

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ПРОАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

А.И. Ерзин, Е.Ю. Антохин

Оренбургский государственный медицинский университет

Негативные симптомы, наряду с продуктивной симптоматикой, считаются основными проявлениями шизофрении и создают значительные трудности в лечении этого заболевания [1, 2, 18, 21]. К сожалению, еще пока недостаточно средств и методов коррекции, которые в полной мере могли бы нивелировать негативную симптоматику [20]. К тому же, недостаточная эффективность антипсихотической терапии осложняется низкой комплаентностью пациентов [3, 8, 12, 17, 19]. Негативные симптомы зачастую проявляются еще в инициальном периоде шизофрении за несколько месяцев и даже лет до манифестации заболевания и первой госпитализации больного [4–7, 13, 15–16]. Поэтому ранняя диагностика, превентивные психиатрические меры, включая психообразование и психотерапию, могут выступать важными предикторами высокой эффективности профилактики и лечения расстройств шизофренического спектра [1, 2, 14].

Ангедония, снижение мотивации, спонтанности, интенсивности и диапазона эмоциональных реакций, нарушение вербальной и невербальной коммуникации, ограниченная речевая продукция и утрата разговорной беглости, редукция интереса к социальному взаимодействию и сексуальным контактам составляют ядро негативной симптоматики шизофрении [22]. Одним из интегративных показателей нормальной психической деятельности и поведения является проактивность. Под проактивностью понимают, во-первых, проявление самодетерминации, самоинициации и спонтанности, во-вторых, когнитивную деятельность, включающую в себя исполнительные функции (антиципация, прогнозирование, планирование и целеполагание), в-третьих, собственно поведенческую активность, преследующую своей целью продуктивное изменение условий существования и воздействие на события в противоположность пассивной адаптации, избегающему поведению или враждебности [11]. Замечено, что на ранних этапах развития шизофрении проактивность снижается [9]. Редукцию компонентов проактивности можно рассматривать, с одной стороны,

как последствия когнитивных нарушений, а с другой стороны, в рамках негативной симптоматики. Кроме того, снижение проактивности может обуславливаться продуктивными симптомами, под влиянием которых больной утрачивает продуктивный контакт с реальностью и подчиняет свое поведение психотическим проявлениям.

Цель данного исследования – определение степени взаимосвязи проактивности и негативных симптомов у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом.

Материалы и методы

Клинико-психопатологически, клинико-психологически и психодиагностически было обследовано 79 больных, перенесших первый психотический эпизод шизофрении (средний возраст – 21,3 лет), из них 49 мужчин и 30 женщин. Продолжительность госпитализации – 1–6 недель. Клинически у всех пациентов диагностирована параноидная форма шизофрении. Из исследования исключались больные с длительностью заболевания более 5 лет, имеющие в анамнезе более 3 психотических приступов, со злокачественным течением шизофрении, с соматоневрологической патологией, сопровождающейся выраженным нарушением функций пораженной системы, сопутствующей алкогольной и/или наркотической зависимостями, а также беременные и кормящие женщины.

Использовались клинические шкалы Negative Symptom Assessment (NSA-16), Personal and Social functioning scale (PSP), опросник «Проактивное поведение» [10]. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и обсуждение

Анализ данных описательных статистик показал (табл. 1), что в обследованной группе больных шизофренией наблюдалась умеренная выраженность негативных симптомов. На первый план выходили такие нарушения, как сокращенная модуляция интен-

сивности эмоций, ограниченный объем речевой информации и ослабленное чувство цели. По шкале личностного и социального функционирования (PSP) пациенты демонстрировали в основном сниженные показатели в таких сферах, как социально полезная деятельность, отношения с близким окружением и самообслуживание. По субшкале «Беспокоящее и агрессивное поведение» грубых расстройств выявлено не было.

Анализ структуры компонентов проактивности (табл. 2), показал, что на первом месте по выраженности оказалась шкала «Метапотребности», описывающая мотивационные источники поведенческой активности. Интервьюирование пациентов позволило уточнить, что наиболее значимыми потребностями для них являются потребность в развитии, познавательные мотивы, эстетические потребности. Мотивы, связанные с социальным взаимодействием, представлены значительно реже.

На втором месте по степени выраженности расположилась шкала «Внутренняя детерминация поведения». Шкала описывает степень самоинициации и восприятия себя в роли основного источника собственной активности. Высокие значения по этой шкале могут быть свидетельством того, что обследованные пациенты в повседневной жизни стара-

ются ориентироваться при выборе моделей поведения преимущественно на собственные установки, взгляды, убеждения и ценностные ориентации. При этом отдельные установки и убеждения могут встраиваться в фабулу бреда, негативно влияя на социальное функционирование.

На третьем месте по степени выраженности – шкала интернальности. Относительно невысокая выраженность показателей по этой шкале свидетельствует о недостаточно развитой склонности больных шизофренией брать на себя ответственность за происходящие с ними события.

На четвертом месте по степени выраженности оказалась шкала «Автономия в принятии решений». Низкие значения по данной шкале свидетельствуют об убежденности больных в том, что их выбор является недобровольным, а поведение контролируется другими людьми.

Более низкие значения получены по шкалам «Спонтанность», «Осознанность действий» и «Прогнозирование последствий поведения». Последние две шкалы отражают способность к самоконтролю и саморефлексии. Естественная спонтанность, вероятно связанная с социальными навыками и характерная для здоровых людей, у больных шизофренией проявляется в меньшей степени.

Таблица 1

Описательная статистика выраженности негативных симптомов в обследованной выборке

	Симптомы	Min	Max	M	SD
NSA-16	Ограниченный объем речевой информации	2	7	4.55	1.119
	Обедненное содержание речи	2	6	4.17	1.084
	Сокращение диапазона эмоций	2	6	4.09	1.160
	Сокращенная модуляция интенсивности эмоций	2	7	4.43	1.157
	Ослабленная социальная интенция	2	7	4.17	1.372
	Ослабленное чувство цели	2	7	4.28	1.327
	Ослабленный интерес к хобби и увлечениям	1	6	3.61	1.526
	Сокращенный объем повседневной активности	1	6	3.83	1.283
	Глобальная оценка негативных симптомов	2	7	4.80	1.106
PSP	Социально полезная деятельность	1	5	3.36	1.163
	Отношения с близкими и прочие социальные отношения	1	5	2.96	0.812
	Самообслуживание	1	5	3.23	0.860
	Беспокоящее и агрессивное поведение	1	5	2.01	1.078

Таблица 2

Описательная статистика личностных компонентов проактивности в обследованной выборке

Шкалы	Min	Max	M	SD
Осознанность действий	16	40	21.72	5.167
Прогнозирование последствий поведения	10	40	22.35	4.452
Внутренний локус контроля	22	39	26.75	2.815
Спонтанность	15	39	21.00	3.674
Автономия в принятии решений	19	40	23.19	3.675
Метамотивация	25	39	34.32	2.898
Внутренняя детерминация поведения	27	37	32.65	2.202
Индекс проактивности	155	266	181.19	18.067

Из данных корреляционного анализа (табл. 3), компоненты проактивности почти со всеми негативными симптомами и нарушениями социального функционирования образуют обратную взаимосвязь. Индекс проактивности отрицательно коррелирует с ограниченным объемом речевой продукции, обедненным содержанием речи, сокращением диапазона и интенсивности эмоций, ослабленной социальной интенцией и чувством цели, снижением интереса к увлечениям, а также сокращенным объемом повседневной активности. Было установлено, что низкие значения индекса проактивности не оказывают существенного влияния на нарушения самообслуживания, отношения с близкими людьми, а также агрессивное поведение.

Другие шкалы опросника «Проактивное поведение» также обнаруживают отрицательные взаимосвязи с негативной симптоматикой. Значимых тесных корреляций шкал метамотивации и самодетерминации с негативными симптомами выявлено не было.

Установленные корреляции указывают на то, что снижение проактивности у больных шизофренией тесно связано с негативными симптомами. Особенно это касается сферы социальных взаимоотношений. У больных, у которых в ходе психодиагностического исследования выявляются низкие значения осознанности поведения, антиципации, спонтанности, интернальности и автономии в принятии решений, как правило, обнаруживаются более выраженные негативные симптомы. Высокие показатели самодетерминации и метамотивации, в свою очередь оказываются положительно связанными с рядом негативных психопатологических симптомов. Особенно ярко это проявляется в сфере самообслуживания. Эта особенность может быть объяс-

нена тем, что больные шизофренией, по сравнению с нормой, демонстрируют более высокие показатели по шкалам «Метамотивация» и «Внутренняя детерминация поведения». Это может являться признаком нарушения социального функционирования, оторванности от действительности в виде ухода от реальности с необычными интересами и увлеченностью философией, религией («метафизическая интоксикация») в сочетании с формализовано-декларируемой потребностью в саморазвитии и самореализации без учета социального контекста и игнорированием более элементарных потребностей и мотивов. В норме же структура личностных компонентов проактивного поведения является более однородной (метамотивация и самодетерминация не достигают статистически значимых различий в отношении к другим компонентам проактивности). Можно лишь предположить, что возрастание важности метапотребностей у больных шизофренией является следствием бредовой симптоматики, однако, это задача отдельного исследования.

Заключение

Проведенное исследование показало, что снижение общей проактивности тесно связано с негативными симптомами при шизофрении. Особенно это касается таких нарушений, как ограниченный объем речевой продукции, обедненное содержание речи, сокращение диапазона эмоций, ослабленная социальная интенция, снижение интереса к хобби и повседневной активности. Важными личностными компонентами, связанными с негативной симптоматикой шизофрении, являются саморефлексия, антиципация, интернальность, спонтанность и автономия в принятии решений.

Таблица 3

Взаимосвязь негативной симптоматики и проактивности у больных шизофренией

Шкалы	Индекс проактивности	Осознанность действий	Прогнозирование последствий поведения	Внутренний локус контроля	Спонтанность	Автономия в принятии решений	Метамотивация	Внутренняя детерминация поведения
Ограниченный объем речевой информации	-.457	-.515	-.249	-.423	-.437	-.34	.027	-.023
Обедненное содержание речи	-.409	-.443	-.238	-.328	-.402	-.337	-.112	.044
Сокращение диапазона эмоций	-.643	-.712	-.451	-.531	-.58	-.581	-.036	.081
Сокращенная модуляция интенсивности эмоций	-.715	-.791	-.536	-.58	-.618	-.58	.052	-.082
Ослабленная социальная интенция	-.554	-.717	-.364	-.417	-.478	-.477	.091	.167
Ослабленное чувство цели	-.535	-.755	-.333	-.444	-.463	-.477	.191	.149
Ослабленный интерес к хобби и увлечениям	-.569	-.74	-.337	-.468	-.503	-.521	.072	.141
Сокращенный объем повседневной активности	-.445	-.539	-.325	-.339	-.365	-.494	-.098	.294
Глобальная оценка негативных симптомов	-.672	-.796	-.524	-.534	-.61	-.601	.13	.075
Социально полезная деятельность	-.696	-.806	-.43	-.608	-.636	-.592	.087	.04
Отношения с близкими и прочие социальные отношения	-.348	-.47	-.358	-.258	-.352	-.236	.056	.12
Самообслуживание	-.077	-.249	-.215	.032	-.076	.009	.107	.202
Беспокоящее и агрессивное поведение	-.145	-.063	-.201	-.089	-.135	-.148	-.123	.067

Редукцию проактивности можно рассматривать как важный диагностический критерий, который проявляется наряду с негативными симптомами на ранних этапах развития шизофрении. В психо-

диагностическом исследовании медицинским психологам рекомендуется использовать разработанный авторами опросник «Проактивное поведение» [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Антохин Е.Ю. Особенности когнитивных и социальных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2011. № 1. С. 71–80.
2. Антохин Е.Ю., Горбунова М.В., Крюкова Е.М., Соломатова Т.А. Взаимосвязь самостигматизации и тревожности у больных шизофренией с разной длительностью заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2008. № 3. С. 55–64.
3. Бабин С.М., Васильева А.В., Шлафер А.М. Комплаенс-терапия (краткосрочная когнитивно-поведенческая методика) и соблюдение режима лечения у больных шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 9–16.
4. Гурович И.Я., Паскуев О.О., Миняйчева М.В., Мовина Л.Г. Социальные когнитивные при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра // Доктор.Ру. 2014. № 6-1 (94). С. 81–87.
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М.: Медпрактика-М, 2010. 543 с.
6. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Шизофрения в систематике психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 2. С. 46–49.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 8. С. 7–14.
8. Дмитриева Е.Г., Даниленко О.А., Корнетова Е.Г., Семке А.В., Лобачева О.А., Гуткевич Е.В., Каткова М.Н. Комплаенс и его влияние на адаптацию пациентов с шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 3 (84). С. 18–23.
9. Ерзин А.И. Личностные предикторы проактивности у больных параноидной шизофренией // Психология и психотехника. 2014. № 6. С. 642–652.
10. Ерзин А.И. Методика «Проактивное поведение»: описание шкал и первичная оценка психометрических показателей // Актуальные проблемы психологического знания. 2014. № 4. С. 59–69.
11. Ерзин А.И. Проблема проактивности в психологии здоровья // NB: Психология и психотехника. 2014. № 1. С. 94–124.
12. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, № 1. С. 89–101.
13. Симонова Н.А., Гарах Ж.В., Зайцева Ю.С., Шмуклер А.Б. Нейрофизиологические механизмы нарушения зрительного восприятия при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 81–89.
14. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Долныкова А.А., Шмуклер А.Б. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 4. С. 67–77.
15. Шмуклер А.Б. Клиника первого психотического эпизода: организация и перспективы // Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты. Материалы Российской конференции; совещание главных психиатров и наркологов, руководителей учреждений, оказывающих психиатрическую помощь; пленум Правления Российского общества психиатров / Ответственный редактор Краснов В.Н. 2004. С. 121–122.
16. Шмуклер А.Б., Семенова Е.А. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией при обратном развитии приступа на начальных этапах заболевания // Доктор.Ру. 2013. № 5 (83). С. 64–70.
17. Ansari S., Mulla S. Analysis of variables affecting drug compliance in schizophrenia // Ind. Psychiatry J. 2014. Vol. 23, N 1. P. 58–60. doi: 10.4103/0972-6748.144968.
18. Chan R.C.K., Shi C., Lui S.Y., Ho K.K.Y., Hung K.S.Y., Lam J.W.S., Wang Y., Cheung E.F.C., Yu X. Validation of the Chinese version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): a preliminary report // Front. Psychol. 2015. N 6. P. 7.
19. Chandra I.S., Kumar K.L., Reddy M.P., Reddy C.M. Attitudes toward Medication and Reasons for Non-Compliance in Patients with Schizophrenia // Ind. J. Psychol. Med. 2014. N 36 (3). P. 294–298. doi: 10.4103/0253-7176.135383.
20. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T., Marder S.R. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms // Schizophr. Bull. 2006. N 32. P. 214–219. doi:10.1093/schbul/sbj053.
21. Marder S.R., Rabinowitz J., Kapur S. Clinical trials for negative symptoms – emerging directions and unresolved issues // Schizophr. Res. 2013. N 150. P. 327–337. doi:10.1016/j.schres.2013.10.005.
22. Millan M.J., Fone K., Steckler T., Horan W.P. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 24, N 5. P. 645–692. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.008. Epub 2014 Apr 4.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ПРОАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

А.И. Ерзин, Е.Ю. Антохин

Представлены результаты исследования проактивности, негативной симптоматики и социального функционирования у больных шизофренией. Установлено, что на ранних этапах развития заболевания проактивность (как базисная характеристика психически здоровой личности) снижается наряду с появлением и нарастанием негативных симптомов. Наименее развитыми компонентами проактивного поведения у обследованных больных явились саморефлексия, антиципация и автономия в принятии решений. Компоненты проактивности с большинством негатив-

ных симптомов образуют обратную взаимосвязь. Индекс проактивности отрицательно коррелирует с ограниченным объемом речевой продукции, обедненным содержанием речи, сокращением диапазона и интенсивности эмоций, ослабленной социальной интенцией и чувством цели, снижением интереса к увлечениям, а также сокращенным объемом повседневной активности. Таким образом, исследование проактивности представляет собой ценность для ранней диагностики психического заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, негативные симптомы, проактивность.

THE RELATIONSHIP OF NEGATIVE SYMPTOMS AND PROACTIVITY IN PATIENTS WITH THE FIRST EPISODE OF SCHIZOPHRENIA

A.I. Erzin, E.Yu. Antokhin

The results of the study on proactivity, negative symptoms and social functioning in patients with schizophrenia are presented. It was found that in the early stages of the disease proactivity (as basic characteristics of a mentally stable person) is reduced along with the emergence and the growth of negative symptoms. The least developed components of proactive behavior in the examined patients were self-reflection, anticipation and decision-making autonomy. Pro-

activity components had negative relationship with the most negative symptoms. Proactivity index is negatively correlated with limited speech production, poor speech content, reduction of intensity of emotions, low level of social interest and sense of purpose, low interest in hobbies, and reduction in daily activity. Thus, the study of proactivity is valuable for early diagnosis of mental illness.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, proactivity.

Ерзин Александр Игоревич – ассистент кафедры клинической психологии и психотерапии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: dr-wagner@mail.ru

Антохин Евгений Юрьевич – зав. кафедрой клинической психологии и психотерапии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, к.м.н., доцент; e-mail: antioh73@yandex.ru

НАРУШЕНИЕ ВЕРБАЛЬНОЙ БЕГЛОСТИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

К.А. Дроздова¹, Г.Е. Рупчев^{1,2}, Н.Д. Семенова³

¹Факультет психологии МГУ, ²лаборатория психофармакологии ФГБНУ
«Научный Центр Психического Здоровья»,

³Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ
«ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Сдвиг фокуса исследовательских и лечебных стратегий – от традиционных мишеней (таких как позитивные и негативные симптомы) к так называемому «когнитивному повреждению», к особенностям протекания когнитивных процессов у больных, и далее – к так называемой когнитивной реабилитации [5, 17] отражает новое концептуальное понимание шизофрении. Когнитивный дефицит является ядерной характеристикой болезни [18]. Дальнейшее снижение когнитивных функций отмечается у пациентов и в ходе развития болезни [23]. Когнитивный дефицит при шизофрении гетерогенен, вбирает в себя разные области, на которых и предлагают фокусироваться исследователям [17]. О предиктивных возможностях оценки когнитивного функционирования в плане долгосрочного прогноза заболевания и эффективности психосоциальных вмешательств указывается в ряде обзоров [6, 14].

Нарушения познавательных функций при шизофрении (восприятия, внимания, рабочей памяти, структуры семантической сети, исполнительских функций и др.), – активно изучались в русле отечественных [8, 10, 12] и зарубежных традиций [15, 19, 21, 25]. Эти нарушения рассматривались как проявление дефицита в рамках следующих систем: системы когнитивных и системы исполнительских функций. В первом случае речь идет о нарушениях процесса обработки информации, во втором – о дефиците управления познавательными процессами (инициация и программирование поведения, выработка стратегии выполнения действий и т.п.).

Для диагностики когнитивного дефицита используется целый арсенал методов оценки. Выделены основные направления, по которым оценивается данная сфера [13, 17]. Если в зарубежной традиции для диагностики когнитивного дефицита применялись преимущественно психометрические методы, оценивающие именно степень нарушений, то в отечественной традиции данная оценка дополняется патопсихо-

логическим [8], а также нейропсихологическим экспериментами Луриевской школы, позволяющими выявить собственно нарушенное звено познавательного процесса [11].

Современная клиника требует быстрой диагностики когнитивного профиля пациента (как, напр., это делает PANSS для оценки продуктивных и негативных симптомов). Отсюда – тенденция к разработке кратких шкал, позволяющих быстро оценить степень когнитивного дефицита у больных шизофренией для будущего использования этого в различных клинических целях. Всем этим требованиям отвечает методика BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), Шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией, – удобный инструмент для использования в клинической и исследовательской деятельности [13]. Методика BACS включает набор кратких субтестов, среди которых – тест на «вербальную беглость» (ВБ). Аномалии ВБ относятся к наиболее ранним индикаторам дефицита познавательных процессов при шизофрении; они могут быть его эндофенотипом и предиктором исхода, и предположительно отражают дефект механизма переработки семантической информации, ведущий к возникновению клинически выраженных нарушений мышления и речи [20].

Тесты на ВБ (verbal fluency tests) широко применяются в клинической практике из-за простоты процедуры и высокой чувствительности к когнитивным нарушениям [2, 3]. Суть теста состоит в генерации списка слов, принадлежащих к определенной семантической категории (семантическая ВБ) или начинающихся на определенную букву (фонетическая ВБ). Для оценки семантической вербальной беглости используют две категории: «животные» и «фрукты и ягоды». Генерация списка слов требует создания стратегии их поиска в памяти, удержания инструкции, торможения повторений и автоматически всплывающих ассоциаций и неподходя-

щих слов, гибкого переключения между субкатегориями – то есть, сохранности управляющих функций. Закономерности выполнения задания больными шизофренией впервые были проанализированы М.В.Алфимовой. Для различных популяций и групп с разным исходным когнитивным (образовательным) уровнем паттерн нарушений оказался универсальным [1].

ВБ – сложный показатель, когнитивные функции здесь предстают единой системой со сложными взаимодействиями, а процесс решения задачи выглядит целостной многозвенной структурой. Нарушение определенного звена ведет к ошибкам; после выявления нарушенного звена выдвигается предположение о его вкладе в работу той или иной когнитивной функции [11, 26]. Конкретные механизмы нарушения ВБ связаны с выявлением особенностей кластерной структуры генерируемого списка [22], а также с тактикой переключений [26]. В этой связи, лишь сочетая количественный и качественный подходы, можно правильно оценить нарушения ВБ и когнитивное функционирование пациента в целом.

В данной работе с целью оценить зависимость результатов теста на ВБ от общего когнитивного статуса больного проведено экспериментальное исследование нарушений ВБ у больных шизофренией. Кроме того, в работе оценивалось, можно ли использовать тест на ВБ как самостоятельную методику, отражающую степень нарушений общего когнитивного функционирования больных.

Методика

Исследование состояло из двух этапов. На предварительном этапе изучалась связь ВБ с другими показателями когнитивных нарушений у больных шизофренией, анализировались различия по результатам теста BACS, а также субтестов ВБ (фонетической и семантической беглости) в двух группах (клинической и группе нормы). На основном этапе анализировались ведущие нарушения, определяющие снижение показателей по ВБ у клинической группы. Далее проводился *формирующий эксперимент*, призванный показать, насколько нарушения, выявленные в ходе предварительного этапа, можно скорректировать извне (насколько опора на внешне заданную стратегию может улучшить результаты теста на ВБ).

В клиническую группу включались пациенты, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении с верифицированным диагнозом шизофрении. От каждого испытуемого было получено устное информированное согласие на участие в эксперименте. В группу нормы включались условно здоровые лица, не имевшие на момент исследования опыта обращения в психиатрическую клинику. Исключались лица с психической патологией, подпадающей под следующие диагностические рубрики МКБ-10: органические, включая симптоматические,

психические расстройства (F00–F09); психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10–F19); аффективные расстройства настроения (F30–F39); умственная отсталость (F70–79). Дополнительными критериями исключения были: цветовая слепота, иной родной язык, кроме русского, наличие грубых нарушений пространственных функций. Обследовано 28 больных шизофренией – 18 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 до 39 лет (28,7) с длительностью заболевания от 2 до 10 лет (6 лет). Группу нормы составили 18 испытуемых мужского пола в возрасте от 20 до 47 лет (24).

Методы и методики исследования включали: BACS; Методика «семантическая беглость»; Формирующий эксперимент.

Формирующий эксперимент широко применяется в отечественных [4, 9] и зарубежных исследованиях [16], и, в отличие от эксперимента *констатирующего*, ставит целью не только определение уровня сформированности (сохранности) той или иной функции, но и ее активное формирование. В зарубежных исследованиях при изучении исполнительских функций больше говорят о помощи экспериментатора в виде «подсказок» («cueing»). Формирующий эксперимент в работе с больными шизофренией требует особой подачи, описываемой, в частности, в многочисленных руководствах по проведению когнитивных тренингов [24]. Испытуемые клинической группы случайным образом разделялись на две – контрольную и экспериментальную. В экспериментальной группе формирующая инструкция выглядела следующим образом: «Вы хорошо выполнили задание, теперь вы сможете улучшить результат, если будете называть слова по смысловым группам. Если вам станет трудно вспомнить слова из определенной группы – тогда переходите к следующей. Например, когда называете «животных», сначала можно назвать домашних животных, затем – хищников и т.д. Давайте попробуем выполнить это же задание, но с другой категорией слов». Далее испытуемые выполняли методику «семантическая беглость», серия «фрукты и ягоды». У испытуемых контрольной группы инструкция оставалась стандартной.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 22, Statistika 10. Для выявления возможных зависимостей между результатами тестов использовался метод корреляционного анализа Спирмена, Пирсона ($p < 0,05$). Для оценки значимости различий между распределением результатов использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

На предварительном этапе, при исследовании чувствительности методики на ВБ к общему когнитивному дефициту, показан в среднем сниженный

профиль когнитивных характеристик клинической группы в сравнении со здоровыми испытуемыми (нормативные данные для российской популяции взяты из работы Г.Р.Саркисян, И.Я.Гурович, Р.С.Киф [13]).

На рис. 1 – показано сравнение средних баллов двух групп по каждой методике и по композитному баллу, позволяющее сделать предположение о более высокой чувствительности к когнитивному дефициту следующих субтестов: «вербальная беглость», «двигательный тест» и «шифровка».

В табл. 1 отражена связь субтестов с общим композитным баллом методики BACS.

Корреляция балла отдельного субтеста с композитным баллом отражает чувствительность методики к общему когнитивному дефициту, тогда как разница между клинической группой и нормативами указывает на степень этого дефицита. Не все субтесты коррелируют с композитным баллом на высоком уровне значимости: так, не обнаружено значимой

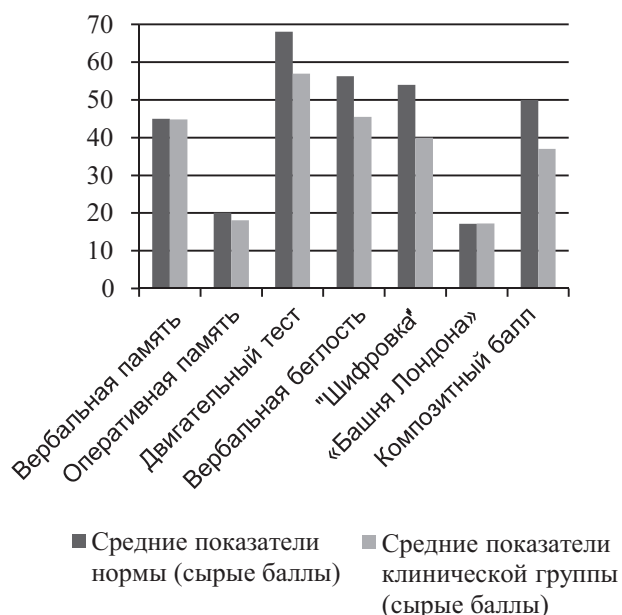


Рис. 1. Сравнение средних показателей методики BACS у клинической группы с нормативными данными

корреляции общего когнитивного снижения с субтестом «последовательность чисел».

В сочетании с данными, отраженными на рис. 1, где не выявлено существенного ухудшения в решении задачи на оперативную память у больных шизофренией, вышеназванное отсутствие корреляции позволяет предположить, что данная конкретная когнитивная характеристика у большей части клинической выборки остается сохранной.

