценка по всем трем субшкалам PANSS; число респондеров, т.е. пациентов, у которых улучшение было не менее 20% от исходного уровня) к окончанию 6-недельного курса лечения по сравнению с плацебо. Во всех трех группах больных, получавших активный препарат, статистически значимые отличия от плацебо выявлялись уже на 4-й день терапии, сохраняясь весь последующий период лечения.

Эффективность терапии депрессивных расстройств по шкале MADRS во всех трех группах, в которых использовались активные препараты, была выше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены по шкале самооценки благополучия (QWB-SA) и опроснику удовлетворенности лечением (MSQ). Кроме того, в этом исследовании лечение кветиапином XR ассоциировалось со статистически достоверным усилением дневной сонливости в сравнении с обеими дозами лurasидона и с плацебо.

Лечение лurasидоном в дозе 80 мг в сутки было связано с небольшим, но статистически значимым увеличением веса и ИМТ по сравнению с плацебо, хотя и не отличались по данным показателям при терапии лurasидоном в дозе 160 мг (в группе пациентов, получавших кветиапин XR, увеличение веса и ИМТ статистически значимо отличалось от плацебо). Число больных с увеличением веса на $\geq 7\%$ не отличалось от плацебо в группах лurasидона, но было выше в группе кветиапина XR. Подобные же результаты были выявлены и при оценке динамики уровня липидов. Изменения показателей глюкозы не отличались от плацебо во всех трех группах больных, принимающих активный препарат. В группе лurasидона 160 мг отмечалось повышение уровня пролактина (в остальных группах динамика этого показателя не отличалась от плацебо). Не было выявлено влияние активной терапии на длительность интервала QT. Экстрапирамидная симптоматика наблюдалась у 11,2% больных, получавших лurasидон в дозе 80 мг в сутки, у 13,2% пациентов, принимавших препарат в дозе 160 мг в сутки, и у 5,9% больных на кветиапине (в группе плацебо – 0,8%). Паркинсонизм развивался у 5,6%, 6,6%, 3,4% пациентов соответственно (при отсутствии данного осложнения в группе плацебо), акатизия – у 8,0%, 7,4%, 1,7% и 0,8% пациентов.

Таким образом, лurasидон в терапевтических дозах 40–160 мг в сутки демонстрирует хорошую эффективность и переносимость при купирующей терапии больных шизофренией. Однако кроме общей эффективности чрезвычайно важно определить спектр психотропной активности препарата. А. Loebel и соавт. [18] осуществили *post-hoc* анализ пула больных шизофренией с использова-

нием 5-факторной модели PANSS [19]. Лurasидон в различных дозах (40–160 мг) получали 1 029 человек, плацебо – 496 человек. Мужчины составляли 73% всей выборки, средний возраст пациентов – 38 лет; более половины больных (53,8%) имели 4 и более госпитализаций в анамнезе. Средняя тяжесть расстройств по PANSS составляла 96,1 балла; по CGI-S – 4,9 балла.

Результаты продемонстрировали эффективность лurasидона по сравнению с плацебо по общей оценке по шкале PANSS, а также по всем 5 факторам (позитивные симптомы, негативные симптомы, симптомы дезорганизации, враждебность/возбуждение, депрессия/тревога), то есть можно констатировать относительную равномерность действия лurasидона на все составляющие психотической симптоматики (галлюцинаторно-бредовую, когнитивную, поведенческую, апато-абулическую и депрессивную). Таким образом, при применении препарата для купирующей терапии у него выявляется не только избирательное антипсихотическое действие, но влияние на острую дезорганизацию мышления, проявления возбуждения и агрессивности, а также аффективную составляющую сложных психопатологических образований.

При этом следует отметить высокую скорость наступления терапевтического эффекта. Так, при назначении любой из изучаемых дозировок препарата терапевтический эффект статистически значимо отличался от плацебо в отношении позитивной симптоматики, симптомов дезорганизации, враждебности/возбуждения уже к концу первой недели лечения. Для негативной симптоматики изменения от исходного уровня тяжести расстройств по сравнению с плацебо были статистически значимы для доз 40 мг и 80 мг в сутки в течение первой недели терапии; для доз 120 мг и 160 мг в сутки – к концу второй недели терапии. Динамика депрессивной симптоматики обнаруживала статистически значимые отличия от плацебо к концу первой недели терапии для доз 80 мг и 160 мг, для дозы 40 мг – концу второй недели и для дозы 160 мг – на третьей неделе лечения.

Величина эффекта (суммарно для всех доз лurasидона) составляла 0,31–0,43 и была наибольшей для максимальной дозы – 160 мг в сутки. Зависимость терапевтического действия лurasидона не являлась в полной степени линейной, однако в целом можно констатировать дозозависимый эффект.

Специального внимания заслуживает исследование, посвященное терапевтической динамике депрессивной симптоматики у больных шизофренией, получавших лurasидон [24]. Работа базировалась на анализе пула данных четырех исследований лurasидона (40 мг, 80 мг, 120 мг, 160 мг – всего 898 чел.) в сравнении с плацебо (432 чел.), в которых применялась шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS). Среднее значение тяжести депрессии в группе лurasидона составляла $11,4 \pm 7,2$ балла, в

группе плацебо – $11,9 \pm 7,1$ балла; медиана 10 (0–40) и 11 (0–46) соответственно. Не менее 12 баллов по MADRS имели 42,3% больных, получавших луразидон, и 49,1% пациентов, принимавших плацебо; не менее 18 баллов было зарегистрировано у 18,4% и 18,8% больных соответственно. В конце 6-й недели терапии тяжесть расстройств по MADRS в группе пациентов, получавших луразидон, составляла 8,4 балла, в группе плацебо – 10,2 балла ($p < 0,001$). Относительное количество больных-респондеров (уменьшение тяжести расстройств не менее, чем на 50%) для пациентов, получавших луразидон, с исходной тяжестью расстройств ≥ 12 баллов по MADRS составляло 39,2%, постепенно возрастающая при увеличении глубины депрессивной симптоматики (для больных с исходной выраженностью симптоматики ≥ 18 баллов – 43,0%), однако по этому показателю, несмотря на заметно лучшие результаты, различия с плацебо не имели статистической значимости. Процент больных, достигших ремиссии, наоборот, уменьшался при увеличении выраженности депрессивных расстройств (≥ 12 баллов – 45,0%, $p < 0,05$; ≥ 18 баллов – 33,3%, $p > 0,05$).

Продолжая логику предыдущего исследования, помимо изучения луразидона у пациентов с шизофренией, препарат широко исследован при больших депрессивных эпизодах, обусловленных биполярным аффективным расстройством I типа как в качестве монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты [16, 17]. Эффективность луразидона изучалась в ходе 6-недельных, многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов, в которых основным инструментом оценки депрессивных симптомов была шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS); для оценки вторичной конечной точки была использована шкала CGI-S. Луразидон как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии с препаратами лития и вальпроевой кислоты превосходил плацебо по степени снижения баллов по шкалам MADRS и CGI-S к 6-й неделе лечения [16, 17].

Возможности луразидона купировать депрессивную симптоматику у больных с биполярным аффективным расстройством I типа в качестве монотерапии были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [16]. Луразидон назначался в качестве монотерапии в течение 6 недель в гибкой дозе 20–60 мг или 80–120 мг в сутки. Скринировано было 818 человек, из которых 505 было рандомизировано в двойную слепую фазу исследования. Тяжесть расстройств по MADRS в различных группах больных достигала 30,3–30,6 баллов. Средняя доза луразидона составляла 31,8 мг (интервал доз 20–60 мг) и 82,0 (интервал 80–120 мг).

Через 6 недель терапии уменьшение тяжести депрессии при применении активного препа-

рата была статистически значимо ниже (в обеих группах – 15,4 балла), чем при назначении плацебо (–10,7 баллов, $p < 0,001$). При этом статистически значимые отличия регистрировались уже к концу 2 недели терапии. Динамика улучшения состояния в группах активного препарата была очень близкой, практически не отличаясь во всех контрольных точках измерения.

Существенно большее число пациентов, получавших луразидон (51% и 53% при различных дозировках), являлись респондерами (снижение тяжести расстройств не менее, чем на 50% от исходного уровня) по сравнению с плацебо (30%, $p < 0,001$). Медиана времени достижения терапевтического ответа составляла 34 и 30 дней соответственно для различных доз луразидона и 42 дня для плацебо (для обеих групп активного препарата $p < 0,01$). Ремиссии достигли 42% больных, получавших луразидон в дозе 20–60 мг, 40% пациентов из группы луразидона 80–120 мг и только 25% в группе плацебо ($p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Статистически значимые отличия от плацебо также были выявлены по шкале тревоги Гамильтона, по субъективному восприятию пациентами уровня депрессии, оцененному по Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report, краткому опроснику качества жизни (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form) и шкале дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale).

К наиболее часто ($> 5\%$) встречающимся побочным эффектам терапии относились тошнота, головная боль, акатизия, сонливость, седация, сухость во рту, рвота. Побочные эффекты были преимущественно легкие или умеренной тяжести (выраженные побочные эффекты отмечались менее, чем в 10% всех выявленных случаев). Инверсия аффекта с развитием маниакальных состояний наблюдались у 3,7% из группы луразидона 20–60 мг, 1,9% больных из группы луразидона 80–120 мг и 1,9% пациентов на плацебо. Число пациентов, у которых отмечался как минимум один случай суицидальных мыслей (по Колумбийской шкале тяжести суицидальных мыслей – Columbia Suicide Severity Rating Scale) составляло 13,7%, 14,8% и 13,6% соответственно (т.е. различия с плацебо практически отсутствовали).

Отдельного рассмотрения заслуживает длительное применение луразидона. Одна из таких работ представляла собой 6-месячное открытое исследование эффективности препарата [26] – продолженную фазу обсуждаемого выше краткосрочного (6-недельного) сравнения луразидона с оланзапином и плацебо [20]. Из 254 человек, включенных в открытую фазу (все больные на этом этапе были переведены на лечение луразидоном), завершили ее 113 пациентов (44,5%). Средняя доза луразидона составляла 86,3 мг в сутки (интервал 40–120 мг в сутки), медиана длительности приема – 152,0 дня. Пациенты, включенные в исследование, обнаруживали дальнейшую положи-

тельную динамику на протяжении 6-месячного курса терапии (-8,7 по шкале PANSS). Этот вывод был справедлив и для пациентов, которые на этапе купирующей терапии [20] принимали оланзапин, перейдя в открытой фазе на прием луразидона (-5,8 по шкале PANSS).

Безопасность и переносимость препарата соответствовала результатам, полученным ранее в краткосрочных исследованиях. Продолжение лечения луразидоном после этапа 6-недельной купирующей терапии не приводило к прибавке веса и было связано с улучшением показателей липидного профиля. Пациенты, изначально получавшие плацебо или луразидон, испытывали небольшое повышение веса и минимальные изменения метаболических параметров в течение последующего лечения в открытой фазе в течение 6 месяцев, тогда как у пациентов, изначально набравших вес на оланзапине, наблюдалось сокращение массы тела и улучшение уровня липидов после переключения на луразидон. Уровень экстрапирамидных расстройств оставался стабильным по сравнению с предшествующим этапом купирующей терапии. При этом авторы, основываясь на результатах одного из исследований [14], высказывают предположение, что вечернее назначение луразидона вызывает меньше экстрапирамидных расстройств по сравнению с его утренним приемом. Уровень пролактина в период открытой фазы лечения у больных немного снизился (медиана изменений составляла -1,3 нг/мл; максимальное уменьшение имело место у пациентов, ранее принимавших оланзапин – 4,2 нг/мл).