Кроме того, вариации выполнения методики «последовательность чисел» не связаны с успешностью выполнения остальных тестов и, соответственно, с композитным баллом. У субтестов «Башня Лондона» и «запоминание слов» выявлена корреляция с общим баллом, однако, средние показатели по данным субтестам у клинической группы отличаются от нормативов несущественно. Исходя из этого, можно говорить о чувствительности результатов данных субтестов к общему когнитивному дефициту, однако меньшую, чем у других, связанных с композитным баллом субтестов, степень выраженности дефицита. Это говорит о том, что для оценки общего когнитивного дефицита данные методики можно использовать только вместе с другими, более чувствительными к степени выраженности нарушений. В вышеприведенной серии корреляций выделяются два субтеста – «вербальная беглость» и «шифровка», результаты которых отражают наличие общего когнитивного дефицита, и одновременно позволяют оценить его степень. Это дает основания говорить о возможности использования данных субтестов в качестве самостоятельных методик экспресс-диагностики.

По результатам корреляции субтестов BACS с результатами субтеста на «семантическую беглость» выявлено, что показатель «семантической беглости» положительно связан только с «моторной пробой» (двигательный тест). Отсутствие корреляции ВБ с результатами других субтестов говорит об относительной самостоятельности данной характеристики и о некорректности объяснять ее снижение, ориентируясь лишь на один из измеряемых параметров. Наличие же корреляции с моторной пробой требует

Таблица 1

Корреляция субтестов шкалы BACS с композитным баллом шкалы BACS

№ строки	Коррелируемые показатели	Количество испытуемых	Spearman	p-value
1	Композитный балл и Вербальная память	19	0,473768	0,047010
2	Композитный балл и Оперативная память	19	0,174818	0,169735
3	Композитный балл и Двигательный тест	19	0,419611	0,075190
4	Композитный балл и Шифрование	19	0,640897	0,004157
5	Композитный балл и Вербальная беглость	19	0,589490	0,010035
6	Композитный балл и Башня Лондона	19	0,663144	0,001696

Корреляция результатов субтеста «Фонетическая беглость» с результатами остальных субтестов шкалы BACS

Коррелируемые субтесты	Количество испытуемых	Spearman	p-value
Фонетическая беглость и Вербальная память	19	0,348367	0,156561
Фонетическая беглость и Рабочая память	19	0,359755	0,141551
Фонетическая беглость и Двигательный тест	19	0,175739	0,485473
Фонетическая беглость и «Шифровка»	19	0,444330	0,064694
Фонетическая беглость и Башня Лондона	19	0,340464	0,166811

Таблица 3

Корреляция результатов субтеста «Семантическая беглость» с остальными субтестами шкалы BACS

№ строки	Коррелируемые субтесты	Количество испытуемых	Spearman	p-value
1	Семантическая беглость и Вербальная память	19	0,183049	0,467105
1	Семантическая беглость и Рабочая память	19	-0,107741	0,670449
3	Семантическая беглость и Двигательный тест	19	0,563186	0,014947
4	Семантическая беглость и «Шифровка»	19	0,186496	0,458713
5	Семантическая беглость и Башня Лондона	19	0,147515	0,311051
6	Семантическая беглость и Фонетическая беглость	19	0,691991	0,001463

дальнейшего изучения, чтобы исключить ошибку случайной корреляции (в данном исследовании не выявлена связь результатов «двигательного теста» с «фонетической беглостью» и с показателем ВБ в целом (табл. 1).

Субтест на «фонетическую беглость» также не показывает значимой корреляции ни с одним из параметров шкалы BACS. Корреляция данного субтеста с тестом «Башня Лондона» не выявлена, хотя предполагается, что основной вклад в нарушение «фонетической беглости» вносит именно фактор регуляции и контроля, оцениваемый тестом. Это также указывает на то, что при выполнении задания на ВБ включается целая система когнитивных процессов, и это, соответственно, усложняет изучение этиологии нарушений, исходя из данных одних психометрических методов (табл. 2).

Результаты теста на «семантическую беглость», как и результаты теста на «фонетическую беглость», значимо коррелируют с композитным баллом BACS. То есть, параметр ВБ, включающий оба варианта, является индикатором общего когнитивного снижения больных шизофренией, что говорит о ценности данного параметра в клинической работе по диагностике когнитивного дефицита у больных шизофренией (табл. 3).

Для выявления нарушенных звеньев проведен качественный сравнительный анализ списка слов у клинической группы и группы нормы. Ни у контрольной, ни у клинической группы не удалось выявить какой-либо определенной стратегии называния слов при анализе результатов субтеста «фонетиче-

ская беглость». И в том и в другом случае сменяется несколько стратегий: называются слова с одинаковыми первыми слогами («баран», «баранка»), выдается ассоциативная цепь («салага»–«солдат»–«служба») и др. При сравнении результатов субтеста «семантическая беглость» у двух групп (контрольной и клинической) можно выделить сходства и различия. Так, обе группы используют стратегию последовательного называния слов, относящихся к определенным субкатегориям семантической группы (в данном случае – «животные»). Эти субкатегории складываются по определенным признакам – месту обитания (африканские, лесные и т.п.), внешнему виду (слон, бегемот и т.п.), близости видов (кот, лев, пума, ягуар и т.п.). Обе группы называют последующее слово, опираясь либо на сходство по внешним признакам с животным, названным до этого (носорог – слон), либо с существующим между ними в природе противостоянием (волк – заяц). При выполнении теста обе группы показали небольшое количество ошибок (слов, названных повторно или не принадлежащих к указанным категориям). Вместе с тем, в сравнении со здоровыми, больные шизофренией использовали меньше субкатегорий, больше слов, не относящихся к названным субкатегориям, меньше признаков при формировании субкатегорий. Сниженный результат по тесту на ВБ у клинической группы не был детерминирован тем, что больные делали ошибки. Основной причиной здесь было увеличение времени на извлечение из (семантической) памяти слов, соответствующих инструкции. Прояснить это мог бы

анализ двух параметров: стратегии извлечения слов из семантического поля и структуры семантического поля. Эти параметры, в свою очередь, являются сложными структурами, где задействован ряд когнитивных процессов.

В данной работе путем качественного анализа оценивался в целом вклад данных параметров. При выполнении субтестов выявлено использование определенных стратегий названия слов в контрольной и клинической группе. Если в субтесте на «семантическую беглость» определенной стратегии придерживались практически все испытуемые обеих групп, то в субтесте «фонетическая беглость» использование стратегии прослеживалось реже, особенно у клинической группы. Кроме того, в рамках одной пробы на «фонетическую беглость» клинической группой использовалось сразу несколько последовательно сменявших друг друга стратегий. Вероятно, это можно объяснить непривычностью (с житейской точки зрения) задачи на «фонетическую беглость» и необходимостью формировать стратегию решения в условиях меньшей определенности – по сравнению с задачей на «семантическую беглость».

Детальный анализ результатов субтеста «семантическая беглость» позволил выделить такие элементы списка слов как «кластер» и «смысловая группа». Кластер определяется здесь как перечень последовательно названных слов, объединенных каким-либо общим признаком (место обитания, вид и пр.) – напр., домашние животные, семейство кошачьих. Смысловая группа – это последовательно названные кластеры, сформированные на основании общего признака – напр., домашние животные, обитающие в лесу животные; семейство кошачьих, псовые. Сравнительный анализ списков слов производился по следующим параметрам: 1) количество кластеров; 2) процент слов, названных вне кластера (от общего количества слов); 3) количество переключений между смысловыми группами. Подсчет и анализ данных параметров привел к следующим результатам.

Результат 1: Средний результат по субтесту «семантическая беглость» (рис. 2) у больных шизофренией ниже, чем у здоровых испытуемых.

Это подтверждает предположение о нарушении звена, ответственного за данный показатель, у больных шизофренией.

Результат 2: У группы нормы среднее количество кластеров почти в два раза больше, чем у клинической группы. В процессе генерации списка слов больные шизофренией используют меньшее количество кластеров, чем группа нормы (рис. 3), и реже переключаются между кластерами. Согласно концепции о двух факторах, определяющих успешность выполнения переключения и кластеризации [27], нарушение переключения в данном случае указывает на нарушение исполнительских функций.

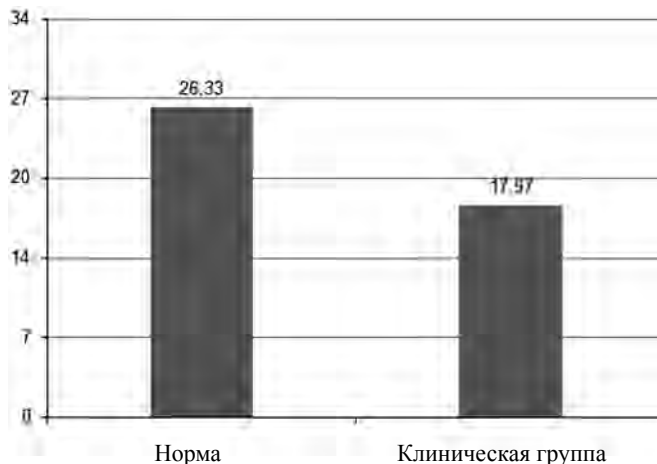


Рис. 2. Средний балл по семантической беглости

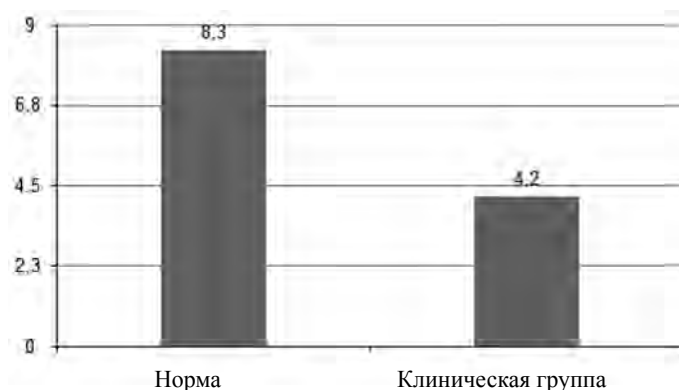


Рис. 3. Среднее количество кластеров

Результат 3: Средний процент слов, названных вне кластеров, у группы нормы оказался существенно ниже, чем у клинической группы (рис. 4).

В списке слов, сгенерированных клинической группой, чаще встречаются слова, не относящиеся ни к предшествующему, ни к последующему кластеру. У группы нормы данный паттерн встречается реже. Согласно концепции А.И.Тростер и соавт. [27], это можно трактовать как нарушение кластеризации, что, в свою очередь, является индикатором нарушения структуры семантической сети у больных шизофренией.

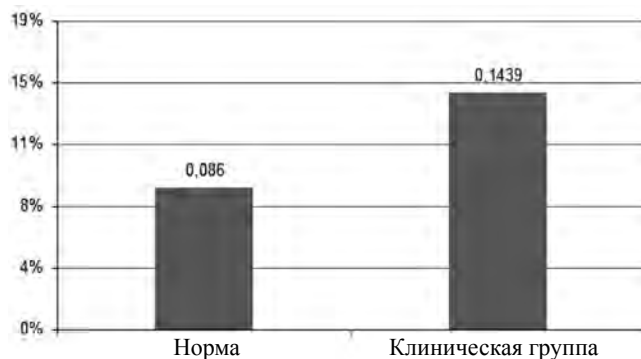


Рис. 4. Средний процент слов вне кластеров из общего количества слов

Результат 4: Среднее количество переключений между смысловыми группами у группы нормы оказалось значительно выше (рис. 5).

Больные шизофренией чаще называли животных одной смысловой группы, тогда как здоровые испытуемые активно переключались с одной смысловой группы на другую. Данный параметр также свидетельствует о нарушении исполнительских функций у больных шизофренией.

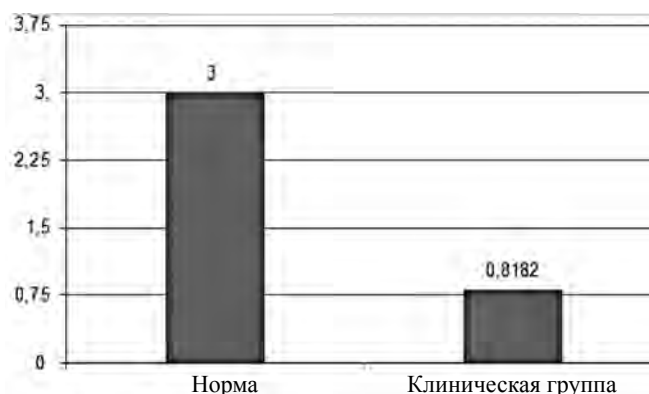


Рис. 5. Среднее количество переключений между смысловыми группами

Результат 5: Существует значимая корреляция между успешностью выполнения теста на «семантическую беглость» (СБ) и количеством кластеров.

Таблица 4

Корреляция результатов субтеста СБ с количеством кластеров в списке слов

№ строки	Коррелируемые субтесты	Количество испытуемых	Пирсон	p-value
1	Семантическая беглость и количество кластеров	5	0,795**	0,006

Переключаемость между кластерами является основным механизмом, определяющим успешность выполнения задания на «семантическую беглость». Для успешного выполнения задания значимым является сохранность исполнительской функции.

В табл. 5 показано, что распределение всех вышеописанных характеристик между группой нормы и клинической группой различается ($p < 0,05$).

Внутри клинической группы проявляется следующая тенденция. Пациенты разделились на группы по количеству переключений между смысловыми группами. Группа I – малое количество переключений (в среднем 0,71), низкий, даже в сравнении с группой нормы, процент слов вне кластеров (в среднем 6%), средний балл по субтесту СБ – 13 баллов. Группа показывает относительную сохранность параметра кластеризации, однако демонстрирует нарушение параметра переключения. Учитывая то, что параметр переключения между кластерами соотносится с сохранностью исполнительских функций, данную группу можно обозначить как «группу с ведущим нарушением исполнительских функций». Группа II – количество переключений (в среднем 1,73) близко к группе нормы, однако, в сравнении с нормой, здесь отмечается высокий процент слов вне кластеров (в среднем 16%), средний балл по субтесту СБ – 22. Данная группа показывает относительную сохранность параметра переключения, однако демонстрирует нарушение кластеризации. Учитывая то, что параметр кластеризации соотносится с сохранностью структуры семантической сети, данную группу можно обозначить как «группу с ведущим нарушением структуры семантической сети». Далее представлены средние значения анализируемых характеристик по выделенным таким образом группам (рис. 6).

Показано, что у «группы с ведущим нарушением структуры семантической сети» отмечается больший

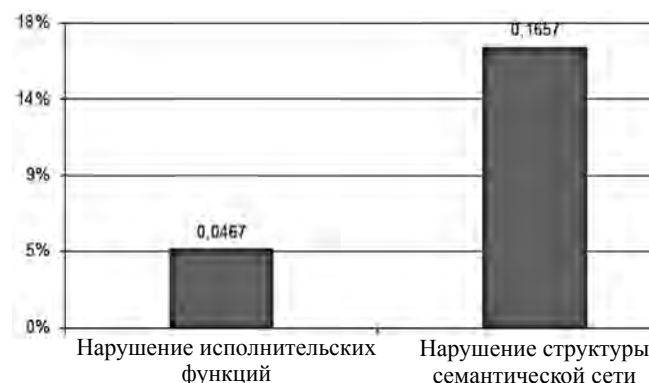


Рис. 6. Средний процент слов вне кластера

Таблица 5

Статистические показатели подсчета U критерия Манна-Уитни для клинической группы и группы нормы по результатам методики «семантическая беглость»

Статистические критерии				
	Балл семант. беглости	Количество кластеров	Процент слов вне кластеров	Количество переключений между смысловыми группами
U Манна-Уитни	36,500	25,000	89,000	44,000
W Вилкоксона	207,500	196,000	260,000	215,000
Z	-3,977	-4,360	-2,316	-3,895
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	0,000	0,000	0,021	0,000
Точная значимость [2*(1-сторон. знач.)]	0,000	0,000	0,020	0,000

Статистические показатели подсчета U критерия Манна-Уитни для «группы с ведущим нарушением исполнительских функций» и «группы с ведущим нарушением структуры семантической сети» по результатам методики СБ

Статистические критерии	Балл семант. беглости	Количество кластеров	Процент слов вне кластеров	Количество переключений между смысловыми группами
U Манна-Уитни	,000	,000	3,500	15,000
W Вилкоксона*	28,000	28,000	31,500	43,000
Z	-3,507	-3,538	-3,190	-2,431
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	0,000	0,000	0,001	0,015
Точная знч. [2*(1-сторон. знач.)]	0,000	0,000	0,000	0,035

Примечания: * – W критерий Уилкоксона – непараметрический, основанный на рангах, аналог парного критерия Стьюдента (t-критерий для зависимых выборок) для сравнения групп.

в среднем процент слов, названных вне кластера – по сравнению с «группой с ведущим нарушением исполнительских функций».

На рис. 7 показано, что у «группы с ведущим нарушением структуры семантической сети» выше в среднем количество переключений между смысловыми группами – по сравнению с «группой с ведущим нарушением исполнительских функций».

На рис. 8 показано, что у «группы с ведущим нарушением исполнительских функций» в среднем ниже балл по тесту СБ – по сравнению с «группой с ведущим нарушением структуры семантической сети».

Таким образом, показано, что распределение всех вышеописанных характеристик у «группы с ведущим нарушением исполнительских функций» и «группы с ведущим нарушением структуры семантической сети» различается ($p < 0,05$, табл. 6).

После проведения формирующего эксперимента был проведен сравнительный анализ средних значений теста на СБ второй серии – «фрукты и ягоды».

Табл. 7 показывает отсутствие значимых различий между экспериментальной и контрольной группой.

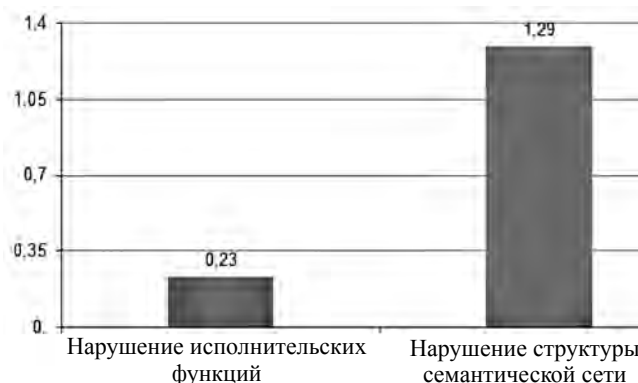


Рис. 7. Среднее количество переключений между смысловыми группами



Рис. 8. Средний балл СБ

Таблица 7

Статистические показатели подсчета U критерия Манна-Уитни для экспериментальной и контрольной групп по результатам второй серии методики СБ

Статистические критерии

Статистические критерии	Балл по тесту «семантическая беглость» во 2 серии
U Манна-Уитни	9,000
W Вилкоксона	24,000
Z	-0,745
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	-0,456
Точная знч. [2*(1-сторон. знач.)]	0,548

Таблица 8

Корреляция результатов субтеста СБ (1 серия) с результатами субтеста СБ (2 серия) в экспериментальной группе

№ строки	Коррелируемые субтесты	Количество испытуемых	Пирсон	p-value
1	Семантическая беглость 1 серия и Семантическая беглость 2 серия	5	-0,921*	0,026

Для выяснения причин данного факта проведен корреляционный анализ результатов первой и второй серии теста у экспериментальной группы, где получена значимая отрицательная корреляция (табл. 8).

То есть, чем больше слов испытуемые экспериментальной группы назвали в первой серии, тем меньше слов было названо ими во второй, и наоборот. Таким образом, «подсказка» ухудшила результат испытуемых, изначально успешно выполнявших задание, и улучшила результат испытуемых, изначально плохо его выполнявших.

Для объяснения данных фактов был проведен сравнительный анализ ряда количественных показателей (а именно: количество кластеров; процент слов, названных вне кластера, от общего количества слов; количество переключений между смысловыми группами) первой и второй серии методики у контрольной и экспериментальной группы. Выявлено, что различия между контрольной и экспериментальной группой по всем характеристикам отмечаются уже в первой серии, что говорит о неоднородности данных групп и неоднозначности трактовки результатов второй серии.

Как показано на рис. 9, во второй серии процент слов, названных вне кластеров, у экспериментальной группы уменьшился по сравнению с контрольной.

Сравнительный анализ среднего количества кластеров у экспериментальной и контрольной группы в первой и второй серии не позволяет делать однозначных выводов, так как в первой серии изначально уже существуют различия между контрольной и экспериментальной группой по данным параметрам (рис. 10).

Рассматривая параметр «среднее количество переключений между смысловыми группами», можно отметить, что после подсказки данный параметр не претерпел изменений в экспериментальной группе, тогда как в контрольной группе он снизился.

Показана изначальная неоднородность двух экспериментальных групп, что свидетельствует о действии различных механизмов и их влиянии на итоговые показатели. Различия между группами (табл. 9) оказались незначимыми ($p > 0,05$).

Незначимость различий, вероятно, можно объяснить малой выборкой (5 чел. в каждой группе). В данном случае более целесообразен качественный

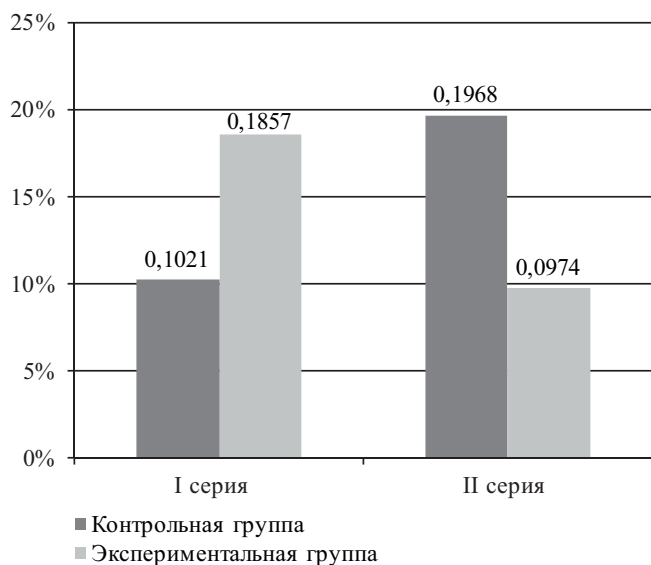


Рис. 9. Средний процент слов вне кластеров

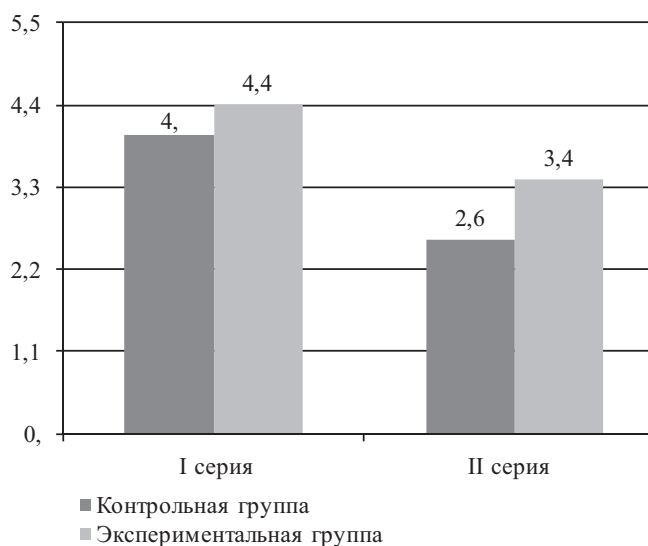


Рис. 10. Среднее количество кластеров

Таблица 9

Статистические показатели подсчета U критерия Манна-Уитни для экспериментальной и контрольной групп по результатам методики «семантическая беглость» первой и второй серии.

Статистические критерии	Количество переключений между смысловыми группами (1ая серия)	Количество переключений между смысловыми группами (2ая серия)	Процент слов вне кластеров (1ая серия)	Процент слов вне кластеров (2ая серия)
U Манна-Уитни	11,000	8,000	10,000	8,500
W Вилкоксона	26,000	23,000	25,000	23,500
Z	-0,346	-1,021	-0,524	-0,838
Асимптотическое значение (2-сторонняя)	0,729	0,307	0,600	0,402
Точная знч. [2*(1-сторон. знач.)]	0,841	0,421	0,690	0,421

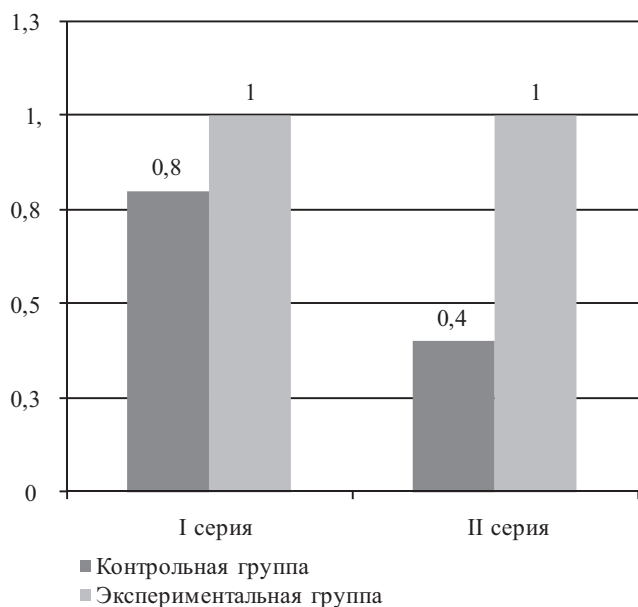


Рис. 11. Среднее количество переключений между смысловыми группами

анализ индивидуальных проявлений. Так, испытуемые экспериментальной группы, улучшившие результат во второй серии, показали низкое количество переключений между смысловыми группами (0–1) и низкий процент слов, названных вне кластеров (рис. 11). Во второй серии количество переключений между смысловыми группами увеличивается, что, вероятно, и влияет на улучшение результата. Испытуемые с ухудшившимися результатами во второй серии имели несколько переключений между смысловыми группами, а также большой процент слов, названных вне кластеров. Во второй серии у таких испытуемых количество переключений не увеличивается, однако резко снижается количество слов, названных вне кластеров. У испытуемых контрольной группы подобных изменений обнаружено не было.

Качественный анализ также показал, что в экспериментальной группе – пациенты «с ведущим нарушением структуры семантической сети» преобладают над пациентами «с ведущим нарушением исполнительных функций». В контрольной группе было больше больных с нарушением исполнительских функций. Эти различия, вероятно, и объясняют изначальную неоднородность групп по ряду параметров (среднее количество кластеров; средний процент слов, названных вне кластеров; среднее количество переключений между смысловыми группами). Вышесказанное перекликается с известным тезисом И.Я.Гуровича и соавт. [7] о том, что динамика нейрокогнитивных нарушений у больных шизофренией соответствует закономерностям течения процесса и его прогрессивности. У пациентов исходно выявляются различные нейрокогнитивные нарушения, которые затем претерпевают определенное развитие, а выраженность и качественные характеристики

нарушений в значительной степени зависят от особенностей возникновения и течения болезни [7].

Обсуждение

Результаты предварительного этапа исследования показали, что ВБ является самостоятельной когнитивной характеристикой, в целом не связанной с другими, наиболее часто нарушенными у больных шизофренией. Результаты теста на ВБ, однако, коррелируют с композитным баллом по методике ВАСС, то есть, степень нарушения ВБ связана со степенью нарушения общего когнитивного функционирования. Кроме того, средний показатель ВБ у больных шизофренией заметно снижен по сравнению со средними его значениями для нормативной выборки. Таким образом, можно предположить, что выполнение задачи на ВБ требует системной организации когнитивных процессов, нарушение которых характерно для больных шизофренией.

Качественное сравнение результатов субтестов «фонетическая беглость» и «семантическая беглость» клинической группы и группы нормы выявило следующее. При выполнении задачи на «фонетическую беглость» и у больных, и у здоровых испытуемых не выделено общей стратегии извлечения слов. При выполнении задачи на «семантическую беглость» обе группы используют сходную стратегию – выдают слова определенными кластерами, объединяемыми по признаку подкатегории, входящей в категорию, заданную инструкцией (напр., категория – животные, субкатегории – экзотические, домашние, хищники, млекопитающие и т.д.). Количество данных кластеров связано с количеством слов, сгенерированных в процессе решения задачи. Таким образом, чем больше количество используемых кластеров, и чем чаще переключение между ними, тем выше балл по субтесту «семантическая беглость».

Несмотря на использование сходной стратегии, средний результат клинической группы ниже, чем контрольной. Сравнительный анализ (количественный) показал, что у клинической группы: 1) количество кластеров в среднем ниже; 2) количество переключений между смысловыми группами в среднем ниже; 3) процент слов, названных вне кластеров, в среднем выше.

Исходя из концепции А.И.Тростер и соавт. [27], первые две особенности можно отнести к индикаторам нарушений исполнительских функций. Переключаемость в большей степени определяется исполнительскими функциями, тогда как за кластеризацию в большей степени отвечает структура семантической сети. Поэтому третью особенность можно рассматривать как индикатор нарушения структуры семантической сети.

Таким образом, у больных шизофренией при выполнении данной когнитивной пробы нарушены следующие два звена – звено исполнительских функций и звено семантической сети. Учитывая обна-

руженную значимую положительную корреляцию между количеством кластеров в списке и успешно-стью выполнения теста, можно предположить, что переключаемость является более значимой характеристикой при выполнении данного субтеста. Таким образом, нарушение исполнительских функций в большей степени влияет на снижение показателей данной методики.

Испытуемые клинической группы разделились на две группы с разными ведущими когнитивными нарушениями: «группа с ведущим нарушением исполнительских функций» и «группа с ведущим нарушением структуры семантической сети». При сравнении отмечается, что «группа с ведущим нарушением структуры семантической сети» более успешна при выполнении субтеста на СБ. Это служит еще одним подтверждением большей значимости для данного субтеста сохранности именно исполнительских функций.

Формирующий эксперимент, призванный сформировать определенную стратегию выполнения методики на СБ, и основанный на предположении о том, что подсказка (стратегии) в какой-то мере компенсирует нарушение исполнительских функций и позволит улучшить результат, – показал следующее. Подсказка оказывает влияние на испытуемых экспериментальной группы – уменьшается процент слов, названных вне кластеров. Количество переключений между смысловыми группами у экспериментальной группы по сравнению с контрольной во второй серии также возрастает. В связи с малой выборкой количественный анализ средних показателей не оказался

значимым, поэтому данный вывод мы делаем лишь на основании качественного анализа. Индивидуальный анализ показал, что подсказка улучшает результаты «группы с ведущим нарушением исполнительских функций» и ухудшает результаты «группы с ведущим нарушением структуры семантической сети» (несмотря на то, что после подсказки количество слов, названных вне кластера, уменьшилось).

Этот факт подтверждает выделение двух групп больных шизофренией с разными ведущими когнитивными нарушениями, определяющими разные адаптивные механизмы как общего функционирования, так и деятельности по решению конкретной задачи. Так, в «группе с ведущим нарушением исполнительских функций» подсказка способствовала формированию стратегии и помогала решить задачу. В «группе с ведущим нарушением семантической сети» подсказка, вероятно, жестко накладывалась извне на уже нарушенную структуру семантической сети, вследствие чего пациент тратил больше времени на поиск и извлечение подходящих слов и проба выполнялась хуже. Эти результаты, однако, требуют проверки статистическими методами на большой выборке, а данный факт, который можно отнести к ряду когнитивных маркеров шизофрении, требует дальнейшего рассмотрения в других исследованиях, чтобы установить закономерности, лежащие в его основе. Изучение этих закономерностей будет полезно в контексте когнитивной реабилитации – в той ее части, что опирается на обучающие и тренинговые вмешательства, непосредственно направленные на улучшение когнитивных функций больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Алфимова М.В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 20–25.
- Алфимова М.В., Трубников В.И. Межиндивидуальные различия в особенностях познавательной деятельности больных и лиц высокого риска по шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. Т. 9, № 2. С. 5–13.
- Алфимова М.В., Уварова Л.Г., Трубников В.И. Психологические и мозговые механизмы нарушений речевых ассоциативных процессов при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, № 1. С. 67–74.
- Большой психологический словарь. Сост. Мещеряков Б., Зинченко В. Олма-пресс, 2005.
- Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 5–9.
- 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.
- Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 8. С. 7–14.
- Зейгарник Б.В. Патопсихология. М.: Издательство Московского университета, 1986.
- Корнилова Т.В. Экспериментальная психология. Теория и методы. М.: Аспект-Пресс, 2002.
- Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: МГУ, 1991.
- Наследие А.Р. Лурии в современном научном и культурно-историческом контексте: К 110-летию со дня рождения А.Р.Лурии / Сост. Н.К. Корсакова, Ю.В. Микадзе. М.: Факультет психологии МГУ им. М.В.Ломоносова, 2012. С. 286–327.
- Поляков Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974.
- Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 10, № 3. С. 14–19.
- Семенова Н.Д. Исследования в области групповых психосоциальных подходов к лечению шизофрении: Современное состояние и перспективы // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. Т. 14, № 3. С. 96–100.
- Aloia M.S., Gourovitch M.L., Missar D. et al. Cognitive Substrates of Thought Disorder. II. Specifying a Candidate Mechanism // Am. J. Psychiatry. 1998. Vol. 155. P. 1677–1684.
- Benton A.L., Hamsher K. Multilingual aphasia examination manual. Iowa City, IA: AJA Associates, University of Iowa, 1989.
- Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies / T. Sharma, P.D. Harvey (Eds.). USA: Oxford University Press, 2000.
- Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive Deficit in Schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence // Neuropsychology. 1998. Vol. 12, N 3. P. 426–445.
- Goldberg T.E., Aloia M.S., Gourovitch M.L. et al. Cognitive Substrates of Thought Disorder, I. The Semantic System // Am. J. Psychiatry. 1998. Vol. 155. P. 1671–1676.
- Gourovitch M.L., Kirkby B.S., Goldberg T.E. et al. A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency // Neuropsychol. 2000. Vol. 14. P. 353–360.
- Kenny J.T., Friedman L., Findling R.L. et al. Cognitive Impairment in Adolescents with Schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154. P. 1613–1615.

22. Lanting S., Haugrud N., Crossley M. The effect of age and sex on clustering and switching during speeded verbal fluency tasks // J. Int. Neuropsychol. Soci. 2009. Vol. 15. P. 196–204.
23. Meier M.H., Caspi A., Reichenberg A. et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: Evidence from a population-representative longitudinal study // Am. J. Psychiatry. 2014. Vol. 171, N 1. P. 91–101.
24. Moritz S., Veckenstedt R., Bohn F., Köther U., Woodward T.S. Metacognitive training in schizophrenia. Theoretical rationale and administration // Social cognition in schizophrenia. From evidence to treatment / D.L. Roberts, D.L. Penn (Eds.). New York: Oxford University Press, 2013. P. 358–383.
25. Nestor P.G., Akdag S.J., O'Donnell B.F. et al. Word Recall in Schizophrenia: A Connectionist Model // Am. J. Psychiatry. 1998. Vol. 155. P. 1685–1690.
26. Paulsen J.S., Heaton R.K., Sadek J.R., Perry W., Delis D.C., Braff D., Kuck J., Zisook S., Jeste D.V. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia // J. Int. Neuropsychol. Soci. 1995. Vol. 1, N 1. P. 88–99.
27. Troster A.I., Fields J.A., Testa J.A., Paul R.H., Blanco C.R., Hames K.A., Salmon D.P., Beatty W.W. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks // Neuropsychologia. 1998. Vol. 36. P. 295–304.

НАРУШЕНИЕ ВЕРБАЛЬНОЙ БЕГЛОСТИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

К.А. Дроздова, Г.Е. Рупчев, Н.Д. Семенова

Задачи на вербальную беглость широко используются в исследованиях шизофрении. Вербальная беглость (ВБ) определяется как скорость генерации списка слов, начинающихся на определенную букву (фонетическая ВБ) или принадлежащих к определенной семантической категории (семантическая ВБ). Для оценки семантической ВБ используют две категории: «животные» и «фрукты и ягоды». Кластеризация (производство слов внутри семантических субкатегорий) и переключение (способность переключаться между кластерами) описываются как два механизма, определяющих ВБ. Обследовано 28 больных шизоф-

рений и 18 испытуемых, составивших группу нормы, с использованием Шкалы краткой оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS). Оценивается возможность использования теста на ВБ в качестве самостоятельной методики, отражающей степень нарушения общего когнитивного функционирования больных шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, вербальная беглость, кластер, переключение.

VERBAL FLUENCY DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA

K.A. Drozdova, G.E. Rupchev, N.D. Semenova

Verbal fluency tasks are frequently used in schizophrenia research. Verbal fluency is typically operationalized as the speeded generation of words that begin with a specific letter (phonemic fluency) or belong to a particular category, such as «animals» or «fruits and berries» (semantic fluency). Clustering (the production of words within semantic subcategories) and switching (the ability to shift between clusters) have been described

as 2 components underlying fluency performance. The data were collected on the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) from schizophrenia patients (n=28) and healthy controls (n=18). This study provides evidence of using verbal fluency task singly for assessing cognitive functioning in schizophrenia studies.

Key words: schizophrenia, verbal fluency, clustering, switching.

Дроздова Ксения Андреевна – клинический психолог, выпускница кафедры нейро- и патопсихологии, факультет психологии МГУ им. М.В.Ломоносова; e-mail: drozdova.ks.a@gmail.com

Рупчев Георгий Евгеньевич – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник кафедры нейро- и патопсихологии, факультет психологии МГУ им. М.В.Ломоносова; научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: rupchevgeorge@mail.ru

Семенова Наталья Дмитриевна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: niyami2020@gmail.com

НЕМАНИФЕСТНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ СО СМЕШАННОЙ И УНИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ В СТРУКТУРЕ ПРИСТУПА (СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.С. Бобров¹, Н.Ю. Рожкова¹, О.Н. Чуюрова²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России,

²Иркутский психоневрологический диспансер

Обзоры зарубежных исследований по проблеме «Депрессия и шизофрения» приведены в тематических публикациях современных отечественных авторов [10, 20]. В зарубежной литературе депрессия при шизофрении, по данным разных авторов, регистрируется в среднем у 25% больных; депрессивные симптомокомплексы выявляются у 30% в дебюте шизофрении (первый эпизод), в 34% – в период острого рецидива и у 28% – на этапе хронического течения. Среди внебольничного контингента, по данным эпидемиологического исследования, контингент больных шизофренией с депрессией составляет 54%. Депрессивные симптомокомплексы в клинике шизофрении уступают по частоте лишь галлюцинаторно-параноидным и апатическим (негативные изменения) проявлениям. Депрессивная симптоматика как интегративная часть шизофрении может развиваться при любой форме и на любых этапах течения заболевания. Депрессивные симптомы в клинике шизофрении могут быть представлены отдельными проявлениями (субсиндромальная депрессия) либо соответствовать клиническим критериям большого депрессивного расстройства. В современной европейской классификации психических и поведенческих расстройств (МКБ-10), принятой к использованию в отечественной психиатрии, в разделе F20 применительно к депрессивным расстройствам выделяется лишь одна диагностическая рубрика «Постпсихотическая депрессия» (F20.4).

Отечественная повседневная психиатрическая практика подтверждает значительную частоту встречаемости депрессии в клинике шизофрении, о чем свидетельствует анализ психофармакотерапии на материале столичного мегаполиса, промышленного города и сельского района [9]. Так, наряду с базовой терапией преимущественно классиче-

скими нейролептиками (галоперидол, трифтазин), выявлена высокая частота назначения антидепрессантов, как правило, первого поколения. Результаты изучения психофармакотерапии 1-го психотического эпизода в условиях повседневной психиатрической практики, опубликованные в отечественной печати шестью годами позже, также констатируют значительную частоту (35,6%) назначения антидепрессантов на фоне базисной терапии классическими нейролептиками [3]. В соответствии с опросом более 500 врачей-психиатров, комбинированная терапия антипсихотиком и антидепрессантом назначается почти у половины (47%) всех больных шизофренией [11]. При этом большинство врачей (73%) считает возможным применение антидепрессантов в остром периоде заболевания. Среди основных показаний для назначения антидепрессантов перечисляются суицидальные мысли, сниженное настроение, тоска и тревога, в меньшей степени – ангедония и ранние пробуждения. Более половины опрошенных врачей-психиатров полагают, что риск обострения острой психотической симптоматики незначительный, часть вообще полагает, что он невозможен. Для отечественных практических врачей добавление антидепрессантов к антипсихотической терапии при лечении больных шизофренией с депрессией стало почти основной стратегией терапии, заключают авторы упомянутого опроса.

Применительно к теме настоящего сообщения остановимся на отечественных исследованиях, посвященных неманифестной шизофрении с аффективной структурой приступов и коморбидной невротизированной и психопатоподобной симптоматикой. Прежде всего, отметим различия в понимании клинического объема понятия «неманифестной шизофрении». Так, под понятием «неманифестная шизофрения» ряд авторов имеют в виду форму шизоф-

рении, позитивная симптоматика которой ограничивается кругом психопатоподобных, неврозоподобных и аффективных расстройств [12]; А.Б.Смулевич [21] в понятие «неманифестная шизофрения» включает лишь состояния с относительной стабильностью процесса в виде продромального периода, стадии ремиссии и резидуальных состояний. Подтверждением более широкого клинического понятия «неманифестная шизофрения» может служить выделение ее варианта с преимущественно аффективной (депрессивной) структурой приступов, началом инициального этапа в пубертатном возрасте, активным проявлением заболевания в юношеском возрасте с формированием хронифицированных (многолетних) субдепрессий с акцентом на утрате положительных эмоций или интереса к окружающему либо преимущественно депрессивно-дереализационными расстройствами с чувством собственной измененности [13]. На современном этапе исследований типов течения шизофрении приступообразно-прогредиентная шизофрения дополнена вариантом, близким к вялотекущей [25]. Среди больных шизофренией с множественными тревожно-фобическими и обсессивно-компульсивными расстройствами выделены три типа течения: периодическое, поступательно-переменяющееся и одноприступное [18]. Приступообразность течения, несомненно, свидетельствует о наличии аффективного радикала в статусе больных. Уместно напомнить, в руководстве по психиатрии от 1983 года под редакцией академика А.В.Снежневского к основным клиническим особенностям малопргредиентной шизофрении¹ отнесены: тенденция к постепенному видоизменению симптоматики от наименее дифференцированной к предпочтительной для эндогенного заболевания, а также признаки циркулярности на всем протяжении заболевания в виде аутохтонных аффективных фаз [17]. Это развернутые затяжные от нескольких месяцев до нескольких лет приступы с полиморфной структурой навязчивостей (влечения, контрастные мысли, острые пароксизмы фобий) либо хронифицированная тревожная депрессия с явлениями деперсонализации (в т.ч. в виде болезненной психической анестезии). Периодические обострения в клинике небредовой ипохондрии также связаны с наступлением очередной депрессивной фазы. Упоминаются аутохтонные аффективные фазы в активном периоде болезни в случае малопргредиентной шизофрении с истерическими проявлениями и, наконец, наличие адинамической депрессии в клинике бедной симптомами шизофрении. Выделяется и одноприступное течение малопргредиентной шизофрении с ее возникновением в период одного из возрастных кризов с большой длительностью приступа в виде адинамической либо ипохондрической депрессии,

¹ Малопргредиентная в значении наличия навязчивостей, фобий, сверхценных образований.

нарушением мышления, сенестопатиями и деперсонализационными расстройствами, а также склонностью к континуальному течению. В последующих публикациях на тему «малопргредиентная шизофрения» содержится утверждение о течении по типу непрерывного или приступообразного. Вначале это касалось лишь обсессивно-фобического ее варианта в виде приступа (экзацербация состояния) с преобладанием депрессивных расстройств и усилением тревожных руминаций, ориентированных на прошлое и направленных в будущее [22]. В последующем, констатируется течение малопргредиентной шизофрении по типу ипохондрических, истерических и деперсонализационных фаз [23].

Цель исследования – выявление общности и различий в клинических проявлениях неманифестной приступообразной шизофрении (НПШ) с аффективной структурой приступов по смешанному и униполярному депрессивному типам.

Материал и методы исследования

В течение 2005–2013 годов невыборочно изучено 100 больных с многолетней диагностикой в стационарном учреждении шизофрении с наличием аффективной симптоматики и сопутствующих фобий, обсессивно-компульсивных расстройств и патологических телесных сенсаций. Среди изученной группы больных в соответствии со структурой аффективных расстройств выделено 3 клинических варианта: шизофрения со смешанной депрессией (n=29, из них муж. – 19; 65,5%, жен. – 10; 34,5%); шизофрения с униполярной депрессией (n=32, из них муж. – 24; 75,0%, жен. – 8; 25,0%) и шизофрения с биполярными аффективными расстройствами (n=30, из них муж. – 17; 56,7%, жен. – 13; 43,3%). Результаты изучения больных шизофренией с биполярными аффективными расстройствами, униполярной и смешанной депрессией были опубликованы ранее [4, 32, 33].

Настоящее сообщение посвящено сравнительному клинко-психопатологическому анализу больных шизофренией со смешанной и униполярной депрессиями в структуре приступа(ов), в последующем изложении – 1 и 2 клинические варианты. Следует заметить, что депрессивная симптоматика, нередко в сочетании с тревогой, как правило, констатировалась в архивных историях болезни этих больных с первых лет наблюдения стационарным и последующим диспансерным учреждениями.

Среди обоих клинических вариантов выделены два основных возраста активного проявления заболевания (соответственно пубертатно-юношеский – n=16, 55,2%/29 и n=22, 68,8%/32, зрелый возраст – n=13, 44,8%/29 и n=10, 31,2%/32). В первом клиническом варианте отмечено достоверно большее число лиц мужского пола с активным началом заболевания в пубертатном/ юношеском возрасте (p=0,001). Длительность от момента активного проявления

заболевания до первого контакта с психиатрической/психотерапевтической клиникой для первого клинического варианта была равна $34,1 \pm 5,7$ месяцев ($M \pm m$), второго – $24,6 \pm 5,1$ месяцев ($M \pm m$). Длительность активного течения заболевания к моменту настоящего исследования составила соответственно для первого клинического варианта $8,4 \pm 1,5$ лет ($M \pm m$), второго – $8,3 \pm 1,4$ лет ($M \pm m$).

В обоих клинических вариантах с активным началом заболевания в пубертатном/ юношеском возрасте к моменту настоящего исследования подавляющее большинство больных продолжало проживать и находиться на иждивении в родительской семье (соответственно 90,4% и 92,8%); приступили к работе после завершения образования – единицы и лишь в специально созданных условиях (на предприятии родственника либо знакомого). Среди больных с активным проявлением заболевания в зрелом возрасте подавляющее большинство больных в обоих клинических вариантах оставили работу (соответственно $n=8$; 80,0%/10 и $n=10$; 76,9%/13).

Сведения о частоте и клинических проявлениях психопатологического диатеза в дошкольном и школьном периоде (возрасте)², инициальной симптоматике (продром), предшествующей активному проявлению заболевания, состоянии больных в динамике на протяжении ряда лет от момента активного проявления заболевания, поведении в семье были получены из данных архивных историй болезни, амбулаторных карт диспансера, а также дополнялись и уточнялись со слов больных и близких родственников.

Настоящее исследование проводилось в периоде активного депрессивного приступа. Основными методами обследования больных были клико-анамнестический и психопатологический. Кроме того, использовались шкалы PANSS [16], депрессии Калгари [29], социально-психического функционирования – СПФ [24]. Для сравнения частот качественных признаков использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера. Для выявления связей между признаками – коэффициент корреляции Спирмена для ранговых данных и критерий χ^2 для бинарных. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$. С целью интерпретации межгрупповых различий проведен дискриминантный анализ. Обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft). Длительность инициального этапа, нелеченого психоза, длительность заболе-

вания от манифеста до настоящего обследования и длительность актуального депрессивного приступа приведены с учетом среднего значения (M) и стандартной ошибки (m).

Результаты и обсуждение

Выявлено отсутствие статистически значимых различий между обоими клиническими вариантами по частоте эпизодической формы психопатологического диатеза (соответственно $n=12$; 41,4%/29 и $n=15$; 46,9%/32). Среди отдельных его проявлений отмечены: сверхценный страх (чаще боязнь темноты, реже персонажей из детских сказок), диссомнические нарушения в виде сногворения, энуреза, трудности засыпания с вечера; психомоторные расстройства (легкое заикание) и так называемая промежуточная форма диатеза (субдепрессивное состояние, провоцированное психогенным фактором). Как для первого, так и второго клинического варианта НПСШ оказались возможными сочетанные проявления из 2-х клинических вариантов эпизодического психопатологического диатеза у одного ребенка, сочетанный вариант из трех его проявлений выявлен в единичных случаях в дошкольном возрасте у больных второго варианта. Во втором варианте в дошкольном возрасте имели место своеобразные по фабуле сверхценные страхи (к примеру, страх перед тараканами, немытой посудой или страх «могу чем-нибудь заразиться»). Шизотропный вариант, аффективная дисфункция были присущи в дошкольном возрасте лишь больным первого варианта; в единичных случаях имели место отдельные проявления гипердинамического синдрома (выраженная неусидчивость, излишняя моторная подвижность).

Частота константной формы психопатологического диатеза среди обоих клинических вариантов НПСШ составила: 75,9%/29 ($n=22$) и 48,4%/32 ($n=16$). В первом – константный психопатологический диатез был представлен коммуникативным вариантом ($n=12$, 54,5%/22) либо коммуникативным в комбинации с энергетическим ($n=9$, 40,9%/22) либо сексуальным или диссоциативным вариантами; в единичном случае отмечена тотальная дефицитарность. Основными проявлениями константной формы психопатологического диатеза во втором клиническом варианте НПСШ являлись коммуникативный ($n=9$, 56,3%/16) и коммуникативный в сочетании с энергетическим ($n=6$, 37,5%/16); в единичном случае имели место сочетанные проявления коммуникативного, энергетического и сексуального; в дошкольном анамнезе трех больных выявлена задержка формирования фразовой речи. В обоих клинических вариантах константный вариант психопатологического диатеза достоверно чаще диагностировался в случае начала активного проявления заболевания в пубертатном/юношеском возрасте по сравнению со зрелым периодом ($p=0,001$). Среди больных первого варианта отмечена достоверно большая частота опережающего интел-

² Психопатологический диатез характеризуется возникновением субклинических нервно-психических расстройств в детском и подростковом возрасте, как правило, отставленных по времени своего возникновения от инициальных и активных проявлений болезни, выделяются эпизодический и константный его варианты [8].

лектуального развития в дошкольном возрасте в сравнении со вторым клиническим вариантом (соответственно $n=9$, 31,0%/29, против $n=3$, 9,4%/32, $p=0,07$ с поправкой Йейтса, без поправки – $p=0,03$). Проявления коммуникативного варианта (замкнутость, отгороженность от сверстников, стремление «быть сам по себе») могли сочетаться с имиджем лучшего ученика в классе и в то же время насмешливыми определениями сверстников типа «чудак», «энциклопедия». Энергетический диатез характеризовался моторной замедленностью, нерасторопностью, пассивным вовлечением в игру со сверстниками, отсутствием интереса к учебе, нередко эти дети становились объектом насмешек и притеснения со стороны учащихся класса.

Сближает оба клинических варианта НППШ значительная частота парциальной одаренности в период учебы в школе (соответственно $n=15$, 51,7%/29 и $n=13$, 40,6%/32). К парциальной одаренности отнесены (со слов родителей): емкая, хорошая память; способность быстро усваивать («схватывать») материал урока; способность к усвоению иностранного языка; самостоятельное овладение игрой на музыкальном инструменте и одновременно способность написать музыку и слова песен к школьному празднику; участие в олимпиадах по гуманитарным, естественным дисциплинам, иностранному языку либо по математике в зависимости от предпочтения к школьным предметам; способность к стихотворчеству; конструкторские способности (к примеру, в авиамоделировании); хорошее ручное умение (склонность «мастерить руками»). Больные второго варианта в сравнении с первым в школьном возрасте отличались достоверно большей частотой интересов ($n=14$, 43,8%/32 против $n=4$, 13,8%/29, $p=0,02$). В случае наличия коммуникативного или сочетанного коммуникативного и энергетического вариантов константной формы диатеза подростки увлекались коллекционированием, рисованием; только коммуникативного – легкость освоения школьных дисциплин могла сочетаться с интересом к спортивным (некомандным) видам спорта, музыке, коллекционированию; при отсутствии каких-либо проявлений константного диатеза круг интересов у каждого из подростков отличался значительной широтой (различные виды спорта, музыка, хореография, чтение).

У значительной части больных, как в первом, так и втором клинических вариантах, имел место продромальный период (соответственно $n=19$, 65,5%/29 и $n=19$, 59,4%/32); отсутствовали достоверные различия между ними и по признаку стресс-фактора, предшествующего началу продрома (соответственно $n=11$, 57,9%/19 и $n=7$, 36,8%/19). Длительность продрома у больных первого варианта составила $5,3 \pm 1,2$ лет ($M \pm m$), второго – $6,6 \pm 2,2$ лет ($M \pm m$).

Начало активного течения заболевания у значительной большей половины больных обоих клиниче-

ских вариантов НППШ было аутохтонным (соответственно $n=20$, 68,9%/29 и $n=20$, 62,5%/32), у меньшего числа имел место стрессовый фактор. В целом для обоих клинических вариантов в случае провоцированного активного начала заболевания большей оказалась частота психогенного стрессового фактора ($n=12$, 66,7%/18) в сравнении с экзогенной ($n=6$, 33,3%/18). В трех наблюдениях выявлено совпадение активного начала заболевания с приемом у стоматолога, посещением вечеринки у друга, просмотром фильма о наркоманах. Доминирующим был одноприступный тип течения, как правило, хронифицированный приступ ($n=20$, 68,9%/29 и $n=25$, 78,1%/32)³.

Длительность актуального депрессивного приступа к моменту настоящего исследования составила у больных первого варианта $6,2 \pm 0,9$ лет ($M \pm m$), второго – $5,3 \pm 0,9$ лет ($M \pm m$); показатель депрессии по шкале Калгари был соответственно равен $8,6 \pm 2,7$ балла и $7,0 \pm 3,2$ балла; суммарный показатель подшкалы негативных расстройств шкалы PANSS составил $30,2 \pm 3,3$ и $27,2 \pm 2,7$ балла. В соответствии со шкалой СПФ среди больных первого клинического варианта наиболее выраженное снижение отмечено в сферах межличностных отношений, интересов, профессиональной деятельности и сексуальной (от $2,0 \pm 0,5$ до $2,5 \pm 0,7$ баллов), менее страдает бытовая сфера и самообслуживание ($1,1 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,6$ баллов), для больных второго – оказалось наиболее свойственно выраженное снижение (от $2,0 \pm 0,6$ до $2,4 \pm 0,8$ баллов) в сферах общения, сексуальной сфере; в меньшей степени, но на сниженном уровне – в межличностных отношениях и профессиональной сфере (от $1,6 \pm 0,6$ до $1,8 \pm 0,9$ баллов).

Сравнительная оценка тяжести актуального депрессивного эпизода приведена с позиции критериев МКБ-10 (F32.0–F32.2). Отсутствуют статистически достоверные различия между двумя клиническими вариантами НППШ по тяжести депрессивного эпизода (ДЭ). Более чем у половины больных или близко к этому диагностирована промежуточная степень тяжести ДЭ ($n=14$, 48,3%/29 и $n=19$, 59,4%/32), как правило, между тяжелой и средней степенью тяжести ДЭ. К промежуточной степени тяжести ДЭ между тяжелым и умеренным отнесены наблюдения с наличием у больного всех трех типичных симптомов депрессии и от 2 до 3-х дополнительных из перечня «а–ж» F32.0 МКБ-10. Промежуточная степень тяжести ДЭ по МКБ-10 выделяется в отечественной литературе [5]. Близкими по частоте оказалась тяжелая ($n=8$, 27,6%/29 и $n=7$, 21,9%/32), умеренная ($n=3$, 10,3%/29 и $n=2$, 6,3%/32) и легкая

³ В отечественной психиатрии среди больных шизофренией с приступообразным типом течения выделяются малоприступное (частота приступов от одного до четырех) и многоприступное (5 и более приступов) течение [1]. В рамках малоприступного течения возможна шизофрения в виде одного (нередко хронифицированного или многолетнего) приступа [19].