Эффективность луразидона в качестве противорцидивной терапии больных шизофренией (доза 40–160 мг в сутки) изучалась в 12-месячном двойном-слепом сравнении препарата с кветиапином длительного высвобождения (200–800 мг в сутки) [15] у пациентов, ранее принимавших участие в двойном слепом исследовании эффективности купирующей терапии луразидоном [14]. Луразидон принимали 207 человек (151 пациент, ранее получавший луразидон, и 56 чел., на этапе купирующей терапии принимавших плацебо), кветиапин XR – 85 больных. Модальная доза луразидона составляла 40 мг у 2,6% больных, 80 мг – у 11,9%, 120 мг – у 57,6% и 160 мг в сутки – у 27,8% больных. Модальная доза кветиапина XR у 1,2% пациентов была 200 мг, у 10,6% – 400 мг, у 56,5% – 600 мг и у 31,8% больных – 800 мг в сутки.

Вероятность обострения в течение 12 месяцев терапии достигала 23,7% в группе луразидона и 33,6% – в группе кветиапина XR. Вероятность госпитализаций составляла 9,8% vs 23,1% соответственно ($p<0,05$). Таким образом, риск госпитализации при обострении симптоматики у больных из группы луразидона был лишь 34,5% по сравнению с группой кветиапина XR – 61,9% ($p<0,05$).

Изменения за период 12-месячного курса терапии луразидоном демонстрировали сохраня-

ющуюся положительную динамику уменьшения выраженности психопатологической симптоматики, причем по общей оценке по шкале PANSS, а также по субшкале позитивной симптоматики различия с группой кветиапина XR достигали статистической значимости в пользу исследуемого препарата. Изменения по шкале MADRS с момента рандомизации до окончания исследования также достигали статистической значимости по сравнению с кветиапином XR. Значительно большее число больных достигли ремиссии (в т.ч., включая такой параметр, как длительность ремиссионного состояния не менее 6 мес.) при назначении луразидона по сравнению с кветиапином XR (61,9% vs 46,3%; $p<0,05$).

В целом авторы указывают, что вероятность обострения симптоматики при 12-месячном применении луразидона составляет 23,7%, что лучше данных мета-анализа рандомизированных клинических исследований для атипичных антипсихотиков (31%) и традиционных нейролептиков (37%) [9] и сопоставимо с результатами мета-анализа плацебо контролируемых исследований применения антипсихотиков в течение 1 года (27%) [12].

При применении луразидона отмечались лишь минимальные изменения веса, ИМТ, окружности талии. Прибавка массы тела $\geq 7\%$ от исходного уровня через 12 месяцев лечения наблюдалась у 12,1% больных, завершивших исследование из группы луразидона, и у 15,2% пациентов, получавших кветиапин XR. Отмечалось лишь минимальное влияние 12-месячной терапии луразидоном на показатели глюкозо-жирового обмена, а также уровня пролактина и изменений на ЭКГ. Экстрапирамидная симптоматика после 12 месяцев терапии наблюдалась у 11,9% больных, получавших луразидон весь период лечения (включая 6-недельный этап купирующей терапии), у 3,5% пациентов из группы кветиапина XR и у 21,4% больных, на этапе купирующей терапии получавших плацебо и переведенных на луразидон в период противорцидивной терапии. Акатизия наблюдалась у 12,6%, 2,4% и 10,7% пациентов соответственно.

Существенный интерес представляет исследование, в котором пациентам с обострением психической симптоматики (общий балл по PANSS ≥ 80 ; ≥ 4 баллов по одной или нескольким пунктам позитивной субшкалы PANSS; не менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления) в течение 12–24 недель назначался луразидон в гибкой дозе 40–80 мг в сутки до стабилизации состояния (общая оценка по PANSS < 70 баллов; по всем пунктам позитивной субшкалы PANSS – менее 4 баллов; менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления) в течение 12 недель открытой фазы на стабильной дозе препарата на протяжении 4 недель [27]. Эти пациенты были рандомизированы в две группы (луразидона и плацебо) для продолжения терапии на протяжении 28 недель (слепая фаза исследования)

с возможностью корректировки дозы луразидона в пределах 40–80 мг в сутки.

В общей сложности 676 пациентов были включены в открытую фазу; 285 пациентов (42,2%) соответствовали установленным протоколом критериям стабилизации и были рандомизированы для получения луразидона (N=144) или плацебо (N=141). Луразидон значительно увеличивал время до наступления рецидива в сравнении с плацебо ($p=0,039$); снижение риска рецидива составляло 33,7%. На 28 неделе двойной слепой фазы вероятность рецидива составляла 42,2% для пациентов, получавших луразидон, в сравнении с 51,2% для пациентов группы плацебо. Среднее изменение по PANSS составляло +12,4 в группе плацебо в сравнении с +8,3 в группе луразидона ($p=0,029$); динамика показателей по шкале общего клинического впечатления (тяжесть): +0,7 и +0,4 соответственно ($p=0,015$). Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений (включая отнесенное к нежелательным явлениям обострение симптомов шизофрении) во время двойной слепой фазы составляла 13,9% для луразидона и 15,6% для плацебо.

Кроме клинического состояния чрезвычайно важным при длительной поддерживающей терапии шизофрении является уровень социального функционирования и оказывающий на него наибольшее влияние когнитивный статус больных. В одном из двойных слепых рандомизированных клинических исследований [6] было показано, что изменение композитного индекса, полученного при проведении компьютеризированной нейрокогнитивной батареи тестов CogState, оказалось статистически значимо более выраженным при использовании луразидона в дозе 160 мг в сравнении как с группой плацебо ($p=0,038$), так и с группой кветиапина XR ($p=0,018$); в расширенной 12-месячной фазе этого исследования улучшение данного показателя от исходного уровня было также статистически значимо более выражено для объединенной группы луразидона в сравнении с группой кветиапина XR как на 19-й ($p=0,05$), так и на 32-й неделях терапии ($p=0,008$) [6]. В проведенном ретроспективном анализе этого исследования улучшение когнитивного функционирования по композитному нейрокогнитивному Z-баллу было достоверно выше в группе пациентов, получавших луразидон в финальной дозе 120 мг/сут ($p=0,02$) и 160 мг/сут ($p=0,05$). Кроме того, наблюдалась тенденция к статистической значимости для меньших доз луразидона (40–80 мг/сут) в сравнении с объединенной группой кветиапина XR ($p=0,06$) [7].

Еще два исследования были посвящены побочным эффектам при длительном применении луразидона. В первом из них [4] изучена безопасность и переносимость луразидона при 12-месячном двойном слепом сравнении препарата (40–120 мг в сутки) с рисперидоном (2–6 мг в сутки). В исследовании принимали участие 68 медицинских центров по всему миру: США (40 исследовательских центров),

Южная Америка (Аргентина – 5 центров, Бразилия – 4 центра, Чили – 5 центров), Южная Африка (7 центров), Азия (Таиланд – 3 центра), Европа (Хорватия – 3 центра), Ближний Восток (Израиль – 1 центр). В исследование включались больные от 18 до 75 лет с диагнозом шизофрении или шизоаффективное расстройство и длительностью заболевания не менее 1 года. Пациенты должны были быть клинически стабильны на протяжении не менее 8 недель перед рандомизацией, получать постоянную терапию 6 и более недель накануне включения в исследование и не госпитализироваться в течение 8 недель перед скринированием. Тяжесть расстройств по пунктам шкалы PANSS бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинации, необычное содержание мыслей не должна была превышать умеренную (≤ 4 баллов).

Из скринированных 1 090 больных 629 пациентов были рандомизированы в двойную слепую фазу (427 чел. получали луразидон, 202 чел. – рисперидон). Длительность приема луразидона составляла $196,8 \pm 147,5$ дней, рисперидона – $220,5 \pm 155,1$ дней. Средняя доза луразидона – $84,7 \pm 21,8$ мг, рисперидона – $4,3 \pm 1,0$ мг в сутки.

Обострение симптоматики в течение 12-месячного периода наблюдения отмечалось у 20% больных, получавших луразидон, и 16% пациентов, принимавших рисперидон. Общая оценка по шкале PANSS для группы луразидона снизилась через 12 месяцев лечения на 4,7 баллов (95% доверительный интервал -6,4; -3,0), для группы рисперидона – на 6,5 баллов (95% доверительный интервал -8,8; -4,3; $p>0,05$). В обеих группах отмечалось улучшение по всем трем субшкалам PANSS, а также по пунктам шкалы, отражающим когнитивные нарушения больных. У 1,4% пациентов, принимавших луразидон, и у 1,5%, получавших рисперидон, были зарегистрированы суицидальные мысли; за весь период исследования произошли две суицидальные попытки (по одной в каждой из групп).

Число пациентов, обнаруживавших экстрапиримидную симптоматику (ЭПС), было близким в обеих группах (12,9% и 15,8% соответственно). Из ЭПС наиболее часто наблюдался паркинсонизм (4,3% и 5,4% соответственно); дистония (3,1% и 5,9%), тремор (3,1% и 3,0%). Уровень пролактина за время терапии практически не изменился в группе луразидона и существенно увеличился у больных, получавших рисперидон ($p<0,001$).

Меньшее число больных, получавших луразидон по сравнению с рисперидоном, обнаруживали метаболические нарушения (11,7% и 20,8% соответственно). У больных из группы луразидона за время терапии произошло некоторое уменьшение массы тела ($-0,97 \pm 5,06$ кг, ИМТ = $-0,33 \pm 1,71$), в то время как при назначении рисперидона вес увеличился ($1,47 \pm 5,03$ кг, $p<0,001$; ИМТ = $0,53 \pm 1,76$, $p<0,001$). Также статистически значимо ($p<0,001$) различалась динамика показателей окружности талии

($-0,58 \pm 6,17$ см и $1,62 \pm 5,85$ см соответственно). Прибавка веса свыше 7% от исходного уровня отмечалась у 7% больных и группы лurasидона и у 14% пациентов, получавших рисперидон. Снижение веса имело место у 13% и 6% больных соответственно.

Кроме того, в специальном исследовании, посвященном изучению динамики массы тела при 12-месячной терапии лurasидоном (*post-hoc* анализ пула больных, доза 40–160 мг) в сравнении с рисперидоном (2–6 мг в день) и кветиапином XR (200–800 мг) было показано преимущество лurasидона [21]. Так, изменения веса при завершении 12-месячного курса терапии составили $-0,4$ кг, $+2,6$ кг и $+1,2$ кг соответственно. Изменения средней массы тела в группе рисперидона статистически отличались от группы лurasидона для каждого измерения после исходной оценки ($p < 0,001$). Прибавка массы тела $\geq 7\%$ выявлялась у 16,0%, 25,8% и 15,2% больных. Сдвиг от сниженного/нормального ИМТ к показателю, оцениваемому как избыточный вес/ожирение, наблюдался у 10,2%, 27,6% и 15,0% больных соответственно. Наоборот, изменение показателя ИМТ от «избыточный вес/ожирение» к «сниженный/нормальный вес» отмечалось у 14,3%, 1,7% и 7,7% пациентов соответственно.

Ни в одном из осуществленных краткосрочных и долгосрочных клинических исследований при назначении лurasидона [11] не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с удлинением интервала QT: не сообщалось об его увеличении свыше

500 мсек, не отмечалось также случаев аритмии, желудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетания желудочков. В специально проведенном изучении влияния лurasидона на интервал QT с участием 73 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, получавших лurasидон 120 мг/сут или 600 мг/сут (сверхтерапевтическая доза), ни один из пациентов не продемонстрировал удлинение интервала QTc > 60 мсек от исходного уровня или QTc > 480 мсек [11].

В целом следует отметить, что, исходя из данных клинических исследований, новый антипсихотик лurasидон является эффективным препаратом как при проведении купирующей, так и поддерживающей и противорецидивной терапии, что наряду с хорошей переносимостью и благоприятным профилем побочных эффектов открывает широкие возможности для его применения в психиатрической практике. Вместе с тем, результаты, полученные на случайных выборках больных, позволяя с позиций доказательной медицины оценивать изучаемые показатели эффективности и переносимости препарата с помощью статистических методов для больших групп пациентов, в меньшей степени пригодны для индивидуализированного выбора лечения на уровне отдельного больного. Определение более индивидуализированных показаний для применения психотропных (в т.ч. антипсихотических) средств – насущная задача дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 992 p.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994. 886 p.
3. Citrome L. Lurasidone for the acute treatment of adults with schizophrenia: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? // Clin. Schizophr. Related Psychoses. 2012. Vol. 6. P. 76–85.
4. Citrome L., Cucchiari J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S., Loebel A., Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2012. Vol. 27, N. 3. P. 165–176.
5. Corves C., Engel R.R., Davis J., Leucht S. Do patients with paranoid and disorganized schizophrenia respond differently to antipsychotic drugs? // Acta Psychiatr. Scand. 2014. Vol. 130, N 1. P. 40–45.
6. Harvey P.D., Siu C., Hsu J., Cucchiari J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo-and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // Eur. Neuropsychopharmacol. 2013 Vol. 23. P. 1373–1382.
7. Harvey P.D., Siu C.O., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166. P. 334–338.
8. Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K., Ishiyama T., Ogasa M., Tagashira R., Matsumoto K., Nishikawa H., Ueda Y., Toma S., Oki H., Tanno N., Saji I., Ito A., Ohno Y., Nakamura M. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010. Vol. 334. P. 171–181.
9. Kishimoto T., Agarwal V., Kishi T. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics // Mol. Psychiatry. 2011. Vol. 18, N 1. P. 53–66.
10. Latuda (lurasidone HCl). Tablets US prescribing information, <http://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf>; May 2012.
11. Latuda Assessment report (EMA/113836/2014) Rev05.13 Page 124-136/147
12. Leucht S., Tardy M., Komossa K., Heres S., Kissling W., Salanti G., Davis J.M. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 2063–2071.
13. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D., Orey D., Richter F., Samara M., Barbui C., Engel R.R., Geddes J.R., Kissling W., Stapf M.P., Lässig B., Salanti G., Davis J.M. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. 2013. Vol. 382. N 9896. P. 951–962.
14. Loebel A., Cucchiari J., Sarma K., Xu L., Hsu J., Kalali A.H. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // Schizophr. Res. 2013. Vol. 145, N 1–3. P. 101–109.
15. Loebel A., Cucchiari J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J.M. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // Sch. Res. 2013. Vol. 147. P. 95–102.
16. Loebel A., Cucchiari J., Silva R., Kroger H., Hsu J., Sarma K., Sachs G. Lurasidone Monotherapy in the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Am. J. Psychiatr. 2014. Vol. 171. P. 160–168.
17. Loebel A., Cucchiari J., Silva R. et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Psychiatr. 2014. Vol. 171. P. 169–177.
18. Loebel A., Cucchiari J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies

- // Eur. Psychiat. 2015. Vol. 30. P. 26–31.
19. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // J. Clin. Psychiat. 1997. Vol. 58. P. 538–546.
20. Meltzer H.Y., Cucchiaro J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A.H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo and olanzapine-controlled study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168 P. 957–967.
21. Meyer J.M., Mao Y., Pikalov A., Cucchiaro J., Loebel A. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2015. Vol. 30. P. 342–350.
22. Nakamura M., Ogasa M., Guarino J., Phillips D., Severs J., Cucchiaro J., Loebel A. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70. P. 829–836.
23. Nasrallah H.A., Silva R., Phillips D., Cucchiaro J., Hsu J., Xu J., Loebel A. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: A 6-week, randomized, placebo-controlled study // J. Psychiatr. Res. 2013. Vol. 47. P. 670–677.
24. Nasrallah H.A., Cucchiaro J.B., Mao Y., Pikalov A.A., Loebel A.D. Lurasidone for schizophrenia depressive symptoms // CNS Spectrums. 2015. Vol. 20. P. 140–147.
25. Ogasa M., Kimura T., Nakamura M., Guarino M. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study // J. Psychopharmacology. 2013. Vol. 225. P. 519–530.
26. Stahl S.M., Cucchiaro J., Simonelli D., Hsu J., Pikalov A., Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with Lurasidone, Olanzapine, or Placebo: A 6-month, open-label, extension study // J. Clin. Psychiat. 2013. Vol. 74, N 5. P. 507–515.
27. Tandon R., Cucchiaro J., Phillips D., Hernandez D., Mao Y, Pikalov A., Loebel A. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia // J. Psychopharmacol. 2016. Vol. 30, N 1. P. 69–77.

НОВЫЙ АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК ЛУРАЗИДОН: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Б. Шмуклер

В статье представлен обзор рандомизированных клинических исследований нового антипсихотика луразидона для лечения шизофрении и биполярного аффективного расстройства. Результаты проведенных исследований убедительно демонстрируют высокую эффектив-

ность и хорошую переносимость препарата.

Ключевые слова: шизофрения, биполярное аффективное расстройство, антипсихотики, луразидон, купирующая терапия, поддерживающая терапия.

NEW ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC LURASIDONE: RESULTS OF RANDOMISED CLINICAL TRIALS

A.B. Shmukler

The paper deals with randomised clinical trials of new antipsychotic Lurasidone for schizophrenia and bipolar disorder treatment. Results of clinical trials show good efficacy and tolerability of Lurasidone.

Key words: schizophrenia, bipolar disorder, antipsychotics, acute treatment, maintenance treatment.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ashmukler@yandex.ru

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АМБУЛАТОРНОЙ ГЕРОНТОПСИХИАТРИИ И ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИАПРИД

Л.С. Круглов^{1,2}, А.М. Виткин³

*¹Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева*

*²Кафедра психиатрии и наркологии
Санкт-Петербургского государственного университета*

*³Амбулаторное отделение Санкт-Петербургской
психиатрической больницы им. П.П.Кащенко*

В практике работы амбулаторной психиатрической службы особое место занимают вопросы наблюдения, а также стабилизирующей и противорецидивной терапии пожилых пациентов. Значение подобных аспектов определяется, прежде всего, самой представленностью соответствующих больных в контингенте, обслуживаемом врачами амбулаторной службы, в особенности специалистами психоневрологических диспансеров. С одной стороны, современная ситуация определяется постоянным ростом доли пожилого населения в промышленно развитых странах, где она составляет около 20%. В связи с этим здесь широко обсуждаются программы повышения качества адаптации пожилого населения, с учетом его особенностей, в том числе – связанных с наличием различных заболеваний [9].

С другой стороны, уже с середины первого десятилетия XXI века в эпидемиологических исследованиях констатируется тенденция к увеличению распространенности нервно-психических нарушений среди лиц старших возрастных групп. Первоначально она затрагивала, главным образом, показатель первичной заболеваемости и, возможно, являлась следствием усовершенствования методов выявления рассматриваемой патологии [1, 6], преимущественно – обнаружению когнитивных нарушений в результате широких программ обследования лиц пожилого и старческого возраста [3].

К настоящему же времени среди старших групп населения констатируется рост не только первичной заболеваемости, но и общей болезненности собственно психическими нарушениями [2]. Соответственно, это должно отразиться и на диспансерном контингенте пожилых больных, который складывается из двух групп пациентов: страдающих психическими заболеваниями с молодого и среднего

возраста с формированием некоторых особенностей этих расстройств в позднем периоде жизни и заболевших впервые именно в последнем, причем чаще теми формами патологии, которые составляют его специфику.

Как и в прошлые годы [6], значительное место среди психопатологии у пожилых, несмотря на распространенность аффективных расстройств, в целом занимают органические нарушения, отличающиеся (в рамках современной классификации МКБ-10) значительным разнообразием. Это касается явлений, широко встречающихся в амбулаторной практике, как в форме первичной симптоматики, так и в виде разнообразных остаточных явлений у пациентов, ранее перенесших психозы.

Поздний возраст предполагает наличие (в большинстве случаев) органической недостаточности центральной нервной системы (по крайней мере – в форме фонового состояния) и осложненность соматической патологией, что диктуют необходимость использования наиболее безопасных препаратов в процессе психофармакотерапии пожилых больных, а нередко даже ставят вопрос об отказе от непрерывного их применения и переходе к кратковременным курсам лечения. Практика показывает реальную возможность последнего варианта, однако, по-видимому, эта группа относительно ограничена пациентами, у которых возрастная динамика начавшегося в прошлом психоза имеет явную тенденцию к «затуханию», либо психические нарушения отходят на второй план по механизму «психосоматического балансирования» в условиях «накопления» физических недугов.

Все же вопрос о проведении терапии психотропными средствами пожилых больных во многих случаях сохраняет свою значимость и препараты

выбора в этом случае должны характеризоваться представленностью нескольких благоприятных параметров. К ним, в частности, относится незначительность влияния на неврологическую сферу за счет минимального и ограниченного (избирательного) воздействия на дофаминэргические механизмы, а также малая выраженность адренолитических влияний, что существенно для безопасности функционирования сердечно-сосудистой системы. Кроме того, первостепенно значимой является не типичность холинолитических эффектов, чреватых как кардиологическими так и иными осложнениями, особо актуальными в пожилом возрасте (влияние на внутриглазное давление, мочевыделение, эвакуацию содержимого желудочно-кишечного тракта). Наконец, центральные холинолитические эффекты крайне нежелательны в связи с негативным влиянием на когнитивное функционирование, которое до известной степени может страдать за счет собственно возрастного фактора.

Характеристика направленности самой психотропной активности также имеет значение в выборе оптимальных психотропных препаратов для амбулаторной психиатрической практики работы с пациентами позднего возраста. Конечно, она во многом зависит от вариантов выявляемых у больных нарушений. Однако в контексте упомянутых выше направлений стабилизирующей и противорецидивной терапии, снижения риска психотических рецидивов при уже достигнутой ремиссии, концепция подхода к соответствующему лечению не обязательно должна базироваться только на учете симптоматики психотических проявлений. В данном плане можно вспомнить использовавшееся еще в первые десятилетия развития психофармакотерапии понятие «нейролептика широкого спектра действия». При отсутствии собственно выраженного антипсихотического действия эти препараты все же благоприятно влияли на продуктивную психопатологическую симптоматику, обладали умеренными седативными и даже тимоаналептическими свойствами, что, в сочетании с благоприятным профилем переносимости и безопасности, способствовало их эффективному применению у пожилых и соматически ослабленных больных, в том числе в процессе длительной амбулаторной терапии.

Подобному профилю во многом соответствует современный антипсихотик тиаприд, который характеризуется преобладающим влиянием на мезолимбические и мезокортикальные структуры мозга при известной избирательности воздействия на D₂ дофаминэргические рецепторы. Кроме того, его отличает слабый аффинитет к рецепторам ацетилхолина, норадреналина, серотонина, гистамина и ГАМК. Именно подобные особенности механизма действия предопределяют безопасность применения тиаприда у пожилых пациентов.

Значительное место в описаниях и инструкциях к тиаприду занимают показания, связанные со спецификой психопатологии у подобных больных. Тревога, в некоторых случаях доходящая до ажитации с двигательным беспокойством, эмоциональная лабильность с преобладающим оттенком раздражительности, протекающие на фоне соматической ослабленности, не позволяющей прибегать к использованию традиционных нейролептиков, составляют основной круг подобных показаний [10]. При этом легко заметить, что перечисленная симптоматика весьма характерна для широкого круга органических психопатологических нарушений, который, как было отмечено выше, встречаются в старости с преобладающей частотой.

Цель настоящей работы заключалась в оценке наличия в структуре диспансерного контингента пожилых психически больных пациентов, которым, по крайней мере, на отдельных этапах наблюдения, может быть показана антипсихотическая терапия с минимальным риском возникновения побочных эффектов в ходе ее проведения. Другой аспект работы составила предварительная оценка широты применения тиаприда в амбулаторной психиатрической практике при психопатологической симптоматике, которая становится показанием для его применения у лиц позднего возраста.

Материал и методы исследования

Работа осуществлена в амбулаторном отделении психиатрической больницы им. П.П.Кашенко Санкт-Петербурга, обслуживающем крупный район города (Кировский). Кроме того, были использованы материалы амбулаторного приема больных в отделении гериатрической психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева. В обоих случаях проанализированы данные на начало 2019 года и за период первых его 6 месяцев.