степень тяжести ДЭ (n=4, 13,8%/29 и n=3, 9,4%/32). Субдиагностические проявления ДЭ выявлены лишь в одном наблюдении.

Наличие гипотимии отмечено у подавляющего большинства больных обоих клинических вариантов (соответственно n=27, 93,1%/29 и n=31, 96,9%/32), при этом с тоскливым (n=9, 33,3%/27 и n=11, 35,5%/31) и дисфорическим оттенком (n=1, 3,7%/27 и n=7, 22,6%/31). Частота витализации вербализованного/невербализованного тоскливого аффекта составила соответственно n=6, 22,2%/27 к n=7, 22,6%/31. В единичном наблюдении больной предъявлял жалобы, что «тяжесть в груди постоянная» при отсутствии гипотимии, у этого же больного диагностированы субдиагностические проявления ДЭ. Не выявлены статистически значимые различия в частоте утраты интересов (соответственно n=26, 89,7%/29 и n=28, 87,5%/32), повышенной утомляемости в ответ на незначительное усилие либо констатации «нет сил ни на что» (соответственно n=19, 65,5%/29 и n=27, 84,4%/32); сниженной способности концентрации внимания (соответственно n=16, 55,2%/29 и n=20, 62,5%/32). В единичных наблюдениях отмечено снижение самооценки (n=2 и n=3), незначительная частота мрачного, пессимистического видения будущего (соответственно n=8 и n=6); идей виновности и унижения (n=3 и n=8) (во всех случаях с активным началом заболевания в юношеском либо зрелом возрасте), суицидальных мыслей (соответственно по n=8 у обоих клинических вариантов). Частота утраты аппетита составила соответственно n=14, 48,3%/29 и n=20, 62,5%/32; у ряда больных со значительным снижением массы тела в период очередного ухудшения состояния (n=5, 37,7%/14 и n=14, 70,0%/20). Различные варианты расстройств сна выявлялись соответственно (n=23, 79,3%/29 и n=28, 87,5%/32), в том числе сверхдлительная ранняя инсомния с последующим сном до 11–12 и даже 14–15 часов дня (n=17, 58,6%/29 и n=14, 50,0%/28).

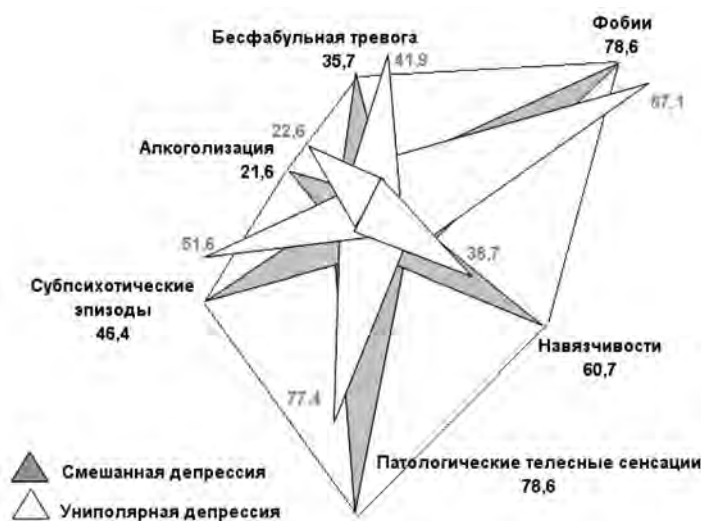


Рис. 1. Сравнительная частота коморбидной депрессии симптоматики среди обоих клинических вариантов НПСШ

Всем больным второго клинического варианта и подавляющему числу первого свойственно отсутствие типичного суточного ритма, присущего эндогенной депрессии вне рамок шизофрении. Больным второго клинического варианта в сравнении с первым достоверно большим оказалось присуще отсутствие колебаний в степени выраженности гипотимии в утренние, дневные и вечерние часы ($p=0,059$). Среди иных вариантов нетипичного суточного ритма среди обоих клинических вариантов НПСШ выявлены: нарастание ухудшения к вечеру с возможным усилением тревожного аффекта; интравертированный его вариант [15] и так называемый седловидный суточный ритм. Типичный суточный ритм отмечен лишь у одного больного из первого клинического варианта. Частота «атипичной симптоматики» (по DSM-V) составила соответственно n=5, 17,2%/29 и n=8, 25,0%/32 и проявлялась симптомами «реактивности настроения», «свинцового паралича», гиперсомнии и несколько чаще повышением аппетита.

Характерной для обоих клинических вариантов НПСШ оказалась значительная частота (без статистически значимых достоверных различий) ассоциированных с депрессией тревоги, фобической, обсессивно-компульсивной симптоматики, патологических телесных сенсаций (ПТС), а также склонность больных к алкоголизации и эпизодические проявления субпсихотических расстройств (рис. 1).

Тревожные расстройства были представлены бесфабульной (флоттирующей) тревогой, нередко в сочетании с ощущениями напряжения в теле; эпизодической и перманентной вегетативной (соматической) тревогой. При этом наряду с отдельными проявлениями перманентной вегетативной гиперактивности, в ряде случаев, с учетом наличия так называемых идеосинкретических субъективных ощущений, оказывалось возможным диагностировать коморбидную депрессию вегетативную соматоформную дисфункцию с акцентом на нижней части желудочно-кишечного тракта с элементами медицинского теоретизирования [2]. Больным обоих клинических вариантов оказалась свойственна раздражительность (соответственно n=19, 65,5%/29 и n=17, 53,1%/32) с адресной направленностью на близкое семейное окружение (в единичных наблюдениях «злость на весь мир») с возможным усилением раздражительности на фоне дисфорического сдвига настроения или в вечерние часы в виде «всплеска».

Основным «ядром» фобических расстройств среди обоих клинических вариантов НПСШ являлись генерализованная социальная фобия [27, 28, 34, 37] и/или антропофобия (n=10, 34,5%/29 и n=17, 53,1%/32), а также фобии с ипохондрическим содержанием (n=12, 41,4%/29 и n=9, 28,1%/32) с фабулой кардио-, инсульто-, канцеро-, СПИД-фобии, танато- и лиссофобии, а также страх уснуть и не проснуться. Генерализованная социальная

фобия характеризуется тревогой, которая распространяется на все сферы жизни, сопряженные с необходимостью контакта с незнакомыми людьми; включает в себя страх привлечь к себе внимание, обидеть на людях свои неприглядные стороны по большей части моральные, а не физические. Фобическое избегание распространяется на любые социальные ситуации и затрагивает практически все сферы жизнедеятельности. Антропофобия (от греч. *anthropos* и *phobos* – страх) – страх находиться в обществе, быть среди людей, на материале настоящих наблюдений отличалась конкретной фабулой тревожных опасений (могут «обидеть», «нагрубить, ударить», «при общении будет только негатив»). Вынужденное общение вне дома сопровождается страхом, ощущением дискомфорта, проявлением вегетативной тревоги. Имеют место значительные ограничения в поведении, как в случае генерализованной социальной фобии, так и антропофобии – больные выходят из дома только в сопровождении кого-нибудь из близких. В единичных наблюдениях в обоих клинических вариантах диагностировались мизофобия, агорафобия с/без панических расстройств (ПР), несколько чаще, прочие (в том числе специфические или изолированные) фобии. Почти в равном проценте отмечено наличие панических расстройств с/без агорафобии (соответственно $n=4$, 13,8%/29 и $n=4$, 12,5%/32). Основой агорафобии среди больных первого клинического варианта служили сенестезии⁴, для второго наличие/отсутствие панических расстройств (ПР). Эксклюзивная фабула фобических расстройств среди больных первого клинического варианта характеризовалась, к примеру, «перетоком»⁵ страха перед лысоватыми, затем худыми и, наконец, усатыми и низкорослыми мужчинами, во втором – была представлена страхом чужого прикосновения.

Частота обсессивно-компульсивных расстройств, как правило, в виде идеаторного варианта в качестве коморбидной симптоматики актуальной депрессии у обоих клинических вариантов НПСШ составила соответственно $n=16$, 55,2%/29 и $n=12$, 37,5%/32. Выявлена значительная палитра их содержания: контрастные навязчивости; навязчивые представления с фабулой пережитых ранее трагических событий (в том числе с их визуализацией «картинки в голове»); навязчивые сомнения в завершенности действий с бытовыми перепроверками; «помешательство сомнений»⁵; индифферентные навязчивости. К особому варианту навязчивостей, присущих скорее больным с первым клиническим вариантом, очевидно, следует отнести суицидальные мысли с

оттенком «тянущего», «непреодолимого» желания, которое иногда сменяется импульсивным («как накалывает») желанием что-то с собой сделать, в том числе с визуализацией обстоятельств своей гибели («представляю себя мертвой»). У больных этого же клинического варианта встречались навязчивые желания причинить физическую травму окружающим, к примеру, «уколоть чем-либо острым и посмотреть на реакцию». В качестве эксклюзивного варианта выступали навязчивости с фабулой принятия невероятного за действительное [26]. Напротив, лишь среди больных со вторым клиническим вариантом диагностированы отдельные проявления навязчивых действий (компульсии), к примеру, навязчивое стремление к симметрии в ношении верхней одежды, либо больная многократно дотрагивается рукой до отопительной батареи, заколок для волос в целях предотвращения потенциально опасной ситуации для близких в семье. У большинства больных обоих клинических вариантов НПСШ (соответственно $n=23$, 79,3%/29 и $n=25$, 78,1%/32) диагностированы патологические телесные сенсации в виде сенестоалгий, сенестопатий, значительно реже – так называемых психалгий.

Близкой по частоте оказалась склонность к алкоголизации, как правило, на различных этапах течения заболевания (соответственно $n=6$, 20,7%/29 и $n=7$, 21,9%/32). Мотивом начала алкоголизации, как в первом, так и втором клиническом варианте было стремление «улучшить настроение», уменьшить степень бесфабульной тревоги в сочетании с ощущением напряжения в теле, интенсивность социофобий. Тяга к приему алкоголя могла возникать и аутохтонно. В трех наблюдениях среди больных с первым клиническим вариантом с момента возникновения тяги к алкоголю быстро формируется утрата ситуационного контроля, нарастает толерантность, формируется запойный характер пьянства. Во втором клиническом варианте лишь в одном случае выявлен быстрый рост толерантности к алкоголю в структуре депрессивного приступа с первым порядковым номером.

У значительного числа больных обоих клинических вариантов НПСШ (соответственно $n=13$, 44,8%/29 и $n=16$, 50,0%/32) отмечено наличие субпсихотических эпизодов, которые, как правило, не являлись основанием для госпитализации и не были причиной для исключения больных из исследования. Это могли быть: эпизод вербального галлюциноза в виде «голоса извне как эхо» или «невнятного бормотания в голове»; оклики по имени; ощущение постороннего присутствия в помещении, где находится больной; гипнагогический галлюциноз; паранойяльная настроенность на фоне реального конфликта; элементы архаического бреда типа наведения порчи; в единичных наблюдениях – галлюцинации воображения, эпизод бреда метаморфозы, символического значения, тактильные и висцеральные галлюцинации либо утрата физического ощущения своего

⁴ Сенестезии входят в одно из проявлений неприятных телесных ощущений в клинике «сенестезической» шизофрении и характеризуются кинестезическими (мышечными) и вестибулярными ощущениями [36].

⁵ Термин заимствован [7].

тела («Оно мне не принадлежит, умираю, нахожусь не в этом мире») в структуре панического расстройства. В одном наблюдении на фоне депрессии у больного возникает эпизод по типу острого параноида (в связи с необычным внешним видом был на короткое время задержан на улице полицией с подозрением на кражу) – больной отрастил длинные волосы «чтобы его не узнали», зашторивал окна в комнате. Один из больных с формированием зависимости от алкоголя перенес абортивный вербальный псевдогаллюциноз. Наиболее часто ($n=22$, 75,9%/29) субпсихотические эпизоды возникали на этапе активного течения заболевания, реже ($n=7$, 24,1%/29) в продроме, в том числе с возможностью рецидива, но с иной симптоматикой в структуре актуального депрессивного приступа.

Клинические проявления негативных расстройств в соответствии с зарубежными исследованиями по проблеме продрома при шизофрении [6] отмечены среди больных обоих клинических вариантов НПС с частотой $n=7$, 24,1%/29 и $n=11$, 34,4%/32 случаев. На материале настоящих наблюдений негативные проявления ретроспективно отмечены значительно чаще на первом, втором, четвертом или шестом годах активного течения заболевания, значительно реже – на этапе продрома, в том числе с сохранением негативных проявлений на первом-втором году депрессивного приступа. Основные клинические негативные проявления сводятся к социальной изоляции и нарушению ролевого поведения. К примеру, больной отгорожен, редко выходит из своей комнаты; помещение, где он находится, захламлено; безучастен к судьбам родственников; неопрятен в одежде, не соблюдает элементарных правил личной гигиены; носит нелепую прическу; пропускает занятия либо не пытается приступить к работе после окончания учебы.

С помощью критериев Спирмена, χ^2 , точного критерия Фишера выявлены связи между признаками обоих клинических вариантов НПС. Проявления эпизодической вегетативной тревоги у молодого контингента больных НПС со смешанной депрессией включает вовлеченность какой-либо одной физиологической системы организма: сердечно-сосудистой ($p=0,001$) либо дыхательной ($p=0,035$); в проявлениях перманентной вегетативной тревоги отмечена вовлеченность дыхательной ($p=0,03$) и желудочно-кишечной ($p=0,03$) физиологических систем организма. Среди больных со вторым клиническим вариантом в проявлениях перманентной вегетативной тревоги задействована дыхательная система ($p=0,004$). Активное проявление заболевания в пубертатном/юношеском возрасте у больных со вторым клиническим вариантом ассоциировано достоверно чаще с генерализованной социальной фобией/антропофобией на активном этапе течения заболевания ($Sr=-0,43$, $p=0,04$). Ипохондрический моноидеизм в виде постоянных мыслей («прокрутки», со слов больных) в основном о состо-

янии своего физического здоровья с акцентом на недоверии бывшим заключениям врачей первичного медицинского звена на этапе допсихиатрического наблюдения, достоверно чаще у больных обоих клинических вариантов НПС отмечен среди контингента с активным началом заболевания в зрелом возрасте (соответственно $p=0,01$ и $p=0,0003$). При этом ипохондрический моноидеизм у больных с первым клиническим вариантом статистически значимо связан с витализацией вербализованного/невербализованного тоскливого аффекта ($p=0,04$), паническим расстройством ($p=0,035$), одним вариантом фобии ($p=0,032$), к примеру агорафобией при наличии панического расстройства либо страхом острых предметов. У больных с первым клиническим вариантом с активным началом заболевания в зрелом возрасте отмечена положительная связь между тяжелой степенью депрессивного эпизода и мрачным пессимистическим видением будущего ($p=0,038$). У больных второго клинического варианта ипохондрический моноидеизм положительно ассоциируется с полилокальными ПТС ($p=0,04$) и витализацией вербализованного/невербализованного тоскливого аффекта ($p=0,03$). Для всех больных второго клинического варианта без дифференциации возраста активного начала заболевания выявлено значение женского пола в стресс-уязвимости в возникновении продрома ($p=0,01$).

Среди обоих клинических вариантов НПС со смешанной либо униполярной депрессивной симптоматикой в структуре приступа в зависимости от возраста активного проявления заболевания рассмотрены 4 группы: 1-я – смешанная депрессия (возраст активного начала заболевания пубертат/юность), $n=16$; 2-я – смешанная депрессия (зрелый возраст активного начала заболевания), $n=13$; 3-я – униполярная депрессия (возраст активного начала заболевания пубертат/юность), $n=22$; 4-я – униполярная депрессия (зрелый возраст активного начала заболевания), $n=10$. База данных состоит из 85 признаков.

С целью интерпретации межгрупповых различий проведен дискриминантный анализ. Для отбора наиболее информативных признаков была использована процедура пошагового включения переменных. В ходе проведения анализа рассчитывали значение лямбды Уилкса (Wilks' Lambda), F-критерий, оценивали полученную систему линейных дискриминантных функций (ЛДФ), систему канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ), график положения объектов групп. Адекватность полученной модели анализировали сопоставлением результатов дискриминации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице.

По данным показателей Wilks' Lambda=0,11, $F(27,143)=6,0$, $p < 0,0001$ можно сделать вывод, что предложенная дискриминация является корректной. Оценки информативности каждого признака, включенного в ЛДФ, показаны в табл. 1. Наиболее инфор-

Оценки информативности каждого признака, включенного в ЛДФ

N=61	Итоговые оценки дискриминантной функции Лямбда Уилкса=0,11034; F (27,143)=6,0004; p<0,0001					
	Лямбда Уилкса	Частицы Лямбда	F (3,49)	p	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Социальный статус на доманифестном этапе заболевания (учеба)	0,145496	0,758341	5,204899	0,003361	0,613483	0,386517
Социальный статус на момент настоящего исследования (учащиеся)	0,147816	0,746437	5,548390	0,002329	0,799907	0,200093
Ипохондрический моноидеизм	0,152610	0,722988	6,258089	0,001107	0,659148	0,340852
Константная форма ПД	0,153525	0,718678	6,393583	0,000963	0,6914567	0,308433
Ипохондрическая фобия	0,129103	0,854631	2,778231	0,050920	0,897891	0,102109
Детность в собственной семье пробанда	0,127449	0,865718	2,533471	0,067680	0,849420	0,150580
Наличие одаренности/способностей/таланта	0,124571	0,885723	2,107348	0,111330	0,750140	0,249860
Монолокальные ПТС	0,124677	0,884967	2,123107	0,109297	0,835979	0,164021
Течение малоприсутное	0,124590	0,885590	2,110115	0,110971	0,675054	0,324946

Таблица 2

Коэффициенты линейных дискриминантных функций

Переменная	Классификационные функции			
	G 1:1 p=0,26230	G 2:2 p=0,21311	G 3:3 p=0,36066	G 4:4 p=0,16393
Социальный статус на доманифестном этапе заболевания (учеба)	6,2713	0,39	8,89	0,8860
Социальный статус на момент настоящего исследования (учащиеся)	4,9611	-0,13700	-0,78449	-0,4184
Ипохондрический моноидеизм	-3,0457	4,71264	1,07107	7,5643
Константная форма ПД	9,22	4,47075	4,47861	2,8268
Ипохондрическая фобия	2,3042	1,45503	0,13569	3,5779
Детность в собственной семье пробанда	4,6746	6,03792	2,51791	7,9927
Наличие одаренности/способностей/таланта	3,0475	4,81192	1,93267	4,8671
Монолокальные ПТС	-2,0486	0,12877	0,65305	0,2396
Течение малоприсутное	6,6844	4,51125	5,47181	1,3765
Постоянная	-11,3813	-7,96688	-7,04551	-10,64

Таблица 3

Квадрат расстояний Махаланобиса

	Квадрат расстояний Махаланобиса			
	G 1:1	G 2:2	G 3:3	G 4:4
G 1:1	0,00000	11,84042	6,66822	23,76903
G 2:2	11,84042	0,00000	7,82937	4,02312
G 3:3	6,66822	7,82937	0,00000	19,28321
G 4:4	23,76903	4,02312	19,28321	0,00000

мативными признаками являются социальный статус на доманифестном этапе (учеба) ($F=5,2$, $P=0,00336$), социальный статус на момент настоящего исследования (учеба) ($F=5,54$, $P=0,00233$), ипохондрический моноидеизм ($F=6,25$, $P=0,0011$), константная форма психопатологического диатеза (ПД) ($F=6,39$, $P=0,0009$).

При пересчете линейными дискриминантными функциями (ЛДФ) исходных четырех групп обучающей выборки вычислена точность группирования – 75,4%.

Расстояние между группами в признаковом пространстве можно оценить по таблице «Квадрат расстояний Махаланобиса» (табл. 3). Расстояние определяется между центрами групп.

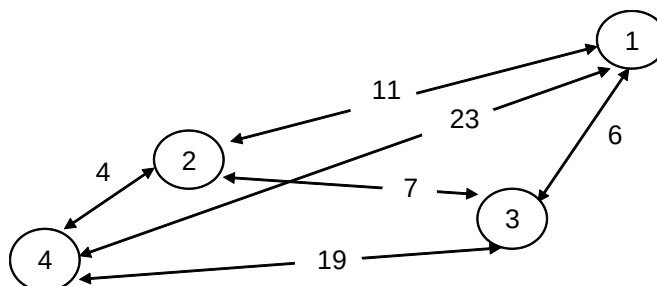


Рис. 2. Графическая интерпретация расположения групп в 9-мерном пространстве признаков

Примечания: 1 – смешанная депрессия с активным началом заболевания в юношеском/пубертатном возрасте; 2 – смешанная депрессия с активным началом заболевания в зрелом возрасте; 3 – униполярная депрессия с активным началом заболевания в юношеском/пубертатном возрасте; 4 – униполярная депрессия с активным началом заболевания в зрелом возрасте; ↔ – расстояние между группами.

Графическая интерпретация расположения групп в 9-мерном пространстве признаков представлена на рис. 2.

Наибольшее число расхождений в признаковом пространстве выделено между 1 и 4, 3 и 4 и 1 и 2 группами. Группу 1 (НПШ со смешанной депрессией и активным началом заболевания в пубертатном/юношеском возрасте) достоверно чаще отличает от

Признаки в различных 4-х группах двух клинических вариантов НПС достаточные для определения удаленности/близости в признаковом пространстве по результатам дискриминантного анализа

Признак	Клинические варианты НПСШ				Статистическая значимость					
	НПСШ со смешанной депрессией (возраст активного проявления заболевания) n=29		НПСШ с униполярной депрессией (возраст активного проявления заболевания) n=32							
	Пубертат/юность (n=16)	Зрелость (n=13)	Пубертат/юность (n=22)	Зрелость (n=10)	P 1-2	P 1-3	P 1-4	P2-3	P 2-4	P3-4
	1	2	3	4						
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)						
Социальный статус в виде учебы на доманифестном этапе заболевания	12 (75)	2 (15,4)	18 (81,8)	0	0,002	0,7	0,014	0,0002	0,9	0,005
Социальный статус на момент настоящего исследования (учащиеся)	9 (56,3)	0	3 (13,6)	0	0,001	0,01	0,09	0,3	-	0,9
Наличие одаренности/способностей в преморбиде	7 (43,8)	7 (53,8)	8 (36,4)	5 (50)	0,8	0,9	1,0	0,5	0,8	0,7
Константная форма психопатологического диатеза	16 (100)	6 (46,2)	13 (59,1)	3 (30)	0,001	0,005	0,0002	0,5	0,7	0,3
Детность в собственной семье пробанда	1 (6,3)	7 (53,8)	1 (4,5)	8 (80)	0,01	1,0	0,0002	0,002	0,4	0,0001
Течение малопрístupное	3 (18,8)	5 (38,5)	4 (18,2)	1 (10)	0,4	0,7	1,0	0,2	0,2	1,0
Ипохондрический моноидеизм	-	5 (38,5)	1 (4,5)	7 (70)	0,01	1,0	0,0002	0,02	0,2	0,0003
Ипохондрические фобии	7 (43,8)	4 (30,8)	4 (18,2)	7 (70)	0,7	0,1	0,3	0,4	0,1	0,01
Монолокальные ПТС	4 (25)	5 (38,5)	12 (54,5)	2 (20)	0,7	1,0	1,0	0,5	0,4	0,1

4 большая частота социального статуса в виде учебы, как до момента активного проявления заболевания ($\chi^2=11,7$, $p=0,0002$), так и на период настоящего исследования (Точный критерий Фишера $p=0,004$); константной формы психопатологического диатеза (Точный критерий Фишера $p=0,0002$). Группу 4 (НПС с униполярной депрессией и активным началом заболевания в зрелом возрасте) в сравнении с 1-ой группой отличает достоверно большая частота детности в собственной семье пробанда (Точный критерий Фишера $p=0,0002$) и наличие ипохондрического моноидеизма на этапе актуальной депрессии (Точный критерий Фишера $p=0,0002$). Группу 3 (НПС с униполярной депрессией и активным началом заболевания в пубертатном/юношеском возрасте) достоверно чаще в сравнении с 4 группой характеризует социальный статус до начала активного течения заболевания в виде учебы ($\chi^2=15,5$, $p=0,00008$) в то время как для группы 4 оказалось достоверно чаще наличие детности в собственной семье пробанда (Точный критерий Фишера $p=0,00004$), представленности ипохондрического моноидеизма (Точный критерий Фишера $p=0,0003$) и ипохондрических фобий (Точный критерий Фишера $p=0,01$) на этапе актуальной депрессии. Больных 1-й группы (НПС со смешанной депрессией и активным проявлением заболевания в пубертатном/юношеском возрасте) в

сравнении с группой 2 (НПС со смешанной депрессией и активным началом заболевания в зрелом возрасте) достоверно чаще характеризует социальный статус на момент настоящего исследования в виде учебы ($\chi^2=7,9$, $p=0,005$), большая частота константной формы психопатологического диатеза (Точный критерий Фишера $p=0,001$); группу 2 от 1-й – достоверно большая частота детности в собственной семье пробанда (Точный критерий Фишера $p=0,009$), ипохондрический моноидеизм (Точный критерий Фишера $p=0,01$) на этапе актуальной депрессии. Наиболее близкими в признаковом пространстве оказывается группа 1 (НПС со смешанной депрессией) и группа 3 (НПС с униполярной депрессией), но в обоих случаях – с активным началом заболевания в пубертатном/юношеском возрасте.

Заключение

Проведен сравнительный клинико-психологический анализ двух клинических вариантов неманифестной шизофрении с аффективной структурой приступов по смешанному и униполярному депрессивному типу с коморбидной неврозоподобной симптоматикой. По каждому из двух клинических вариантов приведены сведения по частоте и содержанию эпизодической и константной формы психопатологического диатеза в дошкольном и школьном

возрастах; продрому (в том числе его психогенной, реже экзогенной провокации), аутохтонному либо спровоцированному с активным началом заболевания типу течения. Дана характеристика тяжести актуальной депрессии, ее клинической структуры, особенностей суточного ритма, атипичной симптоматики, сопутствующих депрессии тревожных расстройств. Среди коморбидной актуальной депрессии невротоподобной симптоматики отмечена частота и варианты фобических расстройств, навязчивых состояний, патологических телесных ощущений, а также возможность возникновения субпсихотических эпизодов, не требующих неотложной госпитализации.

С помощью критерия Спирмена и критерия χ^2 выделены положительные связи между клиническими проявлениями в зависимости от возраста активного проявления заболевания. Это касалось фобической симптоматики, вовлеченности различных физиологических систем организма в проявлении эпизоди-

ческой и перманентной вегетативной тревоги; феномена «ипохондрического моноидеизма» и ассоциированных с ним полилокальных патологических телесных ощущений, витализации вербализованного тоскливого аффекта, панического расстройства.

В результате дискриминантного анализа базы данных из 85 признаков из всей совокупности изученных больных выделены четыре группы больных с точностью группировки до 75,4%. К основному выводу следует отнести существенные различия (наибольшая удаленность в признаковом пространстве) групп больных с активным началом заболевания в пубертатном/юношеском возрасте от больных с началом активного проявления заболевания в зрелом возрасте. Напротив, наиболее близкими в признаковом пространстве оказались больные неманифестной приступообразной шизофренией со смешанной и униполярной депрессией в структуре приступа, но в обоих случаях с активным началом заболевания в пубертатном/юношеском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Л.И. Приступообразная шизофрения (вопросы дифференциации, клинко-динамические, прогностические аспекты): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996. 50 с.
2. Ануфриев А.К. Патология общего чувства и аффективные расстройства с эквивалентами // Психосоматические расстройства при циклотимных и циклотимоподобных состояниях / Под ред. А.К.Ануфриева. М., 1979. С. 8–24.
3. Бессонова А.А. Первый эпизод шизофрении: клинко-социальный и фармакоэкономический аспекты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2008. 21 с.
4. Бобров А.С., Чуурова О.Н., Рожкова Н.Ю. Биполярная депрессия в клинике шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. Т. 114, № 7. С. 9–16.
5. Григорьева Е.А. Современные методы диагностики депрессивных расстройств // Современные принципы терапии и реабилитации психически больных: Материалы Росс. конференции. М., 2006. С. 119–120.
6. Гурович И.Я. Продром шизофрении или «психотическое состояние в зоне риска». Прогномальные клиники. Глава V: Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: Медпрактика-М, 2010. С. 77–110.
7. Дороженко И.Ю. Клиническая типология навязчивостей контрастного содержания при психических заболеваниях пограничного уровня // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1999. Т. 99, № 2. С. 3–8.
8. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С. Психопатологический диатез (предвестники психических заболеваний): Пособие для врачей и мед. психологов. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. 24 с.
9. Любов Е.Б. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты оказания психиатрической помощи больным шизофренией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 2002. 56 с.
10. Мазо Г.Э., Бубнова Ю.С. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013. Т. 113, №3. С. 90–93.
11. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессии при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т.19, № 4. С. 5–15.
12. Максимов В.И., Зверкова И.В. К типологии дефекта у больных неманифестной шизофренией (клинко-психологическое исследование) // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1986. Т. 86, № 5. С. 726–731.
13. Махин А.Г. Об одном из вариантов малопрогредиентной шизофрении, протекающей с преобладанием аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5, № 3. С. 136–139.
14. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб., 1994. 300 с.
15. Морозов В.М. Маниакально-депрессивный психоз (циркулярная депрессия): лекция // Избранные труды. М., 2007. С. 207–223.
16. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001. 238 с.
17. Наджаров Р.А., Смулевич А.Б. Малопргредиентная (вялотекущая) шизофрения // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В.Снежневского. М.: Медицина, 1983. Т. 1. С. 333–355.
18. Павличенко А.В. Множественные тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 2. С. 33–42.
19. Сейку Ю.В., Морозова В.П. Частота одноприступного течения шизофрении по данным эпидемиологического обследования // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1989. Т. 89, № 10. С. 81–85.
20. Смулевич А.Б. Депрессия и шизофрения // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003. Т. 103, № 4. С. 4–13.
21. Смулевич А.Б. Неманифестные этапы шизофрении – психопатология и терапия // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005. Т. 105, № 5. С. 4–10.
22. Смулевич А.Б. К психопатологической характеристике вялотекущей шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. Т. 109, № 11. С. 4–15.
23. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Депрессия – актуальные проблемы систематики // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т. 112, № 2. С. 11–20.
24. Степанов И.Л. Влияние депрессивного состояния на социально-психическое функционирование (СПФ) больных // Журн. прикладной психологии. 2002. № 4–5. С. 17–22.
25. Тиганов А.С. Приступообразно-прогредиентная шизофрения, близкая к вялотекущей // Руководство по психиатрии. В 2-х т. / Под ред. акад. РАМН А.С.Тиганова. М., 1999. Т. 1. С. 435–436.
26. Ясперс К. Общая психопатология / Пер. с нем. М.: Практика, 1997. 1056 с.
27. Ястребов Д.В., Колюцкая Е.В. Терапия социальных фобий (клинические предикторы эффективности моклобемида) // Тревога и обсессии / Под ред. А.Б.Смулевича. М.: Изд. дом «Медпрактика-М», 1998. С. 204–246.
28. Ястребов Д.В. Протекающая с сенситивными идеями отношения социальная фобия при эндогенных заболеваниях // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1999. Т. 99, № 12. С. 24–29.
29. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale // Br. J. Psychiatry. 1993. Vol. 163, Suppl. 22. P. 39–44.
30. Benazzi F. Symptoms of depression as markers of bipolar II disorder // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2006. N 30. P. 471–477.
31. Benazzi F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states) // Eur. Psychiatry. 2008. N 23. P. 40–48.
32. Bobrov A.S., Chuyurova O.N. Unipolar depression in paroxysmal schizophrenia // Int. J. BioMedicine. 2013. N 3. P. 258–265.

33. Bobrov A.S., Chuyurova O.N. Schizophrenia with the mixed depression in the structure of stroke // *Int. Med. Sci. J. «MEDICUS»*, 2015. N 2. P. 38–42.
34. Chapman T.F., Mannuzza S., Fyer A.J. Social phobia: diagnosis, assessment and treatment. New York, 1995. P. 21–40 / цит. по Д.В. Ястребову // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999. Т. 99, № 12. С. 24–29.
35. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013.
36. Huber G. Die coenasthetische Schizophrenie, als ein Pragnatzyp Schizophrener Erkrankungen // *Acta Psychiatr. Scand.* 1971. Vol. 47. P. 349–362.
37. Liebowitz M.R., Gorman J.M., Fyer A.J., Klein D.F. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1985. Vol. 42. P. 669–677.

НЕМАНИФЕСТНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ СО СМЕШАННОЙ И УНИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ В СТРУКТУРЕ ПРИСТУПА (СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.С. Бобров, Н.Ю. Рожкова, О.Н. Чуюрова

Представлены результаты сравнительного клинико-психопатологического анализа двух групп больных неманифестной приступообразной шизофренией (НПШ) с аффективной структурой приступов по типу смешанной (n=29) и униполярной (n=32) депрессии. Среди больных обоих клинических вариантов НПШ выявлены: значительная частота эпизодической и константной формы психопатологического диатеза в дошкольном и школьном возрасте; наличие продромального периода; два основных возраста активного проявления заболевания (пубертатный/юношеский и зрелый), коморбидные депрессии тревожные расстройства (бесфабульная тревога, эпизодическая и перманентная вегетативная гиперактивность), обсессивно-фобическая

симптоматика, патологические телесные сенсации (ПТС) в виде сенестоалгий и сенестопатий, а также склонность больных к алкоголизации и наличие субпсихотических эпизодов. Отмечена статистически значимая большая частота генерализованной социальной фобии и/или антропофобии у больных с НПШ с униполярной депрессией и активным проявлением заболевания в пубертатном/юношеском возрасте, ипохондрического моноидеизма (в т.ч. на фоне полилокальных ПТС) среди больных обеих клинических групп с началом активного течения заболевания в зрелом возрасте.

Ключевые слова: неманифестная шизофрения, депрессия (смешанная, униполярная), обсессивно-фобические расстройства.

UNMANIFESTED SCHIZOPHRENIA WITH MIXED AND UNIPOLAR DEPRESSION AS A PART OF EPISODE (COMPARATIVE CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL INVESTIGATION)

A.S. Bobrov, N.Yu. Rozhkova, O.N. Chuyurova

The authors report the findings of a clinical psychopathological analysis of two patient groups with unmanifested recurrent schizophrenia with affective structure of episodes, including mixed (n=29) and unipolar (n=32) depression. Patients in both groups show increased rates of occasional or constant psychopathological diathesis in childhood and adolescence; presence of prodrome, two important peaks in active manifestation of disorder (puberty / youth and mature age), comorbidity of depressive and anxious disorders (feeling tense and anxious with no real reason, occasional or permanent vegetative hyperactivity), obsessive-phobic symptoms, pathological bodily sensations presented

by senestoalgies and senestopathies, and also proneness to alcohol abuse and the history of subpsychotic episodes. The authors have found a statistically significant increased rate of generalized social phobia and/or anthropophobia in patients with unmanifested recurrent schizophrenia with unipolar depression and active symptoms of disorder in puberty / youth, hypochondric monoideas (also in combination with multiple pathological bodily sensations) in both patients groups, when active course of disease initiates in mature age.

Key words: unmanifested schizophrenia, depression (mixed, unipolar), obsessive-phobic disorders.

Бобров Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru

Рожкова Нина Юрьевна – доцент кафедры педагогических и информационных технологий Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: rozhkova2001@mail.ru

Чуюрова Оксана Николаевна – врач-психотерапевт Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутский психоневрологический диспансер»; e-mail: pavlovaoksana@yahoo.com

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.В. Довженко¹, Н.А. Ильина¹, Е.Э. Гродницкая²,
О.А. Латышкевич², М.А. Курцер³, Г.А. Мельниченко⁴

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ
«ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России¹,
ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции
Департамента здравоохранения города Москвы»²,
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Кафедра акушерства и гинекологии
педиатрического факультета³
Институт клинической эндокринологии ФБГУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России⁴*

В последние десятилетия исследователи в различных странах сообщают о высокой распространенности психической патологии среди пациентов общемедицинских учреждений, а также отмечают недостаточную выявляемость этих симптомов врачами-интернистами [2, 4, 8, 37, 39]. Ряд научных работ подтверждает существенное влияние психопатологических проявлений на клиническую картину, течение и исход соматических заболеваний [3, 15, 19], в связи с чем формируется отчетливая тенденция к интеграции психиатрии и общесоматической медицины.

В то же время удалось выявить некоторые психопатологические и психологические особенности у пациентов с различными эндокринными заболеваниями [7, 16, 19, 25], что в целом созвучно концепции М.Блейлера о роли хронически протекающих эндокринных расстройств в развитии специфических психических проявлений [1]. В свете этих данных проводились исследования роли отдельных гормонов, в том числе половых, в регуляции психической деятельности [5, 6, 14, 18, 28, 29].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – хроническое заболевание, которое на сегодняшний день занимает ведущее место в структуре причин бесплодия, а кроме того, связано с повышением онкологических, метаболических, сердечно-сосудистых рисков [22, 41]. Избыток андрогенов представляется основным звеном патогенеза данного заболевания, а типичными клиническими проявлениями являются симптомы избытка андрогенов и нарушения овуляции. Диагноз СПЯ основывается на его клинических проявлениях в комбинации с данными гормо-

нальных и ультразвуковых (УЗИ) методов исследования. В соответствии с рекомендациями, разработанными экспертной группой Европейского общества репродукции и эмбриологии (ESHRE) и Американского Общества репродуктивной медицины (ASRM) в 2003 году в Роттердаме (Нидерланды) [40], диагноз СПКЯ может быть установлен при наличии по меньшей мере двух из трех утвержденных критериев: овариальная дисфункция, клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, а также эхографическая картина поликистозных яичников. Соответственно, выделяют 4 фенотипа СПКЯ: классический фенотип (присутствуют все три критерия) и три неполных, клиническая картина которых формируется из попарно сгруппированных признаков. В связи с широкой распространенностью СПКЯ, которая среди женщин репродуктивного возраста по данным различных исследований составляет 6–18% [31, 34], а также в связи с сопряженными соматическими рисками, проблема СПКЯ приобрела социальную значимость и привлекла к себе повышенный интерес. В литературе приведены свидетельства значительной представленности у женщин с СПКЯ ряда психических нарушений [12, 20, 21, 35, 36].

Согласно данным зарубежных авторов ведущее место в структуре психических нарушений при СПКЯ занимают тревожные и депрессивные расстройства. Частота выявления симптомов тревоги и депрессии у пациенток с СПКЯ выше, чем у здоровых женщин [23, 26]. Согласно результатам исследования S.Benson и соавт. в Германии в 2009 году [13], при использовании госпитальной шкалы тревоги/депрессии (HADS), установлено, что средние сум-

марные значения HADS у пациенток с СПКЯ существенно выше, чем в общей популяции (9,00 против 6,30 по субшкале тревоги; 7,20 против 3,20 по субшкале депрессии). Суммарные значения по субшкалам тревоги и депрессии ≥ 11 баллов расценивались как клинически значимые и были обнаружены соответственно у 34,20% и 20,50% пациенток.

Предпринимались попытки исследовать взаимосвязи между психическими и физиологическими проявлениями при СПКЯ, такими как инсулинорезистентность, повышение индекса массы тела (ИМТ), а также изменения отдельных гормональных показателей. Однако опубликованные данные противоречивы, единой точки зрения по этим проблемам в настоящее время не существует [9, 10, 11, 27, 30, 32].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что СПКЯ оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациенток [12, 17, 24]. Кроме того, по данным С. Moran и соавт. [33], у женщин с более тяжелой формой СПКЯ (при обязательном присутствии как гиперандрогемии, так и стойкой ановуляции), выявлялись более низкие показатели качества жизни.

В нашей стране комплексных патопсихологических обследований пациенток с СПКЯ до настоящего времени не проводилось.

Целью настоящего исследования стало определение частоты выявления тревоги и депрессии у пациенток с СПКЯ в условиях общемедицинской сети, оценка качества их жизни, а также определение возможных взаимосвязей данных показателей с результатами лабораторного и инструментального обследования.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие на добровольной основе 74 женщины репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Обследованы пациентки, проходившие амбулаторное лечение в ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» в 2013–2014 годы. СПКЯ диагностировался врачом-гинекологом в соответствии с критериями, утвержденными консенсусом Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) в 2003 году в Роттердаме (Нидерланды): овариальная дисфункция, гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) и эхографические признаки поликистоза яичников. Все пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от фенотипа СПКЯ. Пациенткам проводилось комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование: гинекологический осмотр и оценка антропометрических данных (в том числе ИМТ), ультразвуковое исследование органов малого таза, биохимические исследования, в том числе проведение перо-

рального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, определение концентрации гормонов в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, 17-гидроксипрогестерон, общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, дегидроэпиандростерона сульфат, инсулин, антимюллеров гормон).

Психопатологическое обследование проводилось врачом-психиатром с использованием следующих методов: клиничко-психопатологический, психометрический (Краткий международный нейропсихиатрический опросник MINI-6 [38], Госпитальная шкала тревоги/депрессии HADS [43], Индекс благополучия ВОЗ-5 (вариант 1999 г.) WHO-5 [42]).

Обработка данных осуществлялась с применением методов описательной и непараметрической статистики (коэффициент корреляции Спирмена, U-критерий Манна-Уитни).

Результаты

Обследованы женщины в возрасте от 18 до 39 лет. Средний возраст обследуемых составил 26,95 лет (табл. 1). 56 из 74 женщин (75,68%) состояли в браке, 7 уже имели как минимум одного ребенка (9,46%). 63 пациентки (85,14%) имели высшее образование или продолжали обучение в ВУЗе (в т.ч. 2 жен. имели более одного диплома о законченном высшем образовании, а 4 – ученую степень). Абсолютное большинство женщин (91,89% выборки) вели активную трудовую и/или учебную деятельность. На момент обследования 58 пациенток (78,38%) планировали беременность, а 7 пациенток (9,46%) уже имели опыт неудачных беременностей (невынашивание беременности, внематочная беременность).

Таблица 1

Распределение пациенток по возрасту

	Число измерений	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Первый квартиль	Третий квартиль
возраст	74	26,95	26,00	18,00	39,00	25,00	30,00

Распределение пациенток по группам в зависимости от фенотипа СПКЯ (классический, овulatoryный, неандрогенный, ановуляторный) оказалось неравномерным (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациенток по фенотипам

Фенотип	Количество наблюдений	%
Классический	27	36,49
Овуляторный	4	5,41
Неандрогенный	27	36,49
Ановуляторный	16	21,62
Всего	74	100

В связи с малой представленностью в выборке СПКЯ овulatoryного фенотипа, были сформированы новые сопоставимые группы. На первом этапе в одну группу были объединены все наблюдения неполных фенотипов (47 жен., 63,51%), сравнение было проведено с группой классического фенотипа (27 пациенток, 36,49%). На следующем этапе выборка была разделена по принципу наличия гиперандрогении: объединены связанные наличием гиперандрогении классический, овulatoryный и ановуляторный фенотипы (47 пациенток, 63,51%) и сопоставлены с группой неандрогенного фенотипа СПКЯ (27 пациенток, 36,49%) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациенток по группам

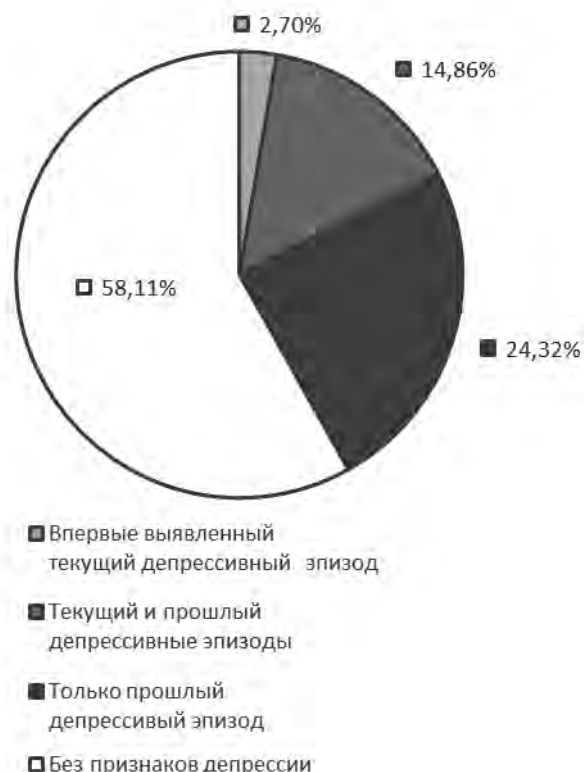
Группа	Количество наблюдений	%
<i>1 этап: По представленности в клинической картине всех 3 признаков СПКЯ</i>		
Классический фенотип	27	36,49
Неполные фенотипы	47	63,51
<i>2 этап: По наличию гиперандрогении</i>		
Неандрогенный фенотип	27	36,49
Гиперандрогенные фенотипы	47	63,51

На момент осмотра врачом-психиатром 29 пациенток (39,19%) находились на терапии оральными контрацептивами, 2 пациентки (2,70%) принимали кломифен с целью стимуляции овуляции, 43 (58,11%) женщины не принимали никакой терапии.

Состояние пациенток оценивалось врачом-психиатром в соответствии с критериями диагностических категорий MINI-6: у 13 пациенток (17,57%) был выявлен текущий депрессивный эпизод, причем только у 2 женщин – впервые в жизни, 29 пациенток (39,19%) перенесли не менее одного депрессивного эпизода в прошлом. Таким образом, в соответствии с критериями MINI-6 31 пациентка (41,89%) хотя бы раз в жизни переносила депрессивный эпизод (рисунок). 18 женщин (24,32%) имели признаки генерализованной тревоги.

Достоверных различий как между группами классического и неполных фенотипов, так и между группами гиперандрогенных и неандрогенного фенотипов в оценках по категориям MINI-6 обнаружить не удалось (использовался U-критерий Манна-Уитни).

При оценке выраженности симптомов депрессии и тревоги по шкале HADS у испытуемых медианные баллы по субшкале депрессии составили 2,00



Диагностическая характеристика депрессий (с использованием MINI-6) у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ

(межквартильный диапазон 1,00–5,00), а по субшкале тревоги 7,00 (межквартильный диапазон 4,00–9,00). При этом клинически значимые (≥ 11 баллов) признаки депрессии обнаруживались у 3 пациенток (4,05%), а тревоги – у 12 пациенток (16,21%). При этом 6 (8,11%) и 15 пациенток (20,27%) демонстрировали значения, соответствующие субклиническим проявлениям соответственно депрессии и тревоги (8–10 баллов). Таким образом, отличные от нормы результаты по субшкалам депрессии и тревоги HADS имели соответственно 12,16% и 36,48% испытуемых (табл. 4).

В дальнейшем было проведено попарное сравнение групп классического и неполных, а также гиперандрогенных и неандрогенного фенотипов СПКЯ с использованием U-критерия Манна-Уитни (табл. 5).

В ходе сравнения суммарных баллов HADS между группами неполных и классического фенотипов достоверные различия были выявлены только по показателям уровня тревоги ($p < 0,05$). Медианные баллы в группе неполных фенотипов оказались существенно выше, чем в группе классического фенотипа (7,00 и 4,00 соответственно).

Таблица 4

Показатели HADS у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ в общемедицинской сети

	Медиана	Межквартильный диапазон	≥ 11 баллов	8-10 баллов	≥ 8 баллов
Тревога	7,00	4,00–9,00	16,21%	20,27%	36,48%
Депрессия	2,00	1,00–5,00	4,05%	8,11%	12,16%

Между группами неандрогенного и гиперандро-генных фенотипов достоверные различия были выявлены только в суммарных баллах тревоги HADS ($p<0,05$), однако различия медианных баллов этих групп оказались менее существенными (7,50 в группе неандрогенного фенотипа и 6,00 в группе гиперандро-генных фенотипов).

В группе неполных фенотипов клинически значимые (≥ 11 баллов) признаки тревоги обнаруживались у 9 пациенток из 47 (19,15%), а баллы 11 пациенток (23,40%) соответствовали субклиническим проявлениям (8–10 баллов). В группе классического фенотипа клинически значимые (≥ 11 баллов) признаки тревоги обнаруживались у 3 пациенток из 27 (11,11%), а 4 пациентки (14,81%) демонстрировали значения, соответствующие субклиническим проявлениям (8–10 баллов). Таким образом, отличные от нормы результаты по субшкале тревоги в группах неполных и классического фенотипов имели соответственно 42,55% и 25,92% испытуемых.

В группе неандрогенного фенотипа клинически значимые (≥ 11 баллов) признаки тревоги обнаруживались у 7 пациенток из 27 (25,93%), а баллы 6 пациенток (22,22%) соответствовали субклиническим проявлениям (8–10 баллов). В группе гиперандро-

генных фенотипов клинически значимые (≥ 11 баллов) признаки тревоги обнаруживались у 5 пациентов из 47 (10,64%), а 9 пациенток (19,15%) демонстрировали значения, соответствующие субклиническим проявлениям (8–10 баллов). Таким образом, отличные от нормы результаты по субшкале тревоги в группах неандрогенного и гиперандро-генных фенотипов СПКЯ имели соответственно 48,15% и 29,79% испытуемых.

Качество жизни (WHO-5) было исследовано у 65 пациенток. Полученное медианное значение 14,00 (межквартильный диапазон 11,00–18,00). Клинически значимые результаты (<13 баллов), то есть свидетельствующие о высокой степени вероятности наличия каких-либо психических нарушений, продемонстрировали 38,46% испытуемых (25 пациенток). Достоверных различий (U-критерий Манна-Уитни) между группами выявить не удалось (как классического и неполных фенотипов, так и гиперандро-генных и неандрогенного фенотипов).

При проведении корреляционного анализа методом Спирмена удалось обнаружить ряд закономерностей (табл. 6).

Обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем тревоги (HADS) и уров-

Таблица 5

Распределение показателей субшкалы тревоги госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS) по группам

Фенотип	Медиана	Клинически значимые показатели (≥ 11 баллов), %	Субклинические показатели (8–10 баллов), %	Отличные от нормы показатели (≥ 8 баллов), %
По представленности в клинической картине всех 3 признаков СПКЯ				
Классический фенотип	4,00	11,11%	14,81%	25,92%
Неполные фенотипы	7,00	19,15%	23,40%	42,55%
По наличию гиперандрогении				
Неандро-генный фенотип	7,50	25,93%	22,22%	48,15%
Гиперандро-генные фенотипы	6,00	10,64%	19,15%	29,79%

Таблица 6

Корреляционные связи между психопатологическими параметрами, качеством жизни и лабораторными показателями

Выборка	Тревога HADS		Депрессия HADS		Качество жизни WHO-5	
	Параметр	Корреляционная связь	Параметр	Корреляционная связь	Параметр	Корреляционная связь
Вся выборка	СРБ	$R_s = -0,26$	ИМТ ТТГ	$R_s = 0,30$ $R_s = 0,26$	ЛГ	$R_s = -0,28$
По представленности в клинической картине всех 3 признаков СПКЯ						
Классический фенотип	АТкТПО	$R_s = 0,76$	ИМТ Инсулин ЛПВП	$R_s = 0,51$ $R_s = 0,51$ $R_s = -0,59$	17ОН-прогестерон	$R_s = 0,57$
Неполные фенотипы	ТТГ	$R_s = 0,50$	ТТГ	$R_s = 0,32$	ЛГ	$R_s = -0,39$
По наличию гиперандрогении						
Неандро-генный фенотип	-		Мочевая кислота	$R_s = 0,50$	Фосфор	$R_s = 0,51$
Гиперандро-генные фенотипы	-		ИМТ Инсулин ИСА СССГ	$R_s = 0,45$ $R_s = 0,39$ $R_s = 0,37$ $R_s = -0,38$	АМГ	$R_s = -0,50$

Примечание: во всех случаях $p<0,05$.

нем С-реактивного белка сыворотки крови ($R_s = -0,26$; $p < 0,05$). Для уровня депрессии (HADS) выявлена умеренная положительная корреляционная связь с ИМТ ($R_s = 0,30$; $p < 0,05$), а также слабая положительная корреляционная связь с уровнем ТТГ (в диапазоне значений 0,4–3,9 мкМЕ/мл) сыворотки крови ($R_s = 0,26$; $p < 0,05$). Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь показателя качества жизни WHO-5 с баллами по субшкалам HADS: тревоги ($R_s = -0,39$; $p < 0,05$) и депрессии ($R_s = -0,32$; $p < 0,05$). Также выявлена слабая отрицательная корреляционная связь качества жизни WHO-5 с уровнем ЛГ сыворотки крови ($R_s = -0,28$; $p < 0,05$).

Затем был проведен корреляционный анализ внутри групп классического и неполных фенотипов. Было показано, что внутри группы классического фенотипа показатель тревоги (HADS) сильно положительно коррелирует с уровнем антител к ТПО в сыворотке ($R_s = 0,76$; $p < 0,05$). Для показателя депрессии HADS выявлены умеренная отрицательная корреляционная связь с уровнем ЛПВП сыворотки крови ($R_s = -0,59$; $p < 0,05$), а также умеренная положительная корреляционная связь с ИМТ ($R_s = 0,51$; $p < 0,05$) и уровнем инсулина сыворотки ($R_s = 0,51$; $p < 0,05$). Выявлена также умеренная положительная корреляционная связь между показателями качества жизни (WHO-5) и уровнем 17-ОН-прогестерона сыворотки крови ($R_s = 0,57$; $p < 0,05$).

Внутри группы неполных фенотипов для показателя тревоги HADS выявлена умеренная положительная связь с уровнем ТТГ (в диапазоне 0,4–3,9 мкМЕ/мл) сыворотки крови ($R_s = 0,50$; $p < 0,05$). Выявлена также умеренная положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ (в диапазоне 0,4–3,9 мкМЕ/мл) сыворотки и депрессией HADS ($R_s = 0,32$; $p < 0,05$). Качество жизни (WHO-5) умеренно отрицательно коррелировало с уровнем ЛГ сыворотки крови ($R_s = -0,39$; $p < 0,05$).

В обеих группах, как и во всей выборке, отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь между качеством жизни (WHO-5) и показателями тревоги и депрессии HADS ($p < 0,05$).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ внутри групп гиперандрогенных и неандрогенного фенотипов. В группе гиперандрогенных фенотипов для показателя депрессии HADS были выявлены умеренной силы положительная корреляционная связь с ИМТ ($R_s = 0,45$; $p < 0,05$), уровнем инсулина сыворотки крови ($R_s = 0,39$; $p < 0,05$) и индексом свободных андрогенов ($R_s = 0,37$; $p < 0,05$), а также отрицательная корреляционная связь с уровнем секс-стероид связывающего глобулина сыворотки ($R_s = -0,38$; $p < 0,05$). Обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь между показателем качества жизни (WHO-5) и уровнем антимюллерова гормона сыворотки крови ($R_s = -0,50$; $p < 0,05$).

В группе неандрогенного фенотипа были выявлены умеренные положительные корреляционные

связи между показателем депрессии HADS и уровнем мочевого кислоты сыворотки крови ($R_s = 0,50$; $p < 0,05$), а также между качеством жизни (WHO-5) и уровнем фосфора сыворотки ($R_s = 0,51$; $p < 0,05$).