В общей сложности с использованием сплошного метода в анализ были включены данные о 15 пациентах в возрасте 60 лет и старше, получавших лечение тиапридом в амбулаторных условиях. Большинство из них (81,3%) составили женщины. Возраст 68,8% больных находился в интервале 75–79 лет. Тиаприд назначался в суточной дозе 100–200 мг. Все пациенты до назначения указанной терапии иных психотропных средств не получали (первичное обращение), а оценка изменений в состоянии производилась по прошествии одной и двух недель от начала лечения с использованием шкалы CGI.

Результаты работы

Анализ структуры расстройств у пожилых больных, находящихся под наблюдением диспансерного отделения, показал, что почти половину из них (46,2%) составляют пациенты с разными вариантами нарушений (даже исключая страдающих деменцией) органического генеза, причем в основном речь

шла о галлюцинаторных и бредовых расстройствах, потребовавших на разных этапах наблюдения применения антипсихотической терапии. Вместе с тем, очевидно, что уже в силу этиологической природы этих расстройств у больных имелись предпосылки для возникновения побочной симптоматики, прежде всего –экстрапирамидной.

В 66,7% случаев больным, лечившимся тиапридом, он был назначен в связи с зрительный или слуховой галлюцинаторной симптоматикой, сопровождавшейся признаками умеренного когнитивного снижения; лишь в одном случае они получили вторичную бредовую интерпретацию в переживаниях пациентов (органический галлюциноз смешанной сосудисто-альцгеймеровской этиологии – F06.0). Клинический интерес представляет тот факт, что во всех наблюдениях отсутствовали обонятельные галлюцинации, которые достаточно широко встречаются при галлюцинозе позднего возраста, не связанном с органическим поражением головного мозга.

Из числа данных пациентов у 8 к концу первой недели лечения наметилась незначительная положительная динамика, а по прошествии двух недель у трех из них имело место значительное, а у 5 – существенное улучшение состояния по шкале CGI. По одному распределились пациенты с незначительной положительной динамикой (отмечена к концу второй недели) и с отсутствием перемен. Причем в последнем случае дополнение терапии малыми дозами галоперидола все же привело к незначительной положительной динамике.

У 3 пациентов клиническая картина характеризовалась признаками психической спутанности на фоне деменции альцгеймеровско-сосудистого происхождения (F05.1). Отмечалась дезориентировка во времени, в месте и окружающих лицах больные были ориентированы только приблизительно и лишь на протяжении дневного времени суток. Ориентировка в собственной личности включала знание своих имени, отчества и фамилии, а также года рождения, однако, определить собственный возраст больным не удавалось. Они не могли также вспомнить основную часть событий, имевших место в течение всего периода с момента появления признаков нарушенного сознания. В вечернее и ночное время усиливалось двигательное беспокойство, сон был значительно сокращен по продолжительности и наступал только в утренние часы. Отмечались фрагментарные зрительные галлюцинации. При этом следует отметить, что общая продолжительность этих явлений не превышала недели до обращения за психиатрической помощью, что, наряду с отсутствием опасных тенденций в поведении больных, объясняло факт попытки амбулаторной терапии данного состояния, несмотря на известную дезорганизацию поведения пациентов. Следует также иметь в виду, что, судя по результатам настоящего анализа, такие случаи

в амбулаторной практике относительно редки и чаще острые проявления спутанности становятся причиной госпитализации в стационар.

Вместе с тем уже к концу первой недели терапии у всех 3 больных с психической спутанностью было отмечено существенное улучшение состояния по шкале CGI, при котором проявления ажитации или двигательного беспокойства были полностью устранены, дезориентировка затрагивала только показатели времени и носила дисмнестический характер. Данное состояние сохранилось до момента завершения наблюдения.

Наконец, еще двое больных получали тиаприд в комплексной терапии депрессивного эпизода средней степени выраженности (F32), впервые возникшего в позднем возрасте. В качестве основной терапии в обоих этих случаях выступали антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Поводом для дополнения лечения тиапридом послужила значительная выраженность тревожных проявлений, сочетавшихся с сенестопатиями. В обоих случаях при этом было достигнуто существенное улучшение состояния по шкале CGI.

Следует особо отметить, что ни в одном случае рассматриваемого амбулаторного применения тиаприда не наблюдалось побочной симптоматики.

Обсуждение полученных данных

Результативность применения тиаприда при галлюцинаторных расстройствах во многом ставит вопрос о расширении представлений о спектре его психотропной активности в виде лишь умеренного седативного эффекта. В этой связи в литературе имеются сведения об эффективном адьювантном применении тиаприда при стойких слуховых галлюцинациях у больных шизофренией [11]. Причем углубление терапевтического эффекта было достигнуто после присоединения тиаприда к уже проводившемуся лечению галоперидолом или атипичными антипсихотиками. Немаловажно при этом, что подобное комбинирование не привело к появлению экстрапирамидной симптоматики.

Возможность такого клинического действия тиаприда со всей очевидностью вытекает из особенностей нейрохимических механизмов его действия. Так, принято считать, что возникновение продуктивной психопатологической симптоматики, в частности, галлюцинаций, в решающей мере обусловлено патологической активизацией дофаминэргических влияний и блокада последних составляет существенный компонент антипсихотического действия. При этом преобладание мезолимбических и мезокортикальных точек приложения препарата над nigrostriарными, а также избирательность влияния на D₂-рецепторы создает предпосылки для исключения запуска механизмов возникновения нежелательных экстрапирамидных симптомов.

Определенные «симптомы-мишени» для применения тиаприда, несомненно, присутствуют и при состояниях психической спутанности. При этом необходимо подчеркнуть, что общий транзиторный характер течения этих состояний во многом снимает вопрос о подборе избирательной антипсихотической терапии (направленной на конкретные психопатологические симптомы, например, галлюцинации), хотя с учетом вышесказанного такой эффект у препарата также следует предполагать. Основной задачей психофармакотерапии в случае картины спутанности становится коррекция проявлений общей возбужденности и двигательного беспокойства в разных их оттенках. С этой точки зрения умеренный (мягкий) седативный эффект тиаприда, практически не сопровождающийся побочным действием, оказывается весьма кстати. В условиях комплексного проведения терапии одновременно подвергаются редукции и все иные проявления острой спутанности.

Как хорошо известно, к числу широко распространенных в позднем возрасте психопатологических состояний относятся проявления депрессивного расстройства. Этому, несомненно, способствуют некоторые компоненты биопсихосоциальной модели возникновения заболеваний, в которой, применительно к данному периоду присутствует повышенная уязвимость вследствие неизбежных изменений центральной нервной системы и неблагоприятных внешних воздействий эмоционального плана, связанных с переходом к завершающему этапу жизни. В этой связи тиаприд в комплексе с антидепрессантами может быть особенно показан при гипотимных состояниях, протекающих с соматоформными, в том числе – ипохондрическими, проявлениями. Подобное сочетание часто обнаруживается при поздне-возрастных депрессиях, что во многом объясняется фактором «накопления» с течением жизни соматических недугов, которые при гипотимных психопатологических нарушениях получают субъективное отражение в переживаниях пациентов даже при формальной компенсации состояния с позиций специалистов по внутренним болезням. Тиаприд принадлежит к группе замещенных бензамидов, еще первые представители которых (в частности, сульпирид) обнаружили «тропность» к указанным проявлениям [12]. С учетом преобладающего седативного действия тиаприда результативности его применения следует ожидать при тревожной депрессии, которая характерна для аффективных нарушений у пожилых пациентов.

В плане оценки качеств лекарственных средств традиционно представляют интерес результаты сравнения эффективности с препаратами, считающимися «эталонными» в своих классах. Среди антипсихотиков в таком качестве выделяется галоперидол. К настоящему времени в литературе, как зарубежной, так и отечественной, имеются данные о сходной, по сравнению с ним (по крайней мере, при части состояний) эффективности применения тиаприда у пожилых пациентов, при одновременно большей степени переносимости и безопасности [4, 8]. В этой связи следует отметить, что отечественный препарат полного цикла производства тиаприд, относящийся к дженерическим, прошел все необходимые этапы испытаний еще в середине 90-х годов, в ходе которых подтвердил полное соответствие оригинальному препарату.

Выводы

В амбулаторном контингенте пожилых психически больных достаточно широко представлена группа пациентов с показаниями для применения антипсихотических препаратов с благоприятным профилем переносимости и безопасности, к которым относится тиаприд. Уже в процессе лечения первичных пациентов (фактически в порядке амбулаторной купирующей терапии) удастся достигнуть значительных положительных клинических результатов при наличии продуктивной психопатологической симптоматики и в некоторых случаях исключить необходимость госпитализации больных в психиатрический стационар в связи с таким традиционным для них состоянием, как психическая спутанность. Кроме того, с учетом известных данных о клинических свойствах замещенных бензамидов, к которым принадлежит и тиаприд, а также принимая во внимание наблюдения из настоящей работы, возможна аргументация дополнения указанным препаратом тимоаналептической терапии в процессе лечения широко распространенных в позднем возрасте депрессивных состояний.

Необходимы психообразовательные усилия в отношении пациентов и их близких, направленные на разъяснение в доступной форме значимости используемых в амбулаторной практике препаратов с учетом не только предотвращения рецидивов психопатологической симптоматики у больных-хроников, но и возможности быстрого и относительно безопасного устранения явлений, потенциально способных привести к госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безнос С.А., Максимова Н.Е. Долгосрочный прогноз числа психически больных пожилого и старческого возраста в Российской Федерации // Российский психиатрический журнал. 2006. С. 21–25.
2. Демчева Н.К., Кекелидзе З.И., Казаковцев Б.А., Макушкин Е.В. Динамика общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами населения Российской Федерации в возрасте от 60 лет и старше в 2000–2016 гг. // Российский психиатрический журнал. 2017. № 4. С. 4–11.
3. Захаров В.В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврологический журнал. 2006. № 2. С. 27–32.

4. Круглов Л.С., Беленцова Т.М., Беленцова В.С. Применение препарата тиаприд при состояниях острой психической спутанности в позднем возрасте // Российский психиатрический журнал. 2012. № 4. С. 53–57.
5. Полищук Ю.И. Актуальные вопросы пограничной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. № 3. С. 12–16.
6. Чуркин А.А., Творогова Н.А. Распространенность психических расстройств в Российской Федерации в 2010 г. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 2. С. 3–7.
7. Шмуклер А.Б. Обзор применения тиаприда в современных условиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 105–106.
8. Allain H., Dautzenberg P.H., Maurer K. et al. Double-blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment // Psychopharmacology. 2000. Vol.148, N 4. P. 361–366.
9. Buffel T., McGarry P., Phillipson C. et al. Developing age-friendly cities: case studies from Brussels and Manchester and implication for policy and practice // J. Aging. Soc. Policy. 2014. Vol. 26. P. 52–72.
10. Heun R., Rusler M., Allain H. Tiapride in gerontopsychiatry // Eur. Psychiatry. 2001. Vol.16, Suppl.1. P. 3–4.
11. Shah N.K., De Sousa A., Sonavane S. Tiapride for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia // Indian J. Psychol. Med. 2013. Vol. 35, N 4. P. 397–399.
12. Borenstein P., Champoin C., Cujo Ph. et al. Un psychotrope original: le Sulpiride // Sem. Hop. Paris. 1969. Vol. 25. P. 1301–1313.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АМБУЛАТОРНОЙ ГЕРОНТОПСИХИАТРИИ И ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИАПРИД

Л.С. Круглов, А.М. Виткин

Последние годы характеризуются положительной, в целом, тенденцией увеличения доли пожилого населения. Однако одновременно появляются и данные о росте показателей первичной заболеваемости и болезненности психическими расстройствами среди старших возрастных групп, причем в особенности это относится к лицам, страдающим органическими расстройствами, требующими особой осторожности при проведении психофармакотерапии в связи с повышенным риском побочных эффектов. Цель настоящей работы заключалась в оценке наличия в структуре диспансерного контингента пожилых психически больных пациентов, потенциально нуждающихся в проведении амбулаторной антипсихотической терапии (включая как купирующую, так и поддерживающую). Уста-

новлено, что такой контингент приближается к 50%. Проведенный клинический анализ показал возможность осуществления лечения препаратом тиаприд, относящимся к антипсихотикам со свойствами селективности и безопасности, при галлюцинаторных проявлениях, а в некоторых случаях – и при возникновении психической спутанности, а также при соматоформных симптомах в структуре депрессии. Имеющиеся данные сравнения результатов применения препарата с эталонным антипсихотиком галоперидолом диктуют необходимость более широкого внедрения тиаприда в амбулаторную терапию, в том числе – путем соответствующих психообразовательных воздействий.

Ключевые слова: амбулаторная терапия, поздний возраст, тиаприд.

TOPICAL ASPECTS OF OUT-PATIENT GERIATRIC PSYCHIATRY AND ISSUES OF USE OF TIAPRIDE

L.S. Kruglov, A.M. Vitkin

Recent years have been characterized by an undoubtedly positive, in general, tendency of increasing the share of the elderly population. However, at the same time there are data on the growth of primary morbidity and morbidity with mental disorders among older age groups. And in particular this applies to persons suffering from organic disorders that require special care when conducting psychopharmacotherapy due to an increased risk of side effects. The purpose of this work was primarily to assess the presence in the structure of a dispensary cohort of elderly mentally ill patients who potentially need to conduct outpatient antipsychotic therapy (including both relieving and supportive). It is

established that such contingent is approaching to 50%. A clinical analysis showed the possibility of treatment with tiapride, an antipsychotic with selectivity and safety properties, patients with hallucinatory manifestations, and in some cases with the emergence of mental confusion, as well as with somatoform symptoms in the structure of depression. However, available data comparing the results of using the drug with the reference antipsychotic haloperidol dictate the need for wider use of tiapride in ambulatory therapy, including through appropriate psycho-educational efforts.

Key words: out-patient therapy, old age, tiapride.

Круглов Лев Саввич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: levsavkrug@gmail.com

Виткин Александр Михайлович – старший ординатор амбулаторного отделения Санкт-Петербургской психиатрической больницы им. П.П.Кашенко

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТА С ШИЗОФРЕНИЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И МОТИВАЦИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

Н.Д. Семенова¹, Л.А. Бурьгина², А.В. Палин², М.И. Матросова³

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

²ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»

³Компания «Джонсон & Джонсон»

Основной парадигмой лечения шизофрении в настоящее время признается комплексная полипрофессиональная помощь, включающая как психофармакотерапию [1, 10, 27, 41], так психосоциальное лечение и психосоциальную реабилитацию больных [16]. Значительной части пациентов необходима длительная терапия. Показано, что при адекватной тактике ведения индивидуального клинического случая у пациентов повышается устойчивость ремиссии, состояние стабилизируется, вероятность госпитализации уменьшается, улучшаются показатели качества жизни, снижается общее экономическое бремя заболевания [32, 41]. И наоборот, недостаточное понимание пациентами и их родственниками необходимости длительной поддерживающей терапии приводит к нарушению режима лечения, ухудшению психического состояния, учащению госпитализаций и инвалидизации [7, 12, 26, 31].

Использование современных инъекционных атипичных пролонгированных антипсихотиков позволяет длительное время поддерживать концентрацию препарата в крови на стабильном уровне, улучшает комплаенс и в целом уменьшает показатель повторных госпитализаций [42]. Выбор данной группы препаратов предпочтителен и в связи с их лучшей, по сравнению с препаратами первого поколения, переносимостью (меньшая способность вызывать психофизическую индифферентность, явления гиперседации, а также ятрогенные когнитивные нарушения, ограничивающие функционирование пациента). Все это способствует ресоциализации больных, особенно важной именно на начальных этапах заболевания [15].

В настоящее время накоплен определенный положительный опыт применения современных инъек-

ционных атипичных пролонгированных антипсихотиков в практике длительной противорецидивной терапии шизофрении [20]. Речь идет о применении палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц, а также нового палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в 3 месяца. Использование инъекционных форм палиперидона длительного высвобождения позволяет снизить и финансовое бремя шизофрении, обусловленное затратами на ее лечение [6].

Вместе с тем, медикаментозная терапия вообще и терапия пролонгами, в частности, – является необходимым, однако, далеко не исчерпывающим элементом адекватного терапевтического воздействия. Эффективность долгосрочной фармакотерапии определяется разумным комбинированием фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами, предполагающими активное вовлечение больного и его родственников в лечебный процесс [10].

Психосоциальная терапия, лечебный процесс и личностно-социальное восстановление пациента с шизофренией

Формат комплексного оказания психиатрической помощи (психофармакотерапия и психосоциальные лечебно-реабилитационные мероприятия) – предмет многих исследований и клинических разработок [4]. Целесообразно рассмотреть это на фоне тех изменений в психиатрической помощи, что произошли за последние десятилетия.

О важности психосоциальной терапии и реабилитации психически больных говорили ведущие отечественные клиницисты [2, 8]. В настоящее время, в связи со сдвигом психиатрической помощи в направлении личностно-социального восстанов-

ления или *recovery* [21], ее роль особенно возрастает. Симптоматическое улучшение (как результат психотерапии) не обязательно ведет к восстановлению личностному. Необходимы специальные меры в рамках амбулаторной практики, позволяющие предотвратить утрату пациентом «социальных достижений и позиций» [2].

Выделяют ряд этапов психосоциальной терапии: этап активных психосоциальных воздействий, этап практического освоения пациентом ролевых функций и социальных позиций, этап закрепления и поддержки социального восстановления [2]. Ведение пациента с шизофренией в амбулаторной практике может охватывать все эти этапы [5].

Психиатрические пациенты часто имеют бедные социальные навыки и обедненное, недостаточно стимулирующее социальное окружение, негативно подкрепляющие друг друга. В русле сберегающе-превентивной реабилитации [2] вмешательства направляются на предупреждение социальной дезадаптации и сдерживание роста социальных потерь. Здесь важно многое: и активное вовлечение пациента и его родственников в лечебный процесс [33], и сочетание традиционной и инновационной систем реализации программ психосоциальной терапии [39], и учет тех конкретных изменений, что происходят в системе оказания психиатрической помощи [3]. При ведении пациента с шизофренией следует также учитывать и длительность нелеченого психоза, и стаж заболевания, так как с увеличением стажа происходит ослабление и угасание мотивации к социальному восстановлению, «все более утрачивается та ее составляющая, которая выражается в стремлении пациента вернуться к полноценной жизни как главной и наиболее высокой реабилитационной цели» [2].

Весь спектр психосоциальных мероприятий, осуществляемых в психиатрической практике, направлен на то, чтобы повысить уровень усилий пациента по преобразованию своей жизни. Психосоциальная терапия шизофрении в чем-то сходна с обучением и переобучением (пациента обучают чему-то или оживляют и поддерживают утраченный навык). Именно поэтому ценнейший материал, разработанный в педагогических науках, стал чрезвычайно востребован в данной области (особенно на волне интереса к нейро-когнитивным и социально-когнитивным программам для больных).

Основной набор программ психосоциальных мероприятий, осуществляемых в амбулаторной практике и направленных на личностно-социальное восстановление пациента с шизофренией, представлен доказательными, информированными исследованиями подходами: психообразование, тренинг социальных навыков, когнитивно-поведенческая терапия, семейная терапия, когнитивная ремедиация, метакогнитивный тренинг и др.

Психообразование – это интерактивный процесс предоставления адекватной и непротиворечивой

информации лицам с диагнозом психического заболевания и членам их семей [38]. Информирование потребителей помощи обычно осуществляется по следующим направлениям: стратегии личностно-социального восстановления (постановка целей в плане личностно-социального восстановления, разработка плана по достижению этих целей); практические знания и факты о болезни (идентификация симптомов, связанных с болезнью; рассеяние мифов о болезни и формирование представления о ней в реалистическом свете; адресация стигме); выстраивание сети социальной поддержки (стратегии усиления социальной поддержки и обучение этим стратегиям); снижение вероятности обострений (разработка плана по предотвращению обострений); эффективное использование лекарств (информирование о пользе и о возможных побочных эффектах медикаментозного лечения; полноценное сотрудничество с врачом, прояснение «за» и «против» на предмет приема лекарств); совладание со стрессом (стратегии редукции стресса и способность эффективно совладать с ним); решение проблем, связанных с симптомами болезни (обучение тому, как реагировать на возникающие симптомы, как жить с пока еще наличествующей симптоматикой); взаимодействие с системой медицинской помощи (этапы оказания помощи в рамках различных служб психического здоровья; права пациентов) [47].

Тренинг социальных навыков состоит из учебных мероприятий с использованием поведенческих методов, позволяющих пациентам с шизофренией обретать навыки межличностного общения и самостоятельного проживания, улучшать функционирование в сообществе [43].

Когнитивно-поведенческая терапия разрабатывалась как дополнительное лечение остаточных симптомов при шизофрении; использовались принципы и стратегии вмешательства, ранее разработанные для лечения тревоги и депрессии. Когнитивно-поведенческая терапия при шизофрении включает установление терапевтических отношений сотрудничества, развитие общего понимания проблемы, постановку целей и обучение пациентов методам и стратегиям снижения симптоматики или управления симптоматикой. Конкретные приемы терапии включают когнитивное реструктурирование, поведенческие эксперименты (тестирование реальности), самоконтроль (само-мониторинг) и обучение навыкам совладания. Когнитивно-поведенческая терапия при шизофрении часто сосредоточена именно на психотических симптомах (галлюцинациях или бредовых убеждениях), однако она также помогает преодолеть депрессию и тревогу, связанную с психотическими симптомами и их влиянием на жизнь человека [37, 44, 45].

Семейная терапия при шизофрении предполагает работу с семьей и обычно включает обучение

(улучшение знаний о болезни и об управлении ею), техники снижения стресса, эмоциональную проработку и регуляцию, а также структурированное решение проблем. Здесь распространены так называемые мульти-семейные группы как содружественная работа нескольких семей, где осуществляется и психообразование, и поведенческая семейная терапия в формате группы [33]. Программа обычно состоит из четырех этапов: 1) объединение (построение альянса); 2) проведение образовательных семинаров по теме «шизофрения»; 3) профилактика рецидивов посредством использования группового формата решения проблем; 4) профессиональная и социальная реабилитация.

Когнитивная ремедиация относится к нефармакологическим методам улучшения когнитивных функций у лиц с тяжелыми психическими расстройствами [30]. Когнитивно-восстановительная терапия обычно предполагает работу пациента с материалом компьютерных программ различной продолжительности и сложности; однако она может осуществляться в рамках индивидуальной работы с клиницистом (не опосредованной компьютером). За счет стимулирующего обучения происходит восстановление или улучшение когнитивных функций (внимания, рабочей памяти, планирования и исполнительских функций). Такие программы успешно компенсируют когнитивный дефицит [28, 29]. В настоящее время когнитивная ремедиация активно развивается в направлении повышения качества собственно методического материала.

Метакогнитивный тренинг при психозах – это новый психосоциальный подход к воздействию на продуктивную симптоматику при шизофрении, особенно на бредовые идеи [36]. Методика, предполагающая 8 структурированных групповых сессий, разработана Steffen Moritz и Todd Woodward [35] и переведена на множество языков, в том числе на русский [13].

Психосоциальная терапия больных шизофренией активно развивается, и ее удельный вес в комплексном лечении психотических расстройств возрастает. Следует отметить современную тенденцию к интеграции методов психосоциальной терапии на основе определенного набора обязательных элементов: когнитивно-поведенческих, мотивирующих и фокусирующихся на решении проблем. Важно понимать, для каких категорий пациентов с шизофренией, и для решения каких проблем психосоциальная терапия предназначена. Речь идет о призыве осуществлять более фокусированные вмешательства для тех или иных групп пациентов (например, больных шизофренией на начальном этапе болезни, больных-хроников с частыми госпитализациями, больных с неустойчивой трудовой адаптацией, одиноких больных и т.п.).