Не выявлено значимой связи между психическим состоянием пациенток, терапией на момент исследования, а также такими социальными факторами, как семейное положение, планирование беременности, развод, прерывание беременности в анамнезе, ни всей выборке, ни в одной из групп.

Обсуждение

Полученные в исследовании данные позволяют говорить о высокой распространенности тревоги и депрессии среди женщин репродуктивного возраста, страдающих СПКЯ. Хотя в обследовании приняли участие достаточно молодые женщины (медианный возраст 26,00 лет), 41,89% испытуемых к моменту обследования перенесли не менее одного депрессивного эпизода (в соответствии с критериями MINI-6).

Необходимо отметить, что оценки выраженности тревоги и депрессии по субшкалам HADS в нашем исследовании существенно отличались от зарубежных данных [13]. Показатели субшкалы депрессии, соответствующие уровню клинически выраженной депрессии, демонстрировали только 4,05% испытуемых против опубликованных немецкими учеными 20,50%. По показателям субшкалы тревоги это соотношение составило 16,21% против 34,20%. Медианные значения по субшкалам тревоги и депрессии составили соответственно 7,00 vs 2,00 против 9,00 vs 7,20. Возможно, это связано с меньшим размером или демографическими отличиями выборки. Также вероятно, что госпитальная шкала тревоги/депрессии HADS явилась недостаточно чувствительным методом для исследованной категории пациенток. Хотя в соответствии с критериями MINI-6 на момент осмотра 17,57% пациенток находились в состоянии депрессии, только 4,05% набирали ≥ 11 баллов по соответствующей субшкале HADS; только 16,21% женщин набирали ≥ 11 баллов по субшкале тревоги HADS, в то время как в соответствии с критериями MINI-6 признаки одной лишь генерализованной тревоги наблюдались у 24,32% испытуемых. Данный вопрос требует дальнейшего изучения. В то же время необходимо отметить, что при учете всех отличных от нормы показателей госпитальной шкалы тревоги/депрессии HADS (≥ 8 баллов), результаты оказались сопоставимыми с зарубежными данными по HADS [13] и данными, полученными в настоящем исследовании по MINI-6, и составили по субшкале депрессии HADS 12,16%, а по субшкале тревоги 36,48% испытуемых.

Представляют интерес результаты проведенного исследования, свидетельствующие о большей распространенности тревоги в группе неполных фенотипов по сравнению с группой классического фенотипа, и в группе неандрогенного фено-

типа по сравнению с группой гиперандрогенных фенотипов.

Получены данные свидетельствуют, что СПКЯ существенно снижает качество жизни пациенток. Это соответствует результатам зарубежных исследований. Клинически значимые низкие баллы по WHO-5 продемонстрировали более трети женщин. Выявлено влияние психического состояния на каче-

ство жизни пациенток с СПКЯ. Взаимосвязь качества жизни и формы заболевания не нашла подтверждения.

Проведенный корреляционный анализ показал перспективность дальнейшего изучения взаимосвязей между психическим состоянием, качеством жизни и клинико-лабораторными показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.И. Манфред Блейлер (при участии Р.Гесс). Эндокринологическая психиатрия. Штутгарт, 1954. 498 с. (Endocrinologische Psychiatrie, M.Bleuler, Miteinm Beitrag von R.Hess, Stuttgart, Thieme, 1954) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1957. Т. LVII, № 2. С. 271–282.
2. Бобров А.Е. Могут ли врачи общего профиля применять антидепрессанты? // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 6. С. 444–449.
3. Бобров А.Е., Царенко Д.М., Курсаков А.А. и соавт. Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения у больных первичного звена здравоохранения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 2. С. 14–19.
4. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Юшук Е.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М., 2009 (2-е издание, переработанное). 200 с.
5. Горобец Л.Н., Матросова М.И., Литвинов А.В. Роль половых гормонов в патофизиологии первого эпизода шизофрении // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010. Т. 8, № 3. С. 38.
6. Железнова Е.В., Калинин В.В. Роль половых гормонов в развитии аффективных расстройств при эпилепсии у женщин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 6. С. 49–57.
7. Кулаков В.И., Краснов В.Н., Юренина С.В., Каменецкая Г.Я., Довженко Т.В. и др. Принципы комплексной терапии депрессивных расстройств у пациенток после тотальной овариэктомии // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2003. № 1. С. 18–24.
8. Мосолов С.Н. Диагностика и терапия депрессий при соматических заболеваниях // Фарматека. 2003. № 4. С. 49–55.
9. Adali E., Yildizhan R., Kurdoglu M. et al. The relationship between clinico-biochemical characteristics and psychiatric distress in young women with polycystic ovary syndrome // Int. Med. Res. 2008. Vol. 36, N 6. P. 1188–1196.
10. Annagür B.B., Tazegül A., Uguz F. et al. Biological correlates of major depression and generalized anxiety disorder in women with polycystic ovary syndrome // J. Psychosom. Res. 2013. Vol. 74, N 3. P. 244–247.
11. Barry J.A., Kuczmierczyk A.R., Hardiman P.J. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26, N 9. P. 2442–2451.
12. Benetti-Pinto C.L., Ferreira S.R., Antunes A.Jr., Yela D.A. The influence of body weight on sexual function and quality of life in women with polycystic ovary syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2014.
13. Benson S., Hahn S., Tan S. et al. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24, N 6. P. 1446–1451.
14. Berent D., Zboralski K., Orzechowska A. et al. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder // Mol. Biol. Rep. 2014. Vol. 41, N 4. 2419–25. doi: 10.1007/s11033-014-3097-6. Epub 2014 Jan 18.
15. Brunner E.J., Shipley M.J., Britton A.R. et al. Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose-response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study // Eur. J. Prev. Cardiol. 2014. Vol. 21, N 3. 340–6. doi: 10.1177/2047487314520785. Epub 2014 Feb 3.
16. Celik O., Kadioglu P. Quality of life in female patients with acromegaly // J. Endocrinol. Invest. Vol. 36, N 6. P. 412–416.
17. Coffey S., Bano G., Mason H.D. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36) // Gynecol. Endocrinol. 2006. Vol. 22, N 2. P. 80–86.
18. Cubala W.J., Landowski J. C-reactive protein and cortisol in drug-naïve patients with short-illness-duration first episode major depressive disorder: possible role of cortisol immunomodulatory action at early stage of the disease // J. Affect. Disord. 2013. P. 152–154:534–7. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.004. Epub 2013 Oct 10.
19. Demartini B., Ranieri R., Masu A. et al. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study // J. Nerv. Ment. Dis. 2014. Vol. 202, N 8. P. 603–607. doi: 10.1097/NMD.0000000000000168.
20. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS // Steroids. 2012. Vol. 77, N 4. P. 338–341.
21. Dokras A., Clifton S., Futterweit W., Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97, N 1. P. 225–230.
22. Fearnley E.J., Marquart L., Spurdle A.B. et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study // Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Cancer Causes Control. 2010. Vol. 21, N 12. P. 2303–2308.
23. Hung J.H., Hu L.Y., Tsai S.J. et al. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 5. E. 97041.
24. Jones G.L., Hall J.M., Balen A.H., Ledger W.L. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review // Human Reproduction Update. 2008. Vol. 14, N 1. P. 15–25.
25. Karpenko O., Bobrov A.E., Starostina E. Psychiatric co-morbidity in type I and type 2 diabetes mellitus // Psihijatrija danas. 2012. Vol. 44, Suppl. P. 136–137.
26. Kerchner A., Lester W., Stuart S.P., Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91, N 1. P. 207–212.
27. Komarowska H., Stangierski A., Warmuz-Stangierska I. et al. Differences in the psychological and hormonal presentation of lean and obese patients with polycystic ovary syndrome // Neuro Endocrinol. Lett. 2013. Vol. 34, N 7. P. 669–674.
28. Kopala L.C., Lewine R., Good K.P. et al. Clinical features of schizophrenia in a woman with hyperandrogenism // J. Psychiat. Neurosci. 1997. Vol. 22, N 1. P. 56–60.
29. Kulkarni J. Oestrogen – a new treatment approach for schizophrenia? // Med. J. Aust. 2009. Vol. 190, N 4. P. 37–38.
30. Livadas S., Chaskou S., Kandaraki A.A., Diamanti-Kandaraki E. et al. Anxiety is associated with hormonal and metabolic profile in women with polycystic ovarian syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2011. Vol. 75, N 5. P. 698–703.
31. March W.A., Moore V.M., Willson K.J. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25, N 2. P. 544–551.
32. Milsom S.R., Nair S.M., Ogilvie C.M. et al. Polycystic ovary syndrome and depression in New Zealand adolescents // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2013. Vol. 26, N 3. P. 142–147.
33. Moran C., Arriaga M., Rodriguez G., Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome // Int. J. Endocrinol. 2012. Article ID 317241, 7 p. http://dx.doi.org/10.1155/2012/317241
34. Moran C., Tena G., Moran S. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol. 69, N 4. P. 274–280.
35. Morgan J., McCluskey S.E., Brunton J.N. et al. Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77, N 5. P. 928–931.
36. Morgan J., Scholtz S., Lacey H., Conway G. The prevalence of eating disorders in women with facial hirsutism: an epidemiological cohort study // Int. J. Eat. Disord. 2008. Vol. 41, N 5. P. 427–431.
37. Sartorius N., Ustün T.B., Lecrubier Y., Wittchen H.U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care // Br. J. Psychiatry. 1996. Vol. 30, Suppl. P. 38–43.
38. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59, Suppl. 20. P. 22–33; quiz 34–57.
39. Simon G.E., Simon G.E., Goldberg D., Tiemens B.G., Ustün T.B.

- et al. Outcomes of recognized and unrecognized depression in an international primary care study // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 1999. Vol. 21, N 2. P. 97–105.
40. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19, N 1. P. 41–47.
41. Toulis K.A., Goulis D.G., Mintziori G. et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update*. 2011. Vol. 17, N 6. P. 741–760.
42. World Health Organization, Regional Office for Europe Wellbeing measures in primary health care: the Depcare Project. Report on a WHO Meeting, Stockholm, 1998.
43. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983. Vol. 67, N 6. P. 361–370.

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.В. Довженко, Н.А. Ильина, Е.Э. Гродницкая, О.А. Латышкевич, М.А. Курцер, Г.А. Мельниченко

Данная статья посвящена актуальной проблеме распространенности тревожных и депрессивных расстройств у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), качества их жизни, при учете фенотипов СПКЯ. Определены возможные взаимосвязи показателей тревоги, депрессии, качества жизни с результатами лабораторно-инструментального обследования.

Обследованы 74 женщины репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом СПКЯ. Проведено комплексное клиничко-психопатологическое исследование с использованием краткого международного нейropsychиатрического опросника MINI-6, госпитальной

шкалы тревоги и депрессии HADS и индекса общего (хорошего) самочувствия/ВОЗ (вариант 1999 г.) WHO-5, а также клиничко-лабораторно-инструментальное обследование. Результаты исследования свидетельствуют о значительной частоте депрессивных (41,89%) и тревожных (24,32%) нарушений при СПКЯ (MINI-6). Представляют интерес данные о распространенности тревоги в группах пациенток с различными фенотипами СПКЯ. Подтверждено негативное влияние СПКЯ на качество жизни пациенток.

Ключевые слова: тревога, депрессия, качество жизни, синдром поликистозных яичников, фенотипы, гормоны, индекс массы тела.

ANXIETY AND DEPRESSION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

T.V. Dovzhenko, N.A. Ilyina, E.E. Grodnitskaya, O.A. Latyshkevich, M.A. Kurtser, G.A. Melnichenko

The article is devoted to the timely problem of anxiety and depression prevalence in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), their quality of life, taking into account the PCOS phenotypes. The possible interrelations of the anxiety, depression, quality of life scores and the results of laboratory and instrumental examination are identified.

The study included 74 women of reproductive age with a verified diagnosis of PCOS. A clinical, laboratory and instrumental assessment and a complex clinical and psychopathological study (including brief International Neuropsychiatric

Interview MINI-6, Hospital Anxiety and Depression Scale HADS, and WHO Well-being Index (version 1999) WHO-5) were conducted. The findings give evidence of high frequency of depressive (41.89%) and anxiety (24.32%) disorders in women with PCOS (MINI-6). The data on the prevalence of anxiety in groups of patients with different phenotypes of PCOS seem intriguing. The negative impact of PCOS on quality of life of patients was confirmed.

Key words: anxiety, depression, quality of life, polycystic ovary syndrome, phenotypes, hormones, body mass index.

Довженко Татьяна Викторовна – профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психотерапии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: dtv99@mail.ru

Ильина Надежда Алексеевна – аспирант Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Гродницкая Елена Эдуардовна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения планирования семьи ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г.Москвы; e-mail: elena1778@mail.ru

Латышкевич Олег Александрович – главный врач ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы

Курцер Марк Аркадьевич – профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мельниченко Галина Афанасьевна – профессор, доктор медицинских наук, академик РАН, директор института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

ОГРАНИЧЕННАЯ УГОЛОВНО-ПРОЦЕССУАЛЬНАЯ ДЕЕСПОСОБНОСТЬ У ОБВИНЯЕМЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

М.В. Усюкина, Е.Ю. Харитonenкова

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

Экспертное заключение в отношении лиц с психической патологией, в том числе и больных эпилепсией, должно отражать способность лица осуществлять процессуальные функции в юридически значимой ситуации с учетом характера психических расстройств и их динамики.

Практически все авторы, занимавшиеся вопросами уголовно-процессуальной недееспособности обвиняемых с психическими расстройствами, особо выделяли категорию «ограниченной уголовно-процессуальной дееспособности» [1, 7, 17, 23, 30].

В.Д.Адаменко [2], не конкретизируя само понятие ограниченной дееспособности, отмечал, что у «частично дееспособных лиц» должен остаться ряд процессуальных прав, таких как давать объяснения и показания, иметь представителя, участвовать в судопроизводстве наряду со своим законным представителем и т.п. Л.Г.Татьянина [28] полагает, что ограниченная уголовно-процессуальная дееспособность имеет место у лиц с психическими расстройствами непсихотического уровня, вследствие чего данные лица затрудняются самостоятельно представлять свои права и законные интересы в уголовном процессе. Т.А.Мурышкина [22] предлагает говорить о «неполной» уголовно-процессуальной дееспособности в отношении лиц с психическими недостатками, акцентируя внимание на том, что процессуальная дееспособность этих лиц не ограничена; недостатки не лишают таких лиц процессуальной дееспособности, а осложняют, затрудняют реализацию своих процессуальных прав и, прежде всего, права на защиту, не позволяя защищаться качественно и полноценно. Учитывая эти особенности, законодатель должен устанавливать дополнительные гарантии для участника уголовного судопроизводства с психическими недостатками, обеспечивающие реализацию и устанавливающие охрану их процессуальных прав. Специфичность охраны прав и законных интересов таких субъектов состоит в обязанности судебно-следственных органов обеспечить участие защитника [2].

Ж.А.Бажукова [3] акцентирует внимание на том, что лица с психическими недостатками относятся к дееспособным обвиняемым, которые, однако, в силу определенных особенностей психики не могут быть приравнены к общей массе обвиняемых. Степень участия в уголовном судопроизводстве лица, в отношении которого ведется производство о применении принудительной меры медицинского характера, и других участников уголовно-процессуальных правоотношений, страдающих психическими расстройствами, зависит от характера и тяжести психического отклонения, влияющего на реальную способность лица осуществлять свои процессуальные права. Данное суждение, по утверждению автора, корреспондируется с позицией Конституционного Суда Российской Федерации о необходимости дифференцированного регулирования прав указанных лиц с учетом их психического состояния и способности лично участвовать в уголовном судопроизводстве, выраженной в Постановлении от 20 ноября 2007 г. №13-П.

С учетом особенностей уголовно-процессуальных отношений в качестве подвидов ограниченной дееспособности Н.В.Солонникова [27] рекомендует выделить условную, частичную и делегированную.

В современном законодательстве проблема ограниченной уголовно-процессуальной дееспособности частично решена в ст.51 УПК РФ, которая регламентирует обязательное участие защитника в уголовном судопроизводстве в случаях, когда «подозреваемый, обвиняемый в силу физических или психических недостатков не может самостоятельно осуществлять свое право на защиту». Согласно ч.1 ст.49 УПК РФ, защитник – лицо, осуществляющее в установленном законом порядке защиту прав и интересов обвиняемого и оказывающее ему юридическую помощь при производстве по уголовному делу. Чаще всего в уголовном праве защитниками выступают адвокаты. Адвокат советуется со своим клиентом, они совместно выбирают линию защиты и те доказатель-

ства, которые им используются. Однако, как справедливо замечает С.В.Кириллин [15], в задачу адвоката не входит принятие значимых для дела решений самостоятельно без волеизъявления подзащитного. Автор обращает внимание на то, что в отношении лиц с психическими недостатками такая тактика неполноценна, так как в силу своего состояния они не всегда способны правильно оценить и осмыслить работу адвоката и дать ему четкие указания. Именно поэтому встает вопрос о допуске «иного лица» в качестве защитника обвиняемого с целью восполнения его процессуальной дееспособности и гаранта соблюдения прав и законных интересов, тем более что законом это допускается (ч.2 ст.49 УПК РФ): «По определению или постановлению суда в качестве защитника могут быть допущены наряду с адвокатом один из близких родственников обвиняемого или иное лицо, о допуске которого ходатайствует обвиняемый». Участие «иного лица» в качестве защитника с целью «восполнения» частично утраченной уголовно-процессуальной дееспособности перекликается с вводимой в гражданский кодекс нормой «ограниченной дееспособности», юридический критерий которой сформулирован как способность «понимать значение своих действий или руководить ими лишь при помощи других лиц» [29].

Несмотря на отсутствие в процессуальном законодательстве юридического критерия уголовно-процессуальной дееспособности, предложен доктринальный его вариант [31]. Согласно ему, чтобы иметь фактическую возможность самостоятельно участвовать в производстве по уголовному делу, лицо должно понимать характер и значение уголовного судопроизводства (сущность процессуальных действий и получаемых посредством их доказательств) и своего процессуального положения (содержание своих процессуальных прав и обязанностей), а также обладать способностью к самостоятельному совершению действий, направленных на реализацию указанных прав и обязанностей.

Уголовно-процессуальная дееспособность так же, как и гражданская, представляет собой целый спектр юридически значимых способностей. В случае гражданской дееспособности этот спектр очень широк, поскольку согласно ГК РФ она является способностью «приобретать и осуществлять гражданские права, создавать для себя гражданские обязанности и исполнять их» [8]. В случае уголовно-процессуальной дееспособности объем прав и обязанностей, которые получает лицо в момент привлечения к уголовной ответственности, четко регламентирован в ч.4 ст.47 УПК РФ. Таким образом, путем к смысловому наполнению юридического критерия как ограниченной уголовно-процессуальной дееспособности, так и ограниченной гражданской дееспособности является изучение механизмов регуляции юридически значимой деятельности, а также возможной роли в этой деятельности защитника и других лиц.

Больные эпилепсией, как признанные вменяемыми, так и тем более – «ограниченно вменяемыми», больше чем какая-либо другая категория психически больных нуждаются в праве на защиту, поскольку именно данные лица являются особо уязвимыми в судебно-следственной ситуации. Преобладание в клинической картине расстройств личностного и пограничного уровней позволяет выявить механизмы нарушения отдельных юридически значимых способностей.

Целью исследования является разработка критериев дифференцированной судебно-психиатрической оценки психических расстройств вследствие эпилепсии, ограничивающих уголовно-процессуальную дееспособность обвиняемых.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 100 лиц мужского пола, в возрасте от 18 до 58 лет с длительностью заболевания от 11 до 30 лет, проходивших стационарную судебно-психиатрическую экспертизу в ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. Настоящая работа основана на обследовании 30 подэкспертных, которые в связи с наличием «психических недостатков» не могли самостоятельно осуществлять свои права и законные интересы в уголовном судопроизводстве и нуждались в обязательном участии защитника. 11 (37%) подэкспертных были признаны невменяемыми, 13 (43%) – ограниченно вменяемыми и 6 (20%) – вменяемыми. Большинству больных – 27 (90%) был установлен диагноз «Органическое расстройство личности в связи с эпилепсией», из них у 4 (14%) данный диагноз сочетался с перенесенным на момент деликта «Органическим психотическим расстройством в связи с эпилепсией», у 1 (3%) – «Органическим психотическим расстройством в связи со смешанными заболеваниями». Трое обследуемых (10%) обнаруживали «Органическое эмоционально-лабильное расстройство в связи с эпилепсией», двое (7%) из которых перенесли на момент ООД «Органическое психотическое расстройство в связи с эпилепсией».

Результаты исследования

Первым этапом оценки уголовно-процессуальной дееспособности являлся анализ клинической картины заболевания.

В последние годы многими исследователями используется дименсиональный подход, который позволяет рассматривать позитивные, аффективные, негативные, когнитивные и другие расстройства в качестве относительно независимых размерностей – дименсий. Данная модель явилась результатом обнаружения избирательного фармакологического влияния на определенные психопатологические структуры, в связи с чем дименсиональные психопатологические образования стали соотноситься с выделением дифференцированных целевых симптомокомплексов [26].

Особое внимание уделяется когнитивным нарушениям. Долгое время их относили к негативной симптоматике, однако по современным представлениям они являются самостоятельной группой симптомов.

Многие авторы указывают на ведущее место в клинической картине эпилепсии дефекта когнитивного функционирования, снижающего качество жизни пациентов и социальную адаптацию [5, 9, 13, 14, 24, 33, 34].

Под когнитивными процессами понимается широкий диапазон проявлений высшей психической деятельности (память, внимание, визуально-пространственное восприятие, речь, гнозис, праксис, интеллект, мышление, ориентация, планирование и контроль), предназначенных для обучения, концентрации внимания, понимания, познания, изучения, осознания, переработки (запоминать, передавать, использовать) внешней информации, программирования адаптационного поведения и решения самых разных задач. Некоторыми авторами сюда включаются исполнительные функции высшего порядка и социальное и личностное поведение [11, 32].

Нами когнитивные нарушения рассматривались в более узком аспекте, к ним были отнесены нарушения памяти и внимания, а также общее замедление психических процессов, проявляющееся снижением темпа, тугоподвижностью мышления [10, 14, 25].

Когнитивные расстройства, выявленные у обследуемых, включали нарушения:

- внимания, выражающиеся у 83% обследуемых в снижении концентрации, устойчивости внимания, истощаемости внимания (73%), замедленном переключении (37%), сужении объема внимания (3%);
- памяти с истощаемостью мнестических процессов (63%), снижение опосредованной памяти (33%), непосредственной долгосрочной памяти (13%), непосредственной кратковременной памяти (10%);
- мышления в виде: замедленного темпа (90%); нарушений операциональной стороны в виде конкретности мышления (80%), подвижности мышления: тугоподвижности (86%), патологической обстоятельности (53%), детализированности (30%), вязкости мыслительных процессов (3%);
- истощаемость психических процессов (80%).

Позитивные расстройства были представлены аффективными нарушениями с преобладанием психогенных депрессивных состояний (74%). У 57% больных аффективные нарушения достигали уровня легкой депрессии, при этом у 37% они сочетались с тревожной симптоматикой. У 20% лиц сниженное настроение имело дисфорический оттенок. У 17% обследуемых депрессивный аффект соответствовал депрессии средней степени тяжести, в структуре которой преобладал тревожно-тоскливый аффект с адинамией.

Негативные расстройства включали астенический синдром, психопатоподобные расстройства, нарушения эмоционально-волевой сферы.

Астенический синдром отмечался у всех обследуемых, поскольку он является наименее специфическим проявлением психических расстройств, определяя при этом основу для развития феноменологически более сложных психопатологических процессов [4]. Во всех случаях регистрировался гиперстенический вариант астении [4, 12], когда на передний план выступали несдержанность, высокая чувствительность к внешним раздражителям, неспособность к подавлению своих желаний и эмоций, чувство внутренней напряженности.

Нарушения эмоционально-волевой сферы включали снижение волевых побуждений (гипобулия) (100%), устойчивости эмоций (накопление и идеаторная переработка негативных переживаний – 93%), тугоподвижность (70%), лабильность с эксплозивностью (43%), снижение интенсивности эмоций (23%).

Патохарактерологические особенности являются одним из основных проявлений негативной симптоматики, влияющим на уголовно-процессуальную дееспособность.

«Эксплозивные» патохарактерологические черты, а именно взрывчатость, брутальность, раздражительность с эмоциональной напряженностью наблюдались у 97% обследуемых; обидчивость – у 97%; неуживчивость, конфликтность, придирчивость – у 70%; злопамятность – у 67%; выявлялись также полярность аффекта (57%), агрессивность – у 50% и мстительность – в 43% случаев.

«Глишроидные» особенности личности в виде вязкости аффекта, тугоподвижности и медлительности выявлялись у 73%; недоверчивость и подозрительность – у 70%; эгоцентризм и преувеличенная аккуратность – в 57% случаев; мелочность – у 53%; слащавость, угодливость – у 47%; назойливость, лицемерие – у 33% обследуемых.

Кроме того, у 87% лиц обнаруживались такие факультативные психастенические черты, как боязливость, застенчивость и нерешительность (77%), ранимость (73%); шизоидные особенности в виде сензитивности у 63% обследуемых, полярности аффекта – у 57%, замкнутости – у 53%, робости – у 33%, а также истероидные (неспособность добиваться поставленных целей, нетерпеливость) – у 50%.

Второй этап включал анализ поведения подэкспертных на различных этапах судебно-следственной ситуации и сопоставление его с клинической картиной заболевания.

Для более подробной оценки юридически значимого поведения нами использовались положения универсальной теории деятельности, а также теории принятия решений, разработанные в теории психологии [6, 16, 21] и адаптированные [18,19] для судебно-психиатрической оценки юридически значи-

мого поведения при реализации гражданских прав и исполнении обязательств.

Юридический критерий, состоящий из двух компонентов – интеллектуального и волевого, подобно иным юридическим (психологическим) критериям, является обобщенным выражением существующих представлений о произвольной саморегуляции применительно к конкретной юридически значимой деятельности [18–20]. Согласно этой теории, регуляция деятельности осуществляется на двух уровнях: смысловом и целевом.

На смысловом (мотивационном) уровне происходит формирование смысла юридически значимого действия при соотношении устойчивых личностных смыслов с социальными значениями юридически значимого действия. Целевой (операционально-технический) уровень регуляции включает в себя: 1) формирование цели деятельности (целеполагание), состоящее из представлений о задаче, мотиве деятельности, осознания и удержания в памяти альтернатив решения задачи, выбора из этих альтернатив, прогноза последствий этого выбора, а также 2) целедостижение, которое представляет собой собственно ряд действий по достижению цели. Особое значение для регуляции деятельности уделяется функции критичности, которая обеспечивает соотношение различных звеньев регуляции между собой. Психическое расстройство может приводить к нарушению различных звеньев регуляции юридически значимого поведения, при этом нарушение целевого и смыслового уровней регуляции деятельности является неравномерным в зависимости от нозологической принадлежности психического расстройства и этапа заболевания.

На основании анализа судебно-психиатрических заключений по делам о недееспособности [18, 19] показаны механизмы нарушения регуляции юридически значимой деятельности при различных нозологиях, а также выделены две модели ограниченной гражданской дееспособности. При первой модели психические расстройства нарушают преимущественно смысловой уровень регуляции деятельности при относительно сохранном целевом (индивидуально-исполнительском), при второй модели преимущественно нарушается целевой уровень регуляции деятельности на этапе целеполагания и/или целедостижения. Соответственно, функция попечителя (в нашем случае сопоставимо с функциями защитника) при этом будет различной: при первой модели она будет включать принятие за ограниченно дееспособного гражданина юридически значимых решений, а при второй – разъяснение сложной ситуации (многокомпонентной, динамической задачи с риском), а также контроль за реализацией принятого решения.

В соответствии с этим подходом нами были выделены клинические характеристики, влияющие на различные этапы принятия юридически значимых процессуальных решений обвиняемым.

Оказалось, что разнородные клинические характеристики вызывают однотипные нарушения регуляторных процессов. Так, у ряда больных в условиях судебно-следственной ситуации усилия были направлены лишь на решение мелких, малозначимых вопросов в аспекте основной защитной линии. Однообразный характер реагирования, присущий таким подэкспертным с ограничением выбора целей и выстраиванием малоэффективной и недостаточно продуманной программы защиты без должного предвидения и оценки результатов своих действий и трудностью их коррекции, позволяет говорить о нарушении целевого уровня регуляции юридически значимой деятельности на этапе целеполагания вследствие невозможности формирования представления о юридически значимой задаче, в силу чего способность этих обследуемых к самостоятельному совершению действий, направленных на реализацию уголовно-процессуальных прав и обязанностей, была ограничена.

Функция защитника в таких случаях должна сводиться к разъяснению различных аспектов судебно-следственной ситуации, акцентированию внимания на наиболее значимых обстоятельствах, помощи в определении различных альтернатив решений и их последствий для подэкспертного, возникающих в процессе принятия решений. Причем, это касается как глобальной задачи – защиты от предъявленного обвинения, так и более мелких подзадач, возникающих в процессе реализации основной.

Такой механизм нарушения юридически значимой деятельности оказался свойственным для больных с доминирующими «глишроидными» патохарактерологическими чертами, выявляемыми у 50% обследованных. В период, предшествующий инкриминируемому деянию и судебно-следственной ситуации, такие черты проявлялись стремлением к сохранению определенного стереотипа жизни и избеганию всего нового. Больные даже в мелочах действовали по заранее установленному плану, старались (иногда в ущерб своим интересам) не допускать отступлений от заведенного ими порядка, определенных правил. В судебно-следственной ситуации свойственные больным педантичность и скрупулезность проявлялись, прежде всего, при даче показаний: они крайне подробно, фиксируясь на деталях, описывали случившееся, заметную роль в описаниях они отводили своим переживаниям в период правонарушения, взаимоотношениям с потерпевшими, мотивации противоправных действий. Кроме этого, подэкспертные фиксировались на мелких и незначительных процессуальных нарушениях. Они писали жалобы и ходатайства, связанные с нарушением их процессуальных прав (например, несвоевременное ознакомление с постановлением о продлении срока содержания под стражей), условий содержания под стражей (недостаточную продолжительность

прогулок), допущенными ошибками в документах (неправильно указанный год рождения, опечатки в написании фамилии).

Когнитивные расстройства аналогичным образом нарушали саморегуляцию юридически значимой деятельности. Такие особенности операциональной стороны мышления, как снижение уровня обобщения, трудности оперирования абстрактными понятиями, актуализация несущественных признаков и второстепенных свойств предметов приводили к нарушению целостного понимания судебно-следственной ситуации при правильном понимании её отдельных деталей. Другие когнитивные нарушения (памяти и внимания, явления астенического синдрома), хотя и влияли на поведение подэкспертных в судебно-следственной ситуации, но сами по себе не нарушали ни один из уровней регуляции юридически значимой деятельности. В связи с отвлекаемостью, неустойчивостью внимания в сочетании с обстоятельностью, тугоподвижностью мышления, повышенной утомляемостью, продолжительность различных следственных действий с обследуемыми увеличивалась: они подолгу давали показания, в течение длительного времени знакомились с материалами уголовного дела, истощались при большом объеме информации.

Доминирующие психастенические черты, отмечавшиеся у 17% подэкспертных, также оказывали влияние на целевой уровень регуляции юридически значимой деятельности, а именно обуславливали невозможность выбора из альтернатив. Таким больным были свойственны трудности самостоятельного поиска способов разрешения сложных ситуаций. До привлечения к уголовной ответственности им было свойственно согласование своих действий с родными. Они предпочитали проводить время в кругу близких людей или в одиночестве, с трудом заводили новых знакомых, пытались оградить себя от общения с малознакомыми людьми. В условиях судебно-следственной ситуации в следственном изоляторе они держались обособленно, общались только по необходимости. Не придерживаясь определенной тактики защитного поведения, от дачи показаний они не отказывались. Об инкриминируемом деянии рассказывали подробно, излишне детализировано описывали свои переживания, пытались оправдать свои противоправные действия. Во время пребывания на экспертизе первое время на вопросы отвечали кратко, малоинформативно, при показавшейся им негативной реакции врача расстраивались, замыкались либо неоднократно возвращались к вопросу и уточняли, как надо было ответить. При доброжелательном отношении к ним высказывали озабоченность судебно-следственной ситуацией, искали поддержки и сочувствия у врача, постоянно интересовались возможным исходом судебно-психиатрической экспертизы. Функция защитника в этом случае должна заключаться в разъяснении различных альтернатив, их последствий при решении

как основной юридически значимой задачи – выбор защитной тактики, так и более мелких: давать или не давать показания в каждом конкретном случае, сообщать или нет в показаниях те или иные сведения.

У ряда больных в основе нарушения саморегуляции лежал другой механизм. Несмотря на ориентированность в судебно-следственной ситуации, понимание необходимости защиты, такие больные не могли осуществлять целенаправленные защитные действия в силу дисфункции регуляторных процессов вследствие фиксации на собственных эгоцентрических переживаниях с недостаточностью целостной оценки происходящего с ними в уголовном процессе и многомерности самой судебно-следственной ситуации, при правильном понимании её отдельных деталей. Ситуационный и сиюминутный характер реагирования с ограничением выбора цели, невозможностью отсрочки реализации возникшего побуждения вел к выстраиванию недостаточно продуманной программы защиты без должного предвидения и оценки результатов своих действий, что свидетельствовало о нарушении целевого уровня регуляции юридически значимой деятельности, а именно целостности. Тем самым ограничивалась способность к самостоятельному совершению действий, направленных на реализацию уголовно-процессуальных прав и обязанностей. Функция защитника в этом случае должна сводиться к контролю за последовательностью реализации юридически значимого решения, предостережению от принятия сиюминутных решений и разъяснению возможных негативных последствий таких решений.

Данный механизм нарушения регуляции оказался свойственным больным с доминирующими эксплозивными патохарактерологическими чертами, отмеченными у 23% подэкспертных. Как в докриминальный период, так и в период судебно-следственной ситуации для них была характерна ситуативность поведения. У них отмечались однообразные формы реагирования в виде гневливых протестных реакций, не зависящих от разнообразия и значимости ситуаций, возникавших в ходе судебно-следственных действий. Отмечался недоучет возможных негативных последствий данных реакций и нарушение самоконтроля в момент их возникновения, что создавало трудности в межличностном общении и конфликтные отношения больных с окружающими. Даже по незначительному поводу они давали оппозиционные реакции, которые выражались в неподчинении правилам пребывания в следственном изоляторе, грубости и нецензурных выражениях при общении с сотрудниками следственного изолятора и следователями, частых конфликтах с сокамерниками, сопровождающихся агрессивными действиями в виде угроз и физического воздействия. Однако у таких обследуемых сохранялось дифференцированное поведение при общении с адвокатами. Обнаруживая неплохую ориентированность в судебно-следственной ситуации, они были склонны

к её категоричной, безапелляционной оценке с внешнеобвиняющими суждениями. Решения принимались ими сиюминутно в соответствии с аффективной логикой и часто носили противоречивый характер. От дачи показаний они, как правило, отказывались либо с самого начала, либо в дальнейшем, в ответ на «не понравившиеся» им слова следователя. Ситуационный и сиюминутный характер реагирования с ограничением выбора цели, невозможностью отсрочки реализации возникшего побуждения вел к выстраиванию недостаточно продуманной программы защиты без должного предвидения и оценки результатов своих действий.

Сходный механизм нарушения регуляторных процессов был свойственен больным с аффективными нарушениями, представленными депрессивными расстройствами, чаще отмечавшихся у больных с психастеническими патохарактерологическими чертами при их декомпенсации в условиях психогенной судебно-следственной ситуации.

20% обследованных с депрессивными нарушениями легкой степени тяжести был свойственен ситуационный и сиюминутный характер реагирования с ограничением выбора цели и игнорированием защитной тактики с невозможностью отсрочки реализации возникшего побуждения вели к выстраиванию недостаточно продуманной программы защиты без должного предвидения и оценки результатов своих действий. Они отказывались от участия в судебно-следственных мероприятиях (дачи показаний, ознакомления с материалами уголовного дела), сотрудничества с адвокатами, при этом никак не объясняли своих решений.

У больных с депрессией средней степени тяжести с тревожно-тоскливым аффектом и адинамией (17%) было снижено побуждение к защите. Они не проявляли инициативы при даче показаний, кратко и формально отвечали на вопросы, пассивно соглашаясь с версией следствия. Функция защитника в этом случае должна сводиться к контролю за реализацией защитной линии, разъяснению первостепенной значимости судебно-следственной ситуации, возможных негативных последствий пассивного поведения и отказа участия в следственных действиях.

У 57% обследованных аффективные нарушения были представлены депрессией легкой степени, что, несомненно, оказывало влияние на поведение больных в судебно-следственной ситуации, но не нарушало регуляцию юридически значимой деятельности.

Обсуждение и выводы

Смысловой уровень регуляции деятельности был сохранен у всех обследованных. Они имели иерархическую устойчивую систему личностных

смыслов, понимали социальное значение сложившейся судебно-следственной ситуации и правильно соотносили их между собой. Нарушение целевого уровня регуляции юридически значимой деятельности отмечалось у всех подэкспертных, однако механизмы этих нарушений были различными в зависимости от наличия тех или иных психопатологических расстройств. Так, при преобладании в клинической картине заболевания эксплозивного варианта личностных изменений, аффективных нарушений, а также у больных с психастеническими патохарактерологическими чертами была нарушена регуляция деятельности на этапе целедостижения, что позволяет говорить о нарушении волевого критерия УПД. При правильном понимании характера и значения уголовного судопроизводства и своего процессуального положения такие лица не обладают способностью к самостоятельному совершению действий, направленных на реализацию указанных прав и обязанностей. При этом нарушенные звенья регуляции могут быть восполнены за счет участия защитника, роль которого будет заключаться в помощи при выборе защитной тактики и контроле за реализацией основной защитной линии. При «глишроидном» варианте личностных изменений, а также наличии операциональных нарушений мышления, прежде всего, нарушается этап целеполагания, а именно формирование представления о юридически значимой задаче, что позволяет говорить о нарушении интеллектуального критерия УПД, то есть о нарушении понимания значения уголовного судопроизводства, а точнее – о нарушении целостного понимания многомерной судебно-следственной ситуации при правильном понимании её отдельных деталей. Такой механизм нарушения также может быть восполнен за счет участия защитника, роль которого будет сводиться к разъяснению различных аспектов судебно-следственной ситуации, акцентированию внимания на наиболее значимых её аспектах, помощь в определении всех вариантов альтернатив, возникающих в процессе принятия решений.

Необходимо подчеркнуть, что под защитником не имеется в виду только адвокат, поскольку адвокатская помощь предполагает равноправное взаимодействие с подзащитным. В отношении же ограничено уголовно-процессуально дееспособных граждан от защитника требуется восполнение нарушенных вследствие психических недостатков юридически значимых способностей, поэтому в данном случае помимо участия адвоката целесообразным является допуск в качестве защитника одного из близких родственников или «иного лица» о чем может ходатайствовать обвиняемый (ч.2 ст.49 УПК РФ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаменко В.Д. Процессуальная дееспособность участника уголовного процесса // Правоведение. 1978. № 4. С. 23–27.
2. Адаменко В.Д. Охрана свобод, прав и интересов обвиняемого. Кемерово, 2004. 294 с.
3. Бажукова Ж.А. Гарантии прав лица, в отношении которого осуществляется уголовное судопроизводство о применении принудительных мер медицинского характера: Дисс. ... канд. юрид. наук. Сыктывкар, 2008. 216 с.
4. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М.: Медгиз, 1961. 204 с.
5. Болдырев А.И. Социальный аспект больных эпилепсией. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 1997. 208 с.
6. Братусь Б.С. Аномалии личности. М.: Мысль, 1988. 301 с.
7. Булатов Б.Б. Процессуальное положение лиц, в отношении которых осуществляется обвинительная деятельность: Автореф. дисс. ... канд. юрид. наук. Омск, 2011. 26 с.
8. Гражданский процессуальный кодекс Российской Федерации от 14.11.2002 N 138-ФЗ (в ред. от 14.06.2011) // СЗ РФ.
9. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики: практическое руководство. СПб.: Стройиздат, 1997. 303 с.
10. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия (клиника, диагностика, лечение). СПб.: И.И.Ц.Балтика, 2004. 302 с.
11. Гинсберг Л. Неврология для врачей общей практики. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014. 368 с.
12. Иванов-Смоленский А.Г. Очерки экспериментального исследования высшей нервной деятельности человека (в возрастном аспекте). М.: Медицина, 1971. 448 с.
13. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М.: Амипресс, 1999. 415 с.
14. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. и соавт. Когнитивные нарушения при эпилепсии // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106, № 6. С. 4–10.
15. Кириллин С.В. Совершенствование уголовно-процессуального статуса лица, в отношении которого ведется производство о применении принудительных мер медицинского характера // Вестник Омского университета. 2010. № 1. С. 153–157.
16. Козелецкий Ю. Психологическая теория решений. Перевод с польского Г.Е. Минца, В.Н. Поруса / Под ред. Б.В. Бирюковой. М.: «Прогресс», 1979. 600 с.
17. Колмаков П.А. Права и обязанности лица, нуждающегося в применении принудительных мер медицинского характера // Правоведение. 1985. № 3. С. 89–93.
18. Корзун Д.Н., Ткаченко А.А. Проблемы экспертной дифференциации юридически значимых способностей лиц с психическими расстройствами // Психическое здоровье. 2012. № 11. С. 36–41.
19. Корзун Д.Н., Ткаченко А.А. Судебно-психиатрическая оценка юридически значимых способностей и механизмов регуляции поведения // Российский психиатрический журнал. 2013. № 3. С. 4–12.
20. Кудрявцев И.А., Лапшина Е.Н. Психологические подходы к проблеме саморегуляции и их прикладное значение для решения вопросов судебно-экспертной практики: Аналитический обзор. М., 2010. 38 с.
21. Леонтьев А.Н. Деятельность. Сознание. Личность. 2-е изд. М.: Политиздат, 1977. 304 с.
22. Мурышкина Т.А. Общие проблемы уголовно-процессуальной дееспособности обвиняемого. Кемерово, 2006. 122 с.
23. Полосков П.В. Правоспособность и дееспособность в советском уголовном процессе: Автореф. дисс. ... канд. юрид. наук. М., 1985. 216 с.
24. Рогачева Т.А. Ремиссии при эпилепсии // Мат-лы Росс. конф. «Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты». М., 2004. С. 201.
25. Рогачева Т.А. и соавт. Когнитивное функционирование у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, № 3. С. 49–53.
26. Смудевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Психопатология и терапия шизофрении на неманифестных этапах процесса // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 7(4). С. 184–188.
27. Солонникова Н.В. Проблемы процессуальной дееспособности несовершеннолетних в уголовном судопроизводстве (досудебное производство): Автореф. дисс. ... канд. юрид. наук. Краснодар, 2008. 21 с.
28. Татьяна Л.Г. Проблемы реализации прав обвиняемого по делам, расследуемым органами дознания // Межвузовский сборник научных трудов. Уфа, 2003. С. 236.
29. Федеральный закон от 29.11.2010 N 323-ФЗ «О внесении изменений в уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации» // СЗ РФ.
30. Шагеева Р.М. Проблемы применения принудительных мер медицинского характера в уголовном процессе: Автореф. дисс. ... канд. юрид. наук. Уфа, 2005. 24 с.
31. Шукина Е.Я., Ткаченко А.А., Шишков С.Н. Экспертная оценка психических расстройств, влияющих на уголовно-процессуальную дееспособность, в свете Постановления Конституционного Суда РФ от 20.11.07 г. №13-П. Информационное письмо. М., 2009. 11 с.
32. Mojs E., Gajewska E., Glowacka M., Samborski W. The prevalence of cognitive and emotional disturbances in epilepsy and its consequences for therapy // Ann. Acad. Med. 2007. Vol. 53. P. 82–87.
33. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology // Neurology. 1999. Vol. 53, N 5, Suppl. 2. P. S39–48.
34. Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy / Ed. by M. Trimble, B. Schmitz. Guildford: Clarius Press LTD, 2002. P. 19–34.

ОГРАНИЧЕННАЯ УГОЛОВНО-ПРОЦЕССУАЛЬНАЯ ДЕЕСПОСОБНОСТЬ У ОБВИНЯЕМЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

М.В. Усюкина, Е.Ю. Харитonenкова

В статье проанализирован юридический критерий ограниченной уголовно-процессуальной дееспособности в свете психологической теории регуляции деятельности. Показаны механизмы нарушения юридически значимой деятельности вследствие психопатологических расстройств при эпилепсии. Обоснована различная роль защитника в зависимости от механизма нарушения саморегуляции. Выделены клиниче-

ские характеристики, влияющие на способность понимать характер и значение уголовного судопроизводства и своего процессуального положения, а также самостоятельно совершать действия, направленные на реализацию своих прав и обязанностей.

Ключевые слова: эпилепсия, психические расстройства, уголовно-процессуальная дееспособность.

DIMINISHED CRIMINAL RESPONSIBILITY AND PROCEDURAL COMPETENCE IN EPILEPTIC SUBJECTS

M.V. Usyukina, E.Yu. Kharitonenkova

The article analyzes the legal criterion of individuals' limited capacity to face criminal trial in the light of action control psychology. It describes the ways how psychopathological disorders resulting from epilepsy could impair the control over legally relevant actions. The article establishes various roles played by the defender depending on the mechanism of self-control impairment. It specifies

the clinical characteristics that affect an individual's ability to understand the nature and importance of criminal trial and their own procedural role, and to act independently when exercising their rights and fulfilling obligations.

Key words: epilepsy, mental disorders, criminal responsibility and procedural competence.

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

Харитonenкова Евгения Юрьевна – врач, судебно-психиатрический эксперт ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: evgenia4958@mail.ru

АНОМАЛИИ УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

В.А. Орлова¹, И.И. Михайлова¹, В.Л. Минутко², А.В. Симонова⁴

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

²Клиника «Психическое здоровье», Москва,

⁴Клиника современной медицины (СМ клиника), Москва

В настоящее время происходит становление новых взглядов на биологическое предназначение иммунной системы, на ее участие в регуляции физиологических функций, на естественный (физиологический) аутоиммунитет [7, 49, 56, 61].

Согласно представлениям, в частности, А.Таубер, любые физиологические аутоиммунные реакции отличаются от патологических лишь степенью выраженности [56]. В этой связи, представляется целесообразным постепенно переходить от излишне упрощенной (обнаружены такие-то аутоантитела – следовательно, выявлена патологическая составляющая процесса), механистической трактовки некоторых аутоиммунных феноменов к более диалектичной (аутоантитела есть всегда и у всех здоровых и больных, а вторичные изменения в их составах отражают динамические изменения в органах и системах тела). Новые взгляды на роль иммунной системы базируются на представлениях о ее непосредственном участии в поддержании постоянства молекулярного состава организма и гомеостатической регуляции самых разных молекулярно-клеточных процессов в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды. Рассматриваемые сложные функции иммунной системы основываются на всепроникающей мультикомпонентной системе естественных аутоантител, живо откликающейся количественными изменениями на самые разные функционально-метаболические перестройки в обособленных популяциях клеток, органах и организме в целом. Как было многократно подтверждено разными исследователями во многих лабораториях [7, 33, 41, 44], множество естественных ауто-АТ, специфичных для самых разных ауто-АГ, постоянно синтезируются, секретируются и присутствуют в сыворотке крови и иных биологических средах каждого здорового человека. Совокупность ауто-АТ, направленных к различным мембранным,

цитоплазматическим и ядерным антигенам клеток организма и межклеточного матрикса, а также секреторным продуктам клеток, как в зеркале отражает антигенную структуру организма и формирует динамический «Иммунологический гомункулус», или «Иммункулус» (по аналогии с неврологическим «Гомункулусом», отражающим особенности анатомии организма) [22, 23, 51]. «Иммункулус» организован по голографическому принципу, где каждая часть целого отражает это целое. Поэтому содержание ауто-АТ одной и той же антигенной специфичности у индивида мало отличается при взятии проб крови из различных сосудов [22, 23]. Уровни отмирания (апоптоз) и замещения (репарация) клеток любого органа у здоровых людей колеблются в пределах очень узкого коридора значений, то есть приблизительно одни и те же. Это позволяет по изменениям в содержании ауто-АТ определенной органоспецифичности получать информацию о состоянии популяций специализированных клеток разной анатомической локализации, повреждениях разных органов тела, изменениях экспрессии/продукции/секреции определенных рецепторов, биорегуляторов, дифференцировочных АГ и т. д. Лабораторные исследования, в ходе которых у пациентов определяется сывороточное содержание десятков отдельных ауто-АТ (например, ауто-АТ к ДНК, кардиолипину, бета-2-гликопротеину, коллагену, инсулину, глутаматдекарбоксилазе), проводятся во всем мире. В некоторых работах они изучались и у больных шизофренией. Так, у больных шизофренией было показано повышенное содержание сывороточных антител к фактору роста нервов (зависящее от степени прогрессивности заболевания) [8], С-реактивному протеину [31]. В связи с выявлением повышенного содержания антител к глутаматным рецепторам при шизофрении была выдвинута гипотеза «глутаматного энцефалита» при этом

заболевании [56]. Однако, диагностическое и/или прогностическое значение заключения, основанного на одновременном определении содержания ауто-АТ разной специфичности, значительно повышается [18]. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на мультикомпонентную оценку содержания ауто-АТ, что позволило бы провести системный анализ и уточнить роль и участие патоиммунных механизмов в развитии шизофрении. Проведение такого рода исследований стало возможным в связи с появлением новых технологий, позволяющих более дифференцированно выявлять иммунометаболические аномалии, свойственные различным, в том числе психическим болезням. К таким технологиям относится комплексная оценка аутоиммунитета (иммуноферментный анализ «ЭЛИ-Тест», разработчик МИЦ «Иммункулус» [23]. Технология позволяет анализировать изменения профилей сывороточной иммунореактивности, зависящей от избирательных изменений в содержании тех или иных аутоантител [50].

Целью данного исследования явилась мультипараметрическая оценка иммунохимических аномалий (отклонений содержания ауто-антител), отражающих состояние микроструктур нервной системы при шизофрении.

Материал и методы

Было обследовано 70 больных (33 муж., 37 жен.) шизофренией, проходивших стационарное лечение по поводу острых психотических состояний. Клиническая диагностика заболевания проводилась с использованием МКБ-10. У всех пациентов была диагностирована параноидная шизофрения с сохранением редуцированной аффективной и субпсихотической симптоматики разной степени выраженности в ремиссиях (F20.01–F20.03). Контрольную группу составили 100 психически здоровых лиц (мужчин и женщин), проходивших профилактическое обследование в МИЦ «Иммункулус». Средний возраст больных составил $33,8 \pm 11,8$ лет, средний возраст контрольных – $32,9 \pm 9$ лет.

Иммунохимическое обследование проводилось при поступлении больных в стационар до начала терапии. Профили иммунореактивности естественных регуляторных аутоантител, наиболее информативно отражающие количественные изменения (содержание/аффинность) их отдельных вариантов [46, 50] оценивали в сыворотке крови с помощью тест-наборов «ЭЛИ-П-Комплекс» («Иммункулус», Москва, Россия), согласно инструкции производителя. При этом с помощью твердофазного ИФА определяли изменения содержания аутоантител класса IgG, взаимодействующих с антигенами микроструктур нервной ткани, а также отражающих общую реактивность иммунной системы (табл. 1).

В зависимости от амплитуды пиков индивидуальных аутоантител разной антигенной специ-

фичности, их иммунореактивность оценивали как нормальную – при амплитуде пика, не выходящей за физиологически допустимый разброс (от -20% до +10% от среднего индивидуального уровня иммунореактивности), сниженную (ниже -20%) или повышенную (свыше +10%).

Следует отметить, что с помощью технологии ЭЛИ-Тест не проводится оценка абсолютного содержания (концентраций) ауто-АТ в сыворотке крови обследуемого: результаты ЭЛИ-Тестов характеризуют нарушения нормальных соотношений ауто-АТ (искажения «профилей иммунореактивности»).

Подчеркнем, что «профили иммунореактивности» ауто-АТ являются наиболее информативными параметрами [46, 50] и значимость этих показателей для выявления патологических изменений в организме оказывается существенно выше, нежели оценка абсолютных концентраций отдельных ауто-АТ. При этом на выявление изменений «профилей иммунореактивности» не влияет уровень активности иммунной системы обследуемого (иммунодефицит, иммуноактивация или норма-реактивность). Чем большее число маркерных ауто-АТ одновременно анализируется для выявления аномалий, тем более точной и значимой получается картина изменений их профилей.

Для изучения взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводился корреляционный анализ в программе Statistica 6.0.

Результаты

Аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленные исследованными ауто-АТ, были обнаружены у большинства пациентов (91,4%) и только у 3% обследованных контрольной группы. Преобладающим был рост амплитуды пиков (77%), реже встречалось их аномальное снижение (23%), что существенно отличалось от соответствующих показателей контрольной группы (2,5% и 0,7% соответственно). Как было показано при различных формах патологии, повышенные значения отражают активные патологические процессы относительно небольшой давности, аномальное же снижение пиков иммунореактивности характерно для патологических процессов большей давности и тяжести [26].

Аномалии содержания ауто-АТ к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), основному белку миелина (МВР) и специфическому белку аксонов NF-200 выявлялись наиболее часто (в 37,2%, 37,1% и 34,3% случаев соответственно по сравнению с 3%, 0% и 3% соответственно у лиц контрольной группы). Аномалии чаще всего выражались повышением уровня ауто-АТ к рассматриваемым антигенам (в 32,9%, 30% и 28,6% случаев соответственно). Повышение уровней ауто-АТ к GFAP может сопровождать пролиферативные процессы в астроцитарной глии (глиоз) [21]. Глиоз может быть представлен широким спектром изменений – от

Отклоняющиеся показатели ауто-АТ в основной и контрольной группах

Показатель Ауто-АТ	Больные шизофренией (n=70)				Контрольная группа (n=100)			
	Число случаев выше нормы*		Число случаев ниже нормы		Число случаев выше нормы		Число случаев ниже нормы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АТ к NF-200	20	28,6	4	5,7	2	2	1	1
АТ к GFAP	23	32,9	3	4,3	3	3	0	0
АТ к S100	9	12,9	2	2,9	3	3	2	2
АТ к ОБМ	21	30,0	5	7,1	0	0	0	0
АТ к вольтажзависимому Са-каналу	11	15,7	7	10	3	3	1	1
АТ к Н-холинорецепторам	14	20	3	4,3	3	3	2	2
АТ к глутаматным рецепторам	11	15,7	1	1,4	2	2	0	0
АТ к ГАМК рецепторам	14	20	5	7,1	1	1	0	0
АТ к дофаминовым рецепторам	8	11,5	5	7,1	2	2	0	0
АТ к серотониновым рецепторам	10	14,3	4	5,7	2	2	1	1
АТ к ДНК	12	17,2	4	5,7	2	2	0	0
АТ к бета2-гликопротеину	13	18,6	3	4,3	2	2	0	0

Примечания: * – в зависимости от амплитуды пиков индивидуальных аутоантител разной антигенной специфичности, их иммунореактивность оценивали как нормальную при амплитуде пика, не выходящей за физиологически допустимый разброс (от -20% до +10% от среднего индивидуального уровня иммунореактивности)

активации астроцитов, характеризующейся обратимыми изменениями в экспрессии генов и гипертрофией клеток с сохранением интактной структуры ткани до необратимого формирования глиального рубца и изменением тканевых структур [9]. Как известно, процесс активации астроцитарной глии запускается в тканях головного мозга в ответ на повреждение нейронов различного генеза (ишемического, инфекционного-воспалительного, травматического, дегенеративного). По мнению некоторых авторов [25], повышенное содержание ауто-АТ к GFAP может говорить о нейрональных потерях. Можно также предположить, что длительное повышение содержания ауто-АТ к GFAP будет сопряжено с дистрофическими процессами в астроцитах. Кроме того, это повышение может свидетельствовать и о нарушении барьерной функции ГЭБ [25]. Отклонения содержания ауто-АТ к MBP и NF-200 в сторону повышения с высокой долей вероятности могут указывать на дегенеративные изменения в аксонах, включая их миелиновые оболочки (демиелинизация) [3, 21].