Европейскому клиническому сообществу недавно была представлена комплексная, скоординированная

программа исследований в области психического здоровья, в основе которой – систематические обзоры и результаты обширных междисциплинарных консенсусных оценок, проведенных с привлечением специалистов системы охраны психического здоровья (психиатров, психотерапевтов, психологов, социальных работников и медицинских сестер), а также лиц с проблемами психического здоровья. Среди приоритетов, которые в течение следующих 10 лет смогли бы снизить экономическое бремя психических заболеваний, особо выделена психосоциальная терапия шизофрении [46].

Комбинирование фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами

Комбинирование фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами представляет собой особое направление исследований и клинических разработок. Первые комбинирования такого рода были представлены в виде сочетания медикаментозной терапии с психообразованием, психологическим просвещением пациентов и их семей [20].

Доказательств эффективности такого «тандема» (медикаментозная терапия+психообразование) за годы накопилось множество [14, 19]. Среди них – отечественные исследования эффективности комплексного медикаментозно-психообразовательного подхода при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми рецидивами [11]. Было отмечено достоверное улучшение социального функционирования пациентов (по шкале GAF) на протяжении всего проспективного периода; у пациентов, получающих инъекционные атипичные пролонги, имела место более выраженная положительная динамика по сравнению с пациентами, получавшими традиционные нейролептики и пероральные атипичные антипсихотики.

Опыт применения программы комплексного терапевтического вмешательства у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания показал следующее. У пациентов, получавших психосоциальное лечение, отмечалось улучшение комплаенса; они достоверно чаще находились под динамическим наблюдением специалистов (90,14% против 51,22%, $p<0,0001$), регулярно принимали поддерживающую терапию (74,07% против 50,0%, $p<0,05$), реже от нее отказывались (14,81% против 35,71%, $p<0,05$) [9].

Таковы отдельные результаты комбинирования медикаментозной терапии с психообразованием. Комбинирование фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами в современных условиях, главным образом, представлено в виде присоединения когнитивно-поведенческой терапии к медикаментозному лечению, самостоятельно или в сочетании с другими видами психосоциальной

терапии [25]. При ведении пациента с шизофренией в амбулаторной практике такое комбинирование оказалось весьма эффективным: во-первых, в плане редукции симптоматики; во-вторых, в плане большего количества времени, которое пациент проводит плодотворно и конструктивно в своей повседневной жизнедеятельности [25]. Присоединение когнитивной ремедиации к медикаментозной терапии также показало клинически значимые положительные результаты [23, 24].

Мотивация к лечению и реабилитации

Психологические исследования указывают на важную роль мотивации в эффективности любой человеческой деятельности, в том числе и деятельности пациента как участника лечебно-реабилитационного процесса [18]. В ходе болезни мотивация к лечению и реабилитации, к личностно-социальному восстановлению стремительно падает, и пациенты не демонстрируют должных результатов терапии [2, 3]. Психообразовательные программы, повышающие комплаентность больных, не срабатывают из-за пассивного сопротивления пациента как в отношении медикаментозной терапии, так и в отношении психосоциальных мер, присоединяемых к лечению. Высказывания врачей, ведущих пациента с шизофренией, об активной роли пациента в принятии им сознательных решений – подчас остаются лишь на уровне призывов и деклараций, так как не задействованы в полной мере мотивационные и личностные факторы лечебно-реабилитационного процесса.

Ведущие зарубежные специалисты отмечают исключительную важность обращения к ресурсу внутренней мотивации больного при построении любых лечебно-реабилитационных программ [22]. Так, Alice Medalia [34], один из мировых лидеров данного направления, разрабатывает психолого-педагогические мотивирующие воздействия, основанные на достижениях психологии мотивации, и улучшающие качество и конечный результат

когнитивной ремедиации и других «когнитивно-информационных» подходов для пациентов с шизофренией.

Эффективность комбинированного вмешательства (медикаментозная терапия + психосоциальная терапия) также может определяться тем, в какой степени задействована мотивация пациента. На базе ряда амбулаторных служб ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина» и ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента Здравоохранения города Москвы осуществляются программы внедрения психосоциальных методов в практику с учетом мотивирующих компонентов. Проводятся циклы занятий с группами психически больных по различным методикам с подключением психосоциальной методики для мотивирования пациентов [18]. При полипрофессиональном ведении пациента с шизофренией в амбулаторной практике практический врач может по-разному комбинировать и использовать данную методику: 1) как самостоятельное вмешательство; 2) как установочное вмешательство (в виде подводящего сокращенного цикла) при реализации других типов психосоциальной терапии; а также 3) в виде мотивирующих «включений», осуществляемых в ходе иных психосоциальных мероприятий (например, при реализации базового психообразования) [40]. Каждому из вариантов отвечает своя процедура, а также предлагаемые пациентам учебные материалы.

Заключение

Разумное комбинирование различных психосоциальных подходов из арсенала современных с присоединением специальных мотивирующих вмешательств – на фоне медикаментозной терапии – позволит улучшить результаты лечения, повысить качество и реальную отдачу в работе психиатрических служб на фоне минимизации затрат и ресурсосбережения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Мосолов С.Н. Некоторые новые способы преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией (Методические рекомендации). М., 1988. 48 с.
2. Гурович И.Я. Сберегающе-превентивная психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, №1. С. 5–9.
3. Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 5–10.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. Медпрактика-М., 2007. 492 с.
5. Гурович И.Я., Семенова Н.Д. Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации шизофрении: современные тенденции // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 4. С. 78–86.
6. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм палиперидона пациентов с шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2017. № 2. С. 85–92.
7. Иванов М.В., Костерин Д.Н., Лукманова К.А. Перспективы применения новой генерации атипичных антипсихотиков для поддерживающей терапии у больных шизофренией (на примере Палиперидона в таблетках длительного высвобождения) // Обозрение психиатрии. 2009. С. 13.
8. Кабанов М.М. Реабилитация психически больных. 1985. 256 с.
9. Мовина Л.Г. Опыт применения программы комплексного терапевтического вмешательства у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 3. С. 48–55.
10. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. М., 2012. 480 с.
11. Мосолов С.Н., Бурыгина Л.А., Ушаков Ю.В. Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании амбулаторной

- помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями // Современная терапия психических расстройств. 2010. № 1. С. 5–12.
12. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6. № 4. С. 159–162.
 13. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В. Метакогнитивный тренинг для больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 3. С. 33–37.
 14. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. 544 с.
 15. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 3. С. 67–72.
 16. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. 420 с.
 17. Семенова Н.Д., Гурович И.Я. Модуль формирования мотивации к реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: Методические рекомендации. М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сергеевского» Минздрава России, 2016. 35 с.
 18. Семенова Н.Д., Кузьменко А.Ю., Костюк Г.П. Психообразование: проблемы и направления исследований // Обозрение психиатрии и мед. психологии. 2016. № 4. С. 3–11.
 19. Семенова Н.Д., Сальникова Л.И. Проблема образования психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8. № 4. С. 30–39.
 20. Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. Региональный опыт применения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц в натуралистических условиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 2. С. 42–51.
 21. Anthony W.A. Recovery from mental illness: the guiding vision of the mental health service system in the 1990s // Psychosoc. Rehab. J. 1993. Vol. 16. N 4. P. 11–23.
 22. Bismark A.W., Thomas M.L., Tarasenko M., Shiluk A.L., Rackelmann S.Y., Young J.W., Light G.A. Relationship between effortful motivation and neurocognition in schizophrenia // Schizophr. Res. 2018. Vol. 193. P. 69–76.
 23. Bowie C.R., McGurk S.R., Malsbach B., Patterson T.L., Harvey P.D. Combined cognitive remediation and functional skills training for schizophrenia: effects on cognition, functional competence, and real-world behavior // Am. J. Psychiatr. 2012. Vol. 169. N 7. C.710–718.
 24. Cella M., Preti A., Edwards C., Dow T., Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: a network meta-analysis // Clin. Psychol. Rev. 2017. Vol. 52. P. 43–51.
 25. Fowler D., Hodgekins J., Painter M., Reilly T., Crane C., Macmillan I., Jones P.B. Cognitive behaviour therapy for improving social recovery in psychosis: a report from the ISREP MRC Trial Platform study (Improving Social Recovery in Early Psychosis) // Psychol. Med. 2009. Vol. 39. N 10. P. 1627–1636.
 26. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary // J. Clin. Psychiatr. 2003. Vol. 64. P. 5–19.
 27. Kuipers E., Yesufu-Udechuku A., Taylor C., Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance // BMJ. 2014. 348, g 1173.
 28. Kurtz M.M. Cognitive remediation for schizophrenia: current status, biological correlates and predictors of response // Expert Rev. Neurotherapeutics. 2012. Vol. 12. N 7. C. 813–821.
 29. Kurtz M.M., Gagen E., Rocha N.B., Machado S., Penn D.L. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: A critical review and effect-size analysis of controlled studies // Clin. Psychol. Rev. 2016. Vol. 43. C. 80–89.
 30. Kurtz M.M., Sartory G. Treatment approaches with a special focus on neurocognition: overview and empirical results // Neurocog. Soc. Cog. Schizophr. Patients. 2010. Vol. 177. P. 37–9.
 31. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 1581–1589.
 32. Marder S.R. Overview of Partial Compliance // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64. P. 3–9.
 33. McFarlane W.R. Family interventions for schizophrenia and the psychoses: A review // Family Process. 2016. Vol. 55. N 3. P. 460–482.
 34. Medalia A., Saperstein A. The role of motivation for treatment success // Schizophr. Bull. 2011. Vol. 37. Suppl. 2. P. S122–S128.
 35. Moritz S. et al. AS02-03-Metacognitive training for schizophrenia // Eur. Psychiatry. 2012. Vol. 27. P. 1–17.
 36. Moritz S., Woodward T.S., Balzan R. Is metacognitive training for psychosis effective? // Expert Review of Neurotherapeutics. 2016. 16:2, 105–107.
 37. Rector N.A., Seeman M.V., Segal Z.V. Cognitive therapy for schizophrenia: A preliminary randomized controlled trial // Schizophr. Res. 2003. Vol. 63. P. 1–11.
 38. Pekkala E.T., Merinder L.B. Psychoeducation for schizophrenia // Cochr. Database Systematic Rev. 2002. N 2.
 39. Schlosser D.A. et al. Efficacy of PRIME, a mobile app intervention designed to improve motivation in young people with schizophrenia // Schizophr. Bull. 2018. Vol. 44. N 5. P. 1010–1020.
 40. Semenova N. Brief Assessment of Cognition and Cognitive Remediation in Schizophrenia: Implications for Psychoeducation // Early Interventions Psychiatry. 2016. Vol. 10. P. 194–194.
 41. Taylor M., Perera U. NICE CG178 Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management an evidence-based guideline? // Br. J. Psychiatr. 2015. Vol. 206. N 5. P. 357–359.
 42. Waddell L., Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review // Br. J. Psychiatr. 2009. Vol. 195. N S52. P s43–s50.
 43. Wallace C.J., Liberman R.P. Social skills training for patients with schizophrenia: A controlled clinical trial // Psychiatr. Res. 1985. Vol. 15. N 3. P. 239–247.
 44. Wykes T., Steel C., Everitt B., Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34. N 3. P. 523–537.
 45. Wykes T., Huddy V., Cellard C., McGurk S.R., Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes // Am. J. Psychiatr. 2011. T. 168. N 5. P. 472–485.
 46. Wykes T., Haro J.M., Belli S.R. et al. Mental health research priorities for Europe // Lancet Psychiatry. 2015. Vol. 2. N 11. P. 1036–1042.
 47. Xia J., Merinder L.B., Belgamwar M.R. Psychoeducation for schizophrenia // Cochrane Database Systematic Rev. 2011. N 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТА С ШИЗОФРЕНИЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И МОТИВАЦИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

Н.Д. Семенова, Л.А. Бурягина, А.В. Палин, М.И. Матросова

В статье на основе анализа современных публикаций, освещаются вопросы психосоциальной терапии в рамках комплексного подхода к ведению пациента с шизофренией в амбулаторной практике. Описывается формат комбинирования фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами. Кроме того,

указывается на важность обращения к ресурсу внутренней мотивации больного при построении любых лечебно-реабилитационных программ.

Ключевые слова: шизофрения, психосоциальные вмешательства, амбулаторная помощь, мотивация к лечению.

COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS IN OUTPATIENT SETTING: PSYCHOPHARMACOTHERAPY, PSYCHOSOCIAL INTERVENTIONS, AND TREATMENT MOTIVATION

N.D. Semenova, L.A. Burygina, A.V. Palin, M.I. Matrosova

A review of the current literature is presented, which highlights the issues of psychosocial therapy as part of a comprehensive approach to managing a patient with schizophrenia in outpatient practice. The format of the combination of pharmacotherapy with psychosocial interventions is described. In addition,

the importance of referring to the resource of internal motivation of the patient while building any treatment and rehabilitation programs is outlined.

Key words: schizophrenia, psychosocial interventions, outpatient settings, treatment motivation.

Семенова Наталья Дмитриевна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: niyami2020@gmail.com

Бурьгина Лариса Андреевна – кандидат медицинских наук, Главный врач ГБУЗ Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина»; e-mail: lar.burygina@yandex.ru

Палин Александр Васильевич – врач-психиатр, заведующий центром психолого-психотерапевтической помощи ГБУЗ Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина»; e-mail: ravelpalin@yandex.ru

Матросова Марина Игоревна – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, медицинский советник, компания «Джонсон&Джонсон»; e-mail: mmatroso@its.jnj.com

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕВРОЛОГА

Н.И. Шова, В.А. Михайлов, Ю.В. Попов, А.К. Дружинин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ России, Санкт-Петербург

Эпилепсия является наиболее распространенным психоневрологическим заболеванием и затрагивает более 50 миллионов человек во всем мире [12, 47]. Международная противоэпилептическая лига и Международное бюро по эпилепсии рассматривают данное заболевание как патологию головного мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к возникновению моторных и не моторных приступов и биологическими, когнитивными, патофизиологическими и социальными последствиями этого состояния. Эта связь может отражать анатомический и нейробиологический источник как эпилептических приступов, так и поведенческих проявлений [20]. Данная нозология относится к мультидисциплинарным заболеваниям и по МКБ-10 кодируется как неврологическим (G40), так и психиатрическим (F07.0) шифрами. Диагностика видов приступов и возможной их этиологии не вызывает затруднений. Значительные сложности возникают при верификации психических расстройств, обычно в 2–3 первых года болезни. Это отмечают многие авторы, преимущественно психиатры. К таким проявлениям болезни можно отнести: характерологические особенности, когнитивное снижение, симптомы депрессии, поведенческие расстройства, аффективную неустойчивость и другие [1–4].

Эпилепсия является серьезным бременем среди населения всего мира. Недавний мета-анализ показал, что медиана заболеваемости эпилепсией на 100 000 человек в год составляет 45,0 в странах с высоким уровнем дохода и 81,7 на 100 000 человек в остальном мире [6].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 800 000 человек умирают от самоубийств в год. На примере последних исследований было выявлено, что пациенты с эпилепсией имеют наиболее высокий риск смертности по сравнению со здоровым населением. Среди основных факторов риска выделяют: отсутствие контроля над приступами, эпилептический статус в анамнезе, структурная этиология заболевания (врожденные

аномалии развития коры головного мозга, сосудистые заболевания), наличие сопутствующей психиатрической патологии [15, 28, 33, 34].

Действительно, существует общее мнение, что частота нейроповеденческих расстройств выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции, хотя некоторые авторы утверждают, что данная переоценка связана с ошибками в выборке или нерациональными контрольными группами. Психиатрические сопутствующие заболевания у пациентов с эпилепсией встречаются относительно часто. Несмотря на высокий уровень распространенности психопатологических расстройств, на данный момент достоверно установленной патофизиологической связи между эпилептогенезом и поведенческими нарушениями нет. Из-за этого используются данные о первичных психических расстройствах, при условии, что они могут быть применимы к пациентам с эпилепсией.

Многие, но не все, авторы также соглашаются с тем, что связь между нейроповеденческими расстройствами и височной локализацией эпилептического очага достаточно сильная. В исследовании «случай-контроль» [35] проведенном в Южной Корее, основанном на регистре клинических случаев пациентов с эпилепсией (n=35 638), выявлено, что пациенты с височной формой эпилепсии подвергаются более высокому риску развития суицидальных намерений.

Множество взаимодействующих биологических и психосоциальных факторов определяют риск развития суицидальных намерений у пациентов с эпилепсией, а поведенческие расстройства при эпилепсии имеют многофакторную этиологию [38]. В частности, на данный момент выделяют следующие, вероятные, механизмы взаимосвязи между эпилепсией и поведенческими нарушениями:

1. Общая невропатология.
2. Генетическая предрасположенность.
3. Иctalный нейрофизиологический эффект.
4. Гипометаболизм вокруг эпилептического очага.

5. Вторичный эпилептогенез.
6. Изменение чувствительности рецептора.
7. Вторичные эндокринологические изменения.
8. Первичная, независимая психиатрическая болезнь.

9. Последствия медицинского или хирургического лечения.

10. Следствие психосоциального бремени эпилепсии.

Психиатрические расстройства у пациентов с эпилепсией могут негативно влиять на течение основного заболевания и способствовать ухудшению качества жизни, а также повышению смертности среди пациентов с эпилепсией [8, 40]. Тем не менее, психопатологическая симптоматика часто не распознается и не лечится у людей с эпилепсией [18, 38], и остается много вопросов как о степени, так и о характере отношений между эпилепсией и конкретными психическими расстройствами.

Наиболее распространенными психическими состояниями при эпилепсии являются депрессия, тревога и психозы [13, 14, 21, 22, 26, 43]. Распространенность психических расстройств у пациентов с эпилепсией и среди населения представлена в таблице [39].

Распространенность психических расстройств у пациентов с эпилепсией и среди населения

Психиатрическое расстройство	Контроль	Пациенты с эпилепсией
Большое депрессивное расстройство	10,7%	17,4%
Тревожное расстройство	11,2%	22,8%
Расстройство настроения	19,6%	34,2%
Суицидальные намерения	13,3%	25,0%
Другие	20,7%	35,5%

Суицидальность (совершенное самоубийство, попытка самоубийства и суицидальные мысли) встречается значительно чаще среди людей с эпилепсией, чем среди населения в целом [7, 16, 30, 45].

Связь между эпилепсией и самоубийством сложна и многофакторна.

Психиатрические побочные эффекты, включая симптомы депрессии и тревоги, были зарегистрированы с использованием нескольких антиэпилептических препаратов, в частности, барбитуратов (фенобарбитал и примидон), топирамата, тиагабина, зонисамида, вигабатрина и леветирацетама [23, 42, 43].

Частота суицидальных явлений, связанных с конкретными антиэпилептическими препаратами (АЭП), систематически не изучена. Эти данные могут отражать естественное течение основного, рецидивирующего психического заболевания без реального эффекта от АЭП.

Частые риски, связанные с суицидальностью, включают в себя следующее [17]:

1. Текущая или прошлая история аффективных и тревожных расстройств.

2. Семейная психиатрическая история расстройств настроения, особенно суицидального поведения.

3. Прошлые попытки самоубийства.

В январе 2008 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выпустило предупреждение о связи между суицидальностью и АЭП, заключив, что существует статистически значимый, в 1,8 раза повышенный риск суицидальности при воздействии АЭП. Этот вывод основан на результатах мета-анализа, который включал данные 199 рандомизированных клинических испытаний 11 антиэпилептических препаратов: карбамазепина, фелбамата, габапентина, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина, прегабалина, тиагабина, топирамата, вальпроата и зонисамида. Мета-анализ охватил 43 892 пациента, проходивших лечение эпилепсии и психических расстройств. Результаты данного исследования были следующие: 4,3 пациента из 1 000 совершили суицид в группе принимавших АЭП, в группе контроля самоубийств не зарегистрировано. Результаты этого мета-анализа должны рассматриваться с большой осторожностью, и необходимы дополнительные исследования [11].

В отсутствие проспективных рандомизированных контролируемых испытаний антиэпилептических препаратов с исходной оценкой суицидальности и сопутствующих психиатрических заболеваний этот вопрос остается без ответа. Однако, учитывая предупреждение FDA, такой скрининг должен быть частью клинической практики.

Вопрос просуицидогенного эффекта леветирацетама остается открытым и требует дальнейших исследований, так как по данным M.Mula и соавт. [31], данному препарату присущ депрессогенный эффект.

Кроме того, повышенный риск побочных эффектов АЭП у пациентов с эпилепсией с клинической и субклинической депрессией и тревогой [27, 36] может способствовать ухудшению психиатрических симптомов и качества жизни. Это, в свою очередь, может усугубить чувство безнадежности и суицидальное поведение. Роль злоупотребления психоактивными веществами для самостоятельного лечения депрессии, тревоги и биполярного расстройства у пациентов как с эпилепсией, так и без нее в этом каскаде событий не следует недооценивать, и особенно у подростков.

Должны ли клиницисты верифицировать суицидальное поведение у всех пациентов с эпилепсией и оценить все факторы риска, которые могут повлиять на его формирование, перед назначением антиэпилептической терапии? Очевидно, что это должно

быть частью оценки пациентов, у которых наблюдается психиатрическая коморбидность.

Наличие скрининговых инструментов для выявления аффективных и поведенческих расстройств может помочь выявить пациентов с этими сопутствующими заболеваниями, которые затем должны быть оценены на предмет суицидальности.

Такие психометрические шкалы, как опросник депрессии для пациентов с эпилепсией (Neurological Disorder Depression Inventory for Epilepsy – NDDIE) и анкета здоровья пациента (PHQ-9), включают в себя раздел суицидального поведения и могут использоваться в амбулаторной практике в качестве скринингового инструмента [29]. В качестве альтернативы, врачи могут просто спросить пациентов, были ли у них мысли о самоубийстве в последнее время или в прошлом.

Знание факторов риска поможет клиницистам определить пациентов с наибольшим риском самоубийства. Тем не менее, широкий возрастной диапазон исследований, от 18 до 75 лет, и отсутствие информации о распределении пациентов по возрасту не позволили сделать выводы о возрастных факторах риска. Это особенно важно, потому что подростки и молодые люди имеют различные факторы риска самоубийства, чем гериатрические пациенты. В подростковом и юношеском возрасте факторы риска включают в себя попытку суицида в прошлом, суицидальные мысли, семейную историю самоубийств и депрессии, проблемы с обучением и злоупотребление психоактивными веществами. У гериатрических пациентов медицинские сопутствующие заболевания, психические расстройства (в основном депрессия), функциональные нарушения и стрессовые события в жизни повышают уязвимость к самоубийству. Возрастные факторы среди факторов риска самоубийства должны быть изучены в больших репрезентативных выборках молодых и гериатрических пациентов с эпилепсией, чтобы они имели обобщенные клинические значения [41].

Как упомянуто выше, медицинские сопутствующие заболевания особенно важны при риске самоубийства у пожилых пациентов. Фактически, «окно» для формирования суицидальных намерений за 3 года до и через 1 год после установления диагноза (будь то эпилепсия или психическое расстройство), может просто отражать отсутствие лечения основных психиатрических состояний, учитывая двустороннюю связь между эпилепсией и психическими расстройствами [19].

Также указывают на взаимосвязь между суицидальным поведением и наиболее распространенными жалобами у пациентов с эпилепсией на бессонницу и головные боли [10], сообщениями о неблагоприятных жизненных событиях [9], злоупотреблением алкоголем и прошлым медицинским или хирургическим лечением [5].

Как неврологи, мы склонны концентрироваться на контроле над приступами, и сопутствующие психические заболевания или непсихотические психические расстройства часто не верифицируются, либо недооцениваются. Распознавание психиатрических проявлений – это область, которая нуждается в улучшении. После выявления психопатологической симптоматики возникают следующие вопросы [26]:

1. Связаны ли данные психопатологические симптомы с проявлением эпилепсии (преиктальные, иктальные, постиктальные).
2. Влияние антиэпилептической терапии на возникновение и течение психопатологических симптомов.
3. Возможности социальной реабилитации для данных пациентов.
4. Какие риски возможны в будущем.

Ввиду феноменологии эпилепсии, её тесная взаимосвязь с психическими и непсихотическими психическими расстройствами имеет историческую базу. Традиционный подход к лечению эпилепсии заключается в том, чтобы сосредоточиться на купировании приступов и, соответственно, улучшить качество жизни пациентов. J.C.Sackellares и S.Berent [34], утверждают, что всесторонняя помощь больному эпилепсией требует «внимания к психологическим и социальным последствиям эпилепсии». В рамках биопсихосоциального подхода мы должны учитывать не только биологический компонент заболевания, но психологические и социальные факторы (аффективные расстройства, изменение личности, склонность к дезадаптивным формам поведения, которые формируются под бременем заболевания) [24, 25]. В соответствии с данным подходом, сосредоточение внимания только на купировании приступов, которые занимают лишь небольшую часть жизни пациента, не решает многих проблем, оказывающих неблагоприятное влияние на качество жизни пациента с эпилепсией.

Хорошее понимание бремени коморбидности заболевания необходимо для лучшего распознавания и лечения, а также для информирования врачей о необходимости обучения. Кроме того, наблюдаемые ассоциации могут пролить свет на понимание общих механизмов эпилепсии и конкретных форм психопатологии.

Раннее выявление и лечение психических расстройств у пациентов с эпилепсией чрезвычайно важно, поскольку своевременная верификация данных состояний способствует улучшению качества жизни, снижает суицидальность и помогает улучшить контроль над приступами. Принимая во внимание побочные эффекты антиэпилептических препаратов и их влияние на уже существующие психиатрические симптомы, можно избежать ухудшения симптомов заболевания у пациента и помочь в соблюдении режима лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громов С.А., Якунина О.Н. Непсихотические психические расстройства и изменения личности на начальных стадиях эпилепсии (клинико-психологическое исследование) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. № 2. С. 18–24.
2. Калинин В.В. Изменения личности и мнестико-интеллектуальный дефект у 19 больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004. № 2. С. 64–73.
3. Коцюбинский А.П. Непсихотические расстройства в контексте биопсихосоциальной концепции психических заболеваний // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2014. № 23 (3). С. 3–7.
4. Незнанов Н.Г., Киссин М.Я. Изменения личности у больных эпилепсией // Эпилепсия / Под ред. Н.Г.Незнанова. СПб., 2010. С. 463–490.
5. Шова Н.И., Михайлов В.А., Одинцова Г.В., Дружинин А.К., Попов Ю.В. Современный взгляд на проблему формирования суицидального поведения у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии в послеоперационном периоде (литературный обзор) // Трансляционная медицина. 2019. №6 (2). С. 27–33.
6. Bell G.S., Neligan A., Sander J.W. An unknown quantity – The worldwide prevalence of epilepsy // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55. P. 958–962.
7. Beyenburg S., Mitchell A.J., Schmidt D., Elger C.E., Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management // *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 7(2). P. 161–171.
8. Christensen J., Vestergaard M., Mortensen P.B., Sidenius P., Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. P. 693–698.
9. Choo C.C., Ho R.C., Burton A.A.D. Thematic Analysis of Medical Notes Offers Preliminary Insight into Precipitants for Asian Suicide Attempts: An Exploratory Study // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. Vol. 15. P. 809.
10. Choo C.C., Diederich J., Song I., Ho R.C. Cluster analysis reveals risk factors for repeated suicide attempts in a multi-ethnic Asian population // *Asian J. Psychiatry*. 2014. Vol. 8. P. 38–42.
11. Chou I.C., Chang Y.T., Chin Z.N., Muo C.H., Sung F.C., Kuo H.T. et al. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (3): e57926.
12. Dheeraj R., Kerr M.P., McManus S., Jordanova V., Lewis G., Brugha T.S. Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population-based study // *Epilepsia*. 2012. Vol. 53 (6). P. 1095–1103.
13. Ettinger A.B., Kanner A.M. *Psychiatric issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Williams, 2007. P. 203–247.
14. Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma // *Neurology*. 2004. Vol. 63(6). P. 1008–1014.
15. Fazel S., Wolf A., Langstrom N., Newton C.R., Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study // *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 1646–1654.
16. Goldstein M.A., Harden C.L. Epilepsy and Anxiety // *Epilepsy Behav.* 2000. Vol. 1(4). P. 228–234.
17. Harden C.L. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment // *Neurology*. 2002. Vol. 59. P. 48–55.
18. Hermann B.P., Seidenberg M., Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression // *Epilepsia*. 2000. Vol. 41(2). P. 31–41.
19. Hesdorffer D.C., Ishihara L., Mynepalil L., Webb D.J., Weil J., Hauser W.A. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association // *Ann. Neurol.* 2012. Vol. 72 (2). P. 184–191.
20. Jette N., Beghi E., Hesdorffer D., Moshé S.L., Zuberi M.S., Medina M.T., Bergen D. ICD coding for epilepsy: Past, present, and future – A report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy // *Epilepsia*. 2015. Vol. 56 (3). P. 348–355.
21. Jobe P.C., Dailey J.W., Wernicke J.F. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders // *Crit. Rev. Neurobiol.* 1999. Vol 13(4). P. 317–156.
22. Jobe P.C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective // *Epilepsy Behavior*. 2003. Vol. 4 (3). P. 14–24.
23. Kanner A.M., Barry J.J., Gilliam F. Psychiatric Comorbidities in epilepsy: Streamlining Recognition and Diagnosis to Improve Quality of Life // *Counselling Points*. 2009. Vol.1. P. 1–15.
24. Kanner A.M., Barry J.J., Gilliam F., Hermann B., Meador K.J. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? // *Epilepsia*. 2012. Vol. 53. P. 1104–1108.
25. Keezer M.R., Bell G.S., Neligan A., Novy J., Sander J.W. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy // *Neurology*. 2016. Vol. 86. P. 704–712.
26. Kobau R., Gilliam F., Thurman D.J. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey // *Epilepsia*. 2006. Vol. 47(11). P. 1915–1921.
27. Marsh L., Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review // *Epilepsy Res.* 2002. Vol. 49(1). P. 11–33.
28. Mula M., Agrawal N., Mustafa Z., Mohanalingham K., Cock H.R., Lozadi D.A., von Oertzen T.J. Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression // *Epilepsy Behavior*. 2015. Vol. 45. P. 64–67.
29. Mula M., McGonigal A., Micoulaud Franchi J.A., May T. W., Labudde K., Brandt C. Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE // *Epilepsia*. 2016. Vol. 57(6). P. 949–955.
30. Neligan A., Sander J.W. Premature mortality in epilepsy: is it preventable? // *Expert Rev Neurother.* 2011. Vol. 11. P. 767–770.
31. Nevalainen O., Ansakorpi H., Simola M., Raitanen J., Isojärvi J., Artama M. et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality. A systematic review and meta-analysis // *Neurology*. 2014. Vol. 83. P. 1968–1977.
32. Park S.-J., Lee H.B., Ahn M.H., Park S., Choi E.J., Lee H.-J., Ryu H.U., Kang J.-K., Hong J.P. Identifying Clinical Correlates for Suicide Among Epilepsy Patients in South Korea: A Case-Control Study // *Epilepsia*. 2015. Vol. 56. P. 1966–1972.
33. Perucca P., Jacoby A., Marson A.G., Baker G.A., Lane S., Benn E.K., Thurman D.J., Hauser W.A., Gilliam F.G., Hesdorffer D.C. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study // *Neurology*. 2011. Vol. 76. P. 273–279.
34. Sackellares J.C., Berent S. Psychological Disturbances in Epilepsy // *Neurology*. 2000. Vol. 54(1). P. 8–14.
35. Schmitz E.B., Robertson M.M., Trimble M.R. Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors // *Epilepsy Research*. 1999. Vol. 35(1). P. 59–68.
36. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N., Williams J., Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis // *Epilepsia*. 2007. Vol. 48(12). P. 2336–2344.
37. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: investigating the relationship between psychological factors and seizures // *Epilepsy Behavior*. 2009. Vol. 14. P. 134–140.
38. Torta R., Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications // *Epilepsia*. 1999. Vol. 40(10). P. 2–20.
39. Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy // *Epilepsia*. 2013. Vol. 54(Suppl 1). P. 41–45.
40. Trinka E., Kienpointner G., Unterberger I., Luef G., Bauer G., Doering L.B. et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia*. 2006. Vol. 47(12). P. 2086–2091.
41. Tucker G.J. Seizure disorders presenting with psychiatric symptomatology // *Psychiatric Clinics of North America*. 1998. Vol. 21(3). P. 625–635.
42. Vazquez B., Devinsky O. Epilepsy and anxiety // *Epilepsy Behavior*. 2003. Vol. 4(4). P. 520–525.
43. Vuilleumier P., Jallon P. Epilepsy and psychiatric disorders: epidemiological data // *Rev Neurol (Paris)*. 1998. Vol. 154(4). P. 305–317.
44. World Health Organization, International Bureau for Epilepsy and the International League against Epilepsy. *Atlas: Epilepsy Care in the World, 2005: Global Campaign Against Epilepsy, 2005*. Geneva.

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕВРОЛОГА

Н.И. Шова, В.А. Михайлов, Ю.В. Попов, А.К. Дружинин

Количество пациентов с эпилепсией и завершённой попыткой суицида в 5 раз выше, чем в общей популяции и занимает третью позицию среди причин смерти в этой нозологической группе. Первично данные пациенты наблюдаются у неврологов, и зачастую психопатологическая симптоматика остаётся не распознанной, что влечёт за собой значительное ухудшение качества жизни и социальной дезадаптации. В данном обзоре мы раскрываем основные моменты заболевания, которые могут привести к развитию суици-

дальных намерений у пациентов с эпилепсией в рамках биопсихосоциального подхода. Учитывая клиническую значимость заболевания и распространённость среди лиц молодого возраста, лучшее понимание возможных суицидальных намерений может помочь в оптимизации социальной адаптации больных и превенции суицидов на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: эпилепсия, риск суицида, непсихотические психические расстройства, аффективные нарушения.

SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH EPILEPSY IN PRACTICE OF NEUROLOGIST DOCTOR

N.I. Shova, V.A. Mikhailov, Yu.V. Popov, A.K. Druzhinin

The number of patients with epilepsy and a completed attempt at suicide is 5 times higher than in the general population and ranks third among the causes of death in this nosological group. Initially, these patients are observed by neurologists, and often psychopathological symptoms remain unrecognized, which entails a significant deterioration in the quality of life and social maladjustment. In this review, we reveal the main points of the disease that can lead to the development of suicidal

intentions in patients with epilepsy in the framework of a biopsychosocial approach. Given the clinical significance of the disease and the prevalence among young people, a better understanding of possible suicidal intentions can help optimize the social adaptation of patients and prevent suicides in the outpatient stage.

Key words: epilepsy, risk of suicide, non-psychotic mental disorders, affective disorders.

Шова Наталья Игоревна – аспирант отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ России, Санкт-Петербург; e-mail: skins_cassi@outlook.com

Михайлов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству, руководитель международного отдела, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ России, Санкт-Петербург

Попов Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ России, Санкт-Петербург

Дружинин Андрей Константинович – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ России, Санкт-Петербург