Аномалии содержания ауто-АТ к ГАМК-рецепторам, н-холинорецепторам (у 27,1% и 24,3% больных и 1% и 5% лиц контрольной группы соответственно), к глутаматным, дофаминовым, серотониновым рецепторам (17,1%, 18,6% и 20% больных и 2%, 2% и 3% лиц контрольной группы, соответственно) выявлялись несколько реже. Отмеченные

аномалии могут указывать на изменения в соответствующих системах нейронов [21].

Аномалии в содержании ауто-АТ к вольтажзависимому кальциевому каналу (VGCC) были обнаружены в 25,7% случаях по сравнению с 4% случаев в контрольной группе. Как известно, VGCC идентифицированы в мембране не только нейронов, но и эндокринных и мышечных клеток. В последние годы показана их исключительно многообразная и важная роль в целом ряде клеточных и системных функций организма [11, 43 и др.], в том числе в поддержании некоторых динамических процессов в нейронах, критически влияющих на нервную возбудимость [17], а также в инициации секреции эндокринных клеток [1]. Аномалии содержания ауто-АТ к антигенам VGCC могут предполагать широкий спектр расстройств с нарушениями водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов, изменения соотношений между возбуждающими и тормозными процессами в нервной системе, нарушения функций межнейронных и нервно-мышечных контактов [1, 2], эндокринный дисбаланс [28]. Они могут свидетельствовать и о вовлечении в патологические процессы спинного мозга и мозжечка [30, 37].

У 12,9% пациентов (и лишь у 3% лиц в контрольной группе) отмечалось повышение содержания ауто-АТ к белкам группы S100 – кальций-зависимым регуляторам целого ряда клеточных функций, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга

путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [6, 24]. S-100B является маркером активации астроцитарной глии [9]. Повышение содержания ауто-АТ к такому представителю белков группы S100, как S-100B, по-видимому, отражает деструктивные изменения нервной ткани и ее вовлеченность в воспалительную реакцию, часто связанную с вирусной инфекцией (за счет сходства эпитопов белков S100 с эпитопами некоторых вусов – в частности, вируса папилломы человека) [21]. Кроме того, поскольку S100-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [32], которые экспрессируются в нервной системе не только нейронами, микроглией и астроцитами, но и клетками сосудистой стенки, можно предположить вовлеченность в воспалительную реакцию и сосудистой сети. Выявление повышенных уровней ауто-АТ к S-100B может подтверждать патологические процессы в астроцитарной глии [54], что уже было предположено у значительной части обследованных больных по повышению уровня ауто-АТ к GFAP.

Отклонения параметров ауто-АТ к двуспиральной ДНК (17,2% случаев в группе пациентов в сравнении с 2% в контрольной группе) и β -2-гликопротеину (18,6% случаев у больных против 2% в контрольной группе) в сторону повышения демонстрировали взаимосвязь описанных изменений в нервной системе с неспецифической иммунной активацией (системным воспалением, включая воспаление в сосудистой сети). Чаще всего такие отклонения в содержании ауто-АТ бывают обусловлены активно реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [21].

Повышение ауто-АТ к β -2-гликопротеину может отражать интенсификацию их взаимодействий с белково-фосфолипидными комплексами клеточных мембран, а также процессы, связанные с возможным повреждением эндотелия сосудистых стенок («вазкулопатия») и повышением свертываемости крови (антифосфолипидный синдром) [21]. Указанные процессы у пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к β -2-гликопротеину, таким образом, могут иметь распространенный характер. Отметим, что повышение уровня ауто-АТ к β -2-гликопротеину может быть индуцировано инфекционным процессом [21]. По нашим предварительным данным, изменения данных маркеров сопряжены с наличием хронических латентных бактериально-вирусных процессов, связанных с заболеваниями носоглотки, а также функциональных нарушений органов ЖКТ, пищевой аллергии, выраженным синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, дисбиозом бактериального роста.

Достоверные корреляции изученных иммунохимических характеристик варьировали от слабых до умеренных (r от 0,24 до 0,49, $p \leq 0,05$) (табл. 2). Важным является то обстоятельство, что они включили не только взаимосвязи между изменениями уровней отдельных ауто-АТ, отражающих локальные изменения в нервной ткани, но также и взаимосвязи отмеченных изменений с отклонениями в содержании ауто-АТ, отражающие системные изменения (отклонения содержания ауто-АТ к β -2-гликопротеину). В частности, степень предположенных патологических процессов в астроглии у обследованных больных шизофренией оказалась сопряженной с воспалительными проявлениями.

Таблица 2

Корреляции изученных иммунохимических характеристик у больных шизофренией

Параметр 1	Параметр 2	r^*
АТ к глутаматным рецепторам	АТ к ГАМК-рецепторам	0,67
АТ к S100	АТ к дофаминовым рецепторам	-0,52
АТ к NF-200	АТ к ГАМК-рецепторам	-0,49
АТ к GFAP	АТ к глутаматным рецепторам	-0,49
АТ к NF-200	АТ к глутаматным рецепторам	-0,43
	АТ к серотониновым рецепторам	-0,43
АТ к MBP	АТ к вольтажзависимому Са-каналу	-0,41
	АТ к серотониновым рецепторам	-0,41
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к β -2-гликопротеину	-0,4
АТ к GFAP	АТ к ГАМК-рецепторам	-0,38
АТ к MBP	АТ к глутаматным рецепторам	-0,37
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к дофаминовым рецепторам	-0,37
АТ к дофаминовым рецепторам	АТ к серотониновым рецепторам	0,35
АТ к GFAP	АТ к β -2-гликопротеину	-0,33
АТ к VGCC		-0,33
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к глутаматным рецепторам	-0,33
АТ к S100	АТ к серотониновым рецепторам	-0,28
АТ к MBP	АТ к дофаминовым рецепторам	-0,28
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к ГАМК-рецепторам	-0,28
АТ к GFAP	АТ к S100	0,25
АТ к ГАМК-рецепторам	АТ к ДНК	-0,25
АТ к S100	АТ к ОБМ	0,24
АТ к глутаматным рецепторам	АТ к ДНК	-0,24

Примечания: * – $p \leq 0,05$.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило у обследованных больных шизофренией существенные аномалии профилей ауто-АТ – молекул, обеспечивающих гомеостатическую регуляцию самых разных молекулярно-клеточных процессов, в том числе касающихся функционального сопряжения нервной и иммунной систем. У значительного числа пациентов было выявлено повышение уровней ауто-АТ, которое может отражать деструктивные и воспалительные процессы в тканях головного, спинного мозга и периферической нервной системы (GFAP, MBP, NF-200, S-100B, VGCC), а также нарушение проницаемости ГЭБ. В настоящей работе в значительной части случаев было также отмечено повышение содержания ауто-АТ к двуспиральной ДНК и β -2-гликопротеину, которое может указывать на распространенные воспалительные изменения и усиление апоптоза, развитие сосудистых расстройств. Корреляционные связи изученных иммунохимических признаков предполагают сопряженность патологических процессов в астроглие у больных шизофренией с воспалительными проявлениями. Эти данные подтверждают результаты других работ, выявляющих при этом заболевании биохимические маркеры воспалительных реакций и повреждения эндотелия сосудов [31].

Как показывают выявленные в проведенном исследовании изменения в содержании ауто-АТ к MBP, NF-200, VGCC, психиатрическая симптоматика (в частности, связанная с расстройствами мышечного тонуса) может иметь как центральный, так и периферический генез. Полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения шизофрении как системного заболевания с использованием не только психиатрического, но и других интегративных медицинских подходов.

Результаты проведенного исследования находятся в соответствии с целым рядом данных, полученных при изучении патогенеза шизофрении с привлечением методов других научных дисциплин. В частности, установленные данные, предполагающие дегенеративные процессы в нервной системе, подтверждают результаты некоторых катамнестических МРТ-исследований [45], выявляющих прогрессирующую редукцию структур мозга у больных шизофренией, а также наши данные, установившие с использованием сложных морфометрических индексов прямые МРТ-признаки нейродегенерации при шизофрении, преобладающие над признаками врожденной гидроцефалии [12].

Иммунохимические признаки, предполагающие процессы демиелинизации у исследованных больных шизофренией (повышение уровня ауто-АТ к MBP), подтверждают данные посмертных патоморфологических исследований [29], обосновывающих поражение миелиновых оболочек нервов как характерное для шизофрении. Полученные данные в совокуп-

ности с результатами отмеченных исследований могут служить структурно-функциональным обоснованием результатов нейропсихологических работ, свидетельствующих о нарушениях корково-корковых и корково-подкорковых взаимодействий при шизофрении [20].

Следует отметить, что традиционно подчеркивалась ареактивность глии при шизофрении, что в свое время явилось отправной точкой для квалификации структурных аномалий мозга при шизофрении в качестве аномалий развития. Однако в отдельных патоморфологических исследованиях [35] глиоз все же выявлялся в перивентрикулярном пространстве, височно-лимбических структурах, стволе мозга больных. В большинстве современных исследований подтверждено отсутствие классических признаков астроглиоза при шизофрении [см. обзор 9]. В то же время имеются данные об изменениях ультраструктуры астроцитов и экспрессии их маркеров при шизофрении, что свидетельствует об активном вовлечении этих клеток в патологический процесс и их активации [9]. Более того, патоморфологические данные свидетельствуют о том, что дисфункция астроцитов при шизофрении прогрессирует по мере увеличения длительности заболевания [39]. Высказано предположение, что патологические процессы в астроцитах у больных шизофренией связаны с иммунными изменениями, что подтверждается результатами настоящего исследования на основании повышения уровня ауто-АТ к GFAP и S-100 (B).

Установленные у обследованных больных шизофренией отклонения в уровне ауто-АТ к белку S-100 (B) согласуются с исследованиями, выявляющими изменения содержания этого белка в сыворотке крови больных [см. обзор 58]. S100 – это группа иммунологически тождественных кислых кальций-связывающих белков, различающихся по молекулярной массе и заряду. Концентрация белков S100 в мозге в 100000 раз превышает содержание в других тканях и составляет до 90% растворимой фракции белков нервных клеток [6]. В мозге S100 синтезируются глиальными клетками, 90% этих белков сосредоточено в астроцитах. В клетке белки S100 локализуются в цитоплазме, и, в меньшей степени, – в синаптической мембране и хроматине. В зависимости от концентрации S-100 оказывают трофическое или токсическое действие на нейроны и глиальные клетки. Они выступают как медиаторы во взаимодействии глии и нейронов и в целом, в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга [24].

Экспериментальные воздействия на белки S100 обычно не сопровождаются заметным ухудшением соматического состояния животных, но одновременно приводят к резким и разнообразным нарушениям интегративной функции мозга и информационного гомеостаза [24]. Подобные изменения характерны и

для больных шизофренией. В этом контексте важно, что отклонения в сывороточном содержании белков S-100 (S-100B) (чаще в сторону повышения), выявленные в целом ряде исследований при шизофрении [58], трактуются как подтверждающие его вовлеченность в патогенез заболевания и участие в нейродегенеративных и/или регенеративных механизмах.

Иммунохимические признаки, которые косвенно могут указывать на нарушения водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов (повышение уровня ауто-АТ к VGCC), подтверждаются данными посмертных иммунохимических исследований мозга больных шизофренией [2], определяющих отмеченные нарушения, в частности, связанные с метаболизмом глутамата. Нарушения водно-электролитного баланса могут приводить к отеку мозга, что прежде отмечалось нами при проведении МРТ-исследований [13, 16].

Поскольку повышение иммунореактивности ауто-АТ к VGCC является характерным для заболеваний с вовлечением в патологические процессы мозжечка (мозжечковая атаксия) и спинного мозга (боковой амиотрофический склероз) [30, 37], полученные данные позволяют предположить участие упомянутых структур в патологических процессах при шизофрении. Последние могут протекать в более легкой форме, о чем свидетельствует отсутствие у больных шизофренией симптоматики, свойственной отмеченным заболеваниям. Высказанное предположение подкрепляется результатами прижизненных и посмертных морфометрических исследований, обнаруживших структурные аномалии мозжечка при шизофрении [10, 36], а также результатами нейropsychологических исследований, выявляющих дисфункцию мозжечка у пациентов и их вклад в нарушение когнитивных функций в целом [5]. Аномалии спинного мозга при шизофрении также отмечались в литературе [19].

Следует отметить, что значительная часть представленных в данной работе пациентов была обследована с использованием нейropsychологического метода и метода МР-ангиографии, выявивших у них патологию белых проводящих путей между долями полушарий, между полушариями большого мозга и мозжечком [4, 5], а также нарушение церебрального кровообращения [13]. Последнее характеризовалось функциональной патологией в системе мозговых коллекторов, крупных сосудов и капиллярной сети, взаимосвязанной с анатомической патологией (расширение периваскулярных пространств, периваскулярные кисты, очаги дистрофии в белом веществе мозга). В последние годы также и на посмертном материале [60] были установлены неспецифические изменения ультраструктуры капилляров в префронтальной и зрительной коре при шизофрении, рассматриваемые как характерные для заболевания. Эти данные подтверждают выдвинутые на основании иммунохимического обследования (повы-

шение иммунореактивности к антигенам МВР и NF-200, β -2-гликопротеину) предположения о патологии аксонов у обследованных пациентов, а также повреждении эндотелия сосудов.

Как известно, аномально избыточная продукция ауто-АТ, будучи в большинстве случаев вторичным явлением, отражает первичные аномалии со стороны соответствующих антигенов (например, при развитии локальных воспалительных процессов, аномалиях экспрессии и секреции соответствующих продуктов). При этом повышенная продукция ауто-АТ направлена на активацию клиренса и утилизацию избытка таких продуктов и является саногенной [23]. Существенно реже наблюдается первичное, то есть не обусловленное нуждами организма, патогенное повышение продукции определенных ауто-АТ, которые выступают инструментами иммунометаболических нарушений разной степени выраженности, вплоть до аутодеструктивных реакций [23].

Таким образом, аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленной теми или иными аутоантителами, могут (чаще всего) отражать избыточное поступление соответствующих антигенов в межклеточные пространства, например, при патологической активации их продукции и/или избыточной гибели клеток, их продуцирующих. Имеются данные о том, что повышенный уровень ауто-АТ к антигенам тех или иных органов и систем может быть связан с наличием вирусного (внутриклеточного) инфекционного процесса. Так, избыток ауто-АТ к двуспиральной ДНК чаще всего бывает обусловлен активацией процессов апоптоза, вызванной активно реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [21]. Патологический подъем продукции ауто-АТ к белкам S100 могут вызывать многие варианты вирусов папилломы (по механизмам молекулярной мимикрии). По данным иммунологических исследований [21, 26], аутоиммунным процессам, сопровождающимся выраженной органной деструкцией, предшествуют десятилетиями протекающие инфекционно-воспалительные повреждения, часто вызываемые вирусами герпеса. В связи с этим возможно предположить, что повышенный уровень ауто-АТ к нервной ткани может быть связан с наличием латентной вирусной инфекции (латентный энцефалит), что выдвигалось как гипотеза еще с 20-х годов прошлого столетия и имеет ряд подтверждений на современном этапе развития научных исследований [34]. В части же случаев речь может идти о латентном генерализованном инфекционном процессе. Это предположение подкрепляется накопленными в последние десятилетия данными, свидетельствующими о вовлеченности вирусов (в частности, герпеса) в патогенез шизофрении [52, 59 и др.], что проявляется не только сопряженностью уровня сывороточных противовирусных антител с психопатологической симптоматикой [14, 15, 47], но и с дегенерацией мозговых структур [13, 53]. Дополнительный вклад в эти процессы

может вносить и другая патогенная микрофлора [19, 47], в частности, такой внутриклеточный паразит, как токсоплазма [57].

Как уже отмечалось, реже аномалии профилей сывороточной иммунореактивности отражают первичную аутоиммунную патологию, в которой ауто-АТ играют роль прямых факторов патогенеза. Являются ли выявленные нами (характерные для больных шизофренией) системные аномалии профилей иммунореактивности указанием на первичные аномалии экспрессии, к примеру, дофаминовых и серотониновых рецепторов и патологическую пролиферацию и апоптоз глиальных клеток? Или же выявленные иммунохимические изменения играют роль прямых факторов патогенеза? Хотя, как рассмотрено выше, больше данных за первое предположение, в рамках проведенного анализа без дополнительных углубленных исследований однозначно ответить на эти вопросы не представляется возможным. Однако уже на данном этапе накопления знаний, свидетельствующих о возможном выявлении у больных шизофренией признаков распространенного воспалительного процесса, коррелирующего с повреждением нервной ткани, встает необходимость проведения тщательного соматического обследования пациентов с последующей санацией выявленных очагов инфекции и коррекцией воспалительных проявлений. Сложный многоплановый процесс, предполагающий как системное воспаление с повреждением эндотелия сосудов, так и локальные

неврологические повреждения в центральной и периферической нервной системе, диктует необходимость комплексных терапевтических подходов. Последние, наряду с психотропными препаратами, должны включать и сосудистые препараты, метаболическую терапию, иммунокорректирующую терапию, оптимизацию функции желудочно-кишечного тракта (70% всех иммунных клеток сосредоточено в его слизистой оболочке.). Перспективным направлением должно быть признано использование пробиотиков, обладающих свойствами психотропных препаратов («психобиотики»). Развернутые динамические иммунохимические исследования, выполняемые в процессе лечения, должны быть обязательно включены в план ведения пациентов.

Сложным аспектом терапии может оказаться ее противoinфекционный компонент. В целом ряде исследований приводились обоснования вовлеченности в патогенез шизофрении различной патогенной флоры (кроме вирусов герпеса – вирусов гриппа, аденовирусов, ретровирусов, бактерий, токсоплазмы и др. [19, 37, 38, 40, 42, 48, 57]. То есть гипотетически речь может идти о латентном полиинфекционном процессе. В связи с этим, ввиду предполагаемой сложности микробиоты при шизофрении, актуальной является интенсификация исследований по разработке препаратов, оптимизирующих функцию рецепторов VDR, связанных с состоянием врожденного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биология человека. Ca^{2+} (кальциевые) каналы потенциал-управляемые (VOC, VGCC): введение. http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/000095c1.htm#0002c991.htm
2. Бурбаева Г.Ш., Аксенова М.В., Макаренко И.Т. и соавт. Снижение содержания креатинфосфокиназы ВВ в мозгу больных психическими заболеваниями // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1990. Т. 90, № 10. С. 49–52.
3. Войнов В.А. Эфферентная терапия нервных болезней: Пособие для врачей. СПб., 2013. 26 с.
4. Герасимова О.В., Щербакова Н.П., Орлова В.А., Савина Т.Д. Особенности патологии межпуллярного взаимодействия у больных с различными формами течения шизофрении // Асимметрия. 2012. Т. 6, № 2. С. 4–13.
5. Герасимова О.В., Орехов И.Н., Михайлова И.И. и соавт. Нейропсихологические синдромы, связанные с патологией мозжечка, при шизофрении // Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии. М., 2013. С. 183–184.
6. Грудень М.А., Полетаев А.Б. Возможная роль мозгоспецифических белков S100 в регуляции фосфорилирования/дефосфорилирования эндогенных субстратов нервной ткани // Биохимия. 1985. Т. 50, № 12. С. 1987–1989.
7. Зайчик А.Ш., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013. Вып. 1. С. 6–27.
8. Ключник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при невропсихических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997. 47 с.
9. Коломеец Н.С., Уранова Н.А. Современные представления о реактивности астроцитов при шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 5. С. 92–99.
10. Лакуста В., Литовченко А., Гыля А., Череш В. Морфофункциональное состояние мозжечка при заболеваниях, сопровождающихся когнитивно-аффективными расстройствами // Medicina Alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament. 2010. Vol. 15. P. 45–52.
11. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. М.: Высшая школа, 1990. 127 с.
12. Милосердов Е.А., Губский Л.В., Орлова В.А., Воскресенская Н.И., Ганишева Т.К., Кайдан Т.С. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников по данным морфометрического анализа МРТ-изображений мозга // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 1. С. 5–12.
13. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Березовская Т.П., Шавладзе Н.З., Малышева И.Н., Токарев А.С., Панина А.В. Клинико-иммунологические корреляции у больных неблагоприятно протекающей приступообразной шизофренией и их сопряженность с МРТ-признаками аномалий головного мозга // Психическое здоровье. 2014. № 10. С. 17–31.
14. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Малышева И.Н., Елисеева Н.А. Взаимосвязи клинической симптоматики и уровня сывороточных антител к герпесвирусам у больных разными формами шизофрении // Российский психиатрический журнал. 2014. № 3. С. 61–66.
15. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Малышева И.Н., Панина А.В., Токарев А.С. Корреляции между клиническими симптомами и уровнем сывороточных антител к вирусам группы герпеса при различных типах течения приступообразной шизофрении // Естественные и технические науки. 2013. № 3. С. 128–132.
16. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Шавладзе Н.З. и соавт. МРТ-признаки аномалий головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. Т. 13, № 1. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/michail_v13.htm
17. Немцова М.В., Милованова О.А. Молекулярно-генетические механизмы идиопатической эпилепсии. [http://www.med-gen.ru/docs/7\(109\)3-11.pdf](http://www.med-gen.ru/docs/7(109)3-11.pdf)
18. Нюхнин М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных ауто-АТ для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2007. 22 с.
19. Орлова В.А., Серикова Т.М., Чернищук Е.Н., Елисеева Н.А., Кононенко И.Н. К проблеме нейродегенерации при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 2. С. 67–79.
20. Орлова В.А., Щербакова Н.П., Корсакова Н.К., Савина Т.Д., Ермаков И.Л., Судаков С.А. Характеристики корково-подкорковых зон

- головного мозга как многомерные нейropsychологические факторы генетического риска шизофрении // Физиология человека. 2004. Т. 30. С. 20–26.
21. Полетаев А.Б. Иммунология и иммунопатология: М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 207 с.
 22. Полетаев А.Б. Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине): Методическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИЦ Иммунокулус, 2011. 64 с.
 23. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ, 2010. 220 с.
 24. Полетаев А.Б., Шерстнев В.В. Белки группы S100: обзор функциональных свойств // Успехи современной биологии. 1987. Т. 10, № 1. С. 124–132.
 25. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. 2014. № 5–6. С. 111–115.
 26. Симонова А.В., Лебедева И.С. Инновационные методы диагностики и лечения состояний вторичного иммунодефицита // Лечащий врач. 2012. № 4. С. 16–19.
 27. Синдром Итона-Ламберта. База знаний по биологии человека. <http://humbio.ru/humbio/pronc/0025207b.htm#002146f2.htm>
 28. Смирнова О.М. Нарушение секреции инсулина при сахарном диабете 2 типа. http://www.voed.ru/insulin_secr_dist.htm
 29. Уранова Н.А., Коломеец Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология миелиновых волокон при шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 9. С. 63–69.
 30. Хузина Г.Р., Богданов Э.И. Спорадические мозжечковые атаксии позднего возраста: классификация, критерии диагностики // Неврологический вестник. 2012. Т. XLIV, Вып. 3. С. 93–99.
 31. Щербакова И.В. Активность протеолитических ферментов плазмы крови и с-реактивный белок при шизофрении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000. 27 с.
 32. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE) // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 5059–5065.
 33. Avrameas S., Dighiero G., Lymberi P. et al. Studies on natural antibodies and autoantibodies // Ann. Immunol. (Paris). 1983. Vol. D 134, N 1. P. 103–113.
 34. Bechter K., Reiber H., Herzog S., Fuchs D., Tumani H., Maxeiner H. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44. P. 321–330.
 35. Bruton C.J., Crow T.J., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G.C., Roberts G.W. Schizophrenia and the brain: A prospective clinico-neuropathological study // Psychol. Med. 1990. N 20. P. 5–34.
 36. Bottner Ch., Bachmann S., Pantel J., Essig M., Amann M., Schad L.R., Magnotta V., Schröder J. Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia // Psychiatry Research: Neuroimaging. 2005. Vol. 140, N 3. P. 239–250.
 37. Greenberg D.A. Calcium channels and neuromuscular disease // Ann. Neurol. 1994. Vol. 35. P. 131–132.
 38. Hunter W. Chronic sepsis as a cause of mental disorder // J. Ment. Sci. 1927. Vol. 73. P. 549–563.
 39. Kolomeets N.S., Uranova N.A. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postmortem morphometric study // World Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 11. P. 282–292.
 40. Krause D., Matz J., Weidinger E., Wagner J., Wildenauer A., Obermeier M., Riedel M., Müller N. The association of infectious agents and schizophrenia // World J. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 11, N 5. P. 739–743.
 41. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L. et al. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals // J. Immunol. Methods. 1998. Vol. 216. P. 117–137.
 42. Leboyer M., Tamouza R., Charron D., Faucard R., Perron H. Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: A new avenue of research at the gene-environment interface // World J. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 14, N 2. P. 80–90.
 43. Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease // Physiol. Rev. 1999. Vol. 79, N 4. P. 1317–1372.
 44. Madi A., Bransburg-Zabary Sh., Kenett D.Y. et al. The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: A current overview. Chapter 15 // Naturally Occurring Antibodies (NAbs) / H.U.Lutz (Ed.). Landes Biosci. & Springer Sci.+Business Media Publ., 2012. P. 198–212.
 45. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Longitudinal analysis of MRI brain volumes in schizophrenia // Schizophr. Res. 1997. Vol. 24. P. 152–157.
 46. Meroni P.L., De Angeles V., Tedesco F. Future trends // Autoantibodies / Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni (Eds.). Amsterdam: Elsevier, 2007. P. 823–826.
 47. Mikhaylova I., Orlova V., Minutko V., Malisheva I., Gorodkov B., Eliseeva N. Parameters of nonspecific and specific immune resistance in episodic remittent paranoid schizophrenia compared with unfavorably current form of episodic paranoid schizophrenia // Int. J. BioMedicine. 2013. Vol. 3, N 4. P. 251–257.
 48. Murray P.M., Jones P., O'Callaghan E. et al. Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia // J. Psychiatr. Res. 1992. Vol. 26, N 4. P. 225–235.
 49. Poletaev A. The main principles of adaptive immune system function: Self-recognition, self-interaction, and self-maintenance // Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine / A.B.Poletaev (Ed.). Sharjah, Oak Park, Bussum, Bentham Science Publishers, 2013. P. 3–20.
 50. Poletaev A. Autoantibodies: Serum content or profiles? // Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine / A.B.Poletaev (Ed.). Sharjah, Oak Park, Bussum, Bentham Science Publishers, 2013. P. 199–207.
 51. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus) // Autoimmunity Review. 2003. Vol. 2, N 5. P. 264–271.
 52. Rimón R.H., Ahokas A., Palo J. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. 1986. Vol. 73. P. 642–644.
 53. Prasad K.M., Eack S.M., Goradia D., Pancholi K.M., Keshavan M.S., Yolken R.H., Nimgaonkar V.L. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168, N 8. P. 822–830.
 54. Sheng J.G., Mrak R.E., Griffin W.S.T. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α +microglia and S100 β + astrocytes with neurofibrillary tangle stage // J. Neuropath. Exp. Neurol. 1997. Vol. 56. P. 285–290.
 55. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G. et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis // JAMA Psychiatry. 2013. N 3 (70). P. 271–278.
 56. Tauber A.I. Reconceiving autoimmunity: An overview // J. Theor. Biol. 2014. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.05.029
 57. Torrey E.F., Robert H., Yolken R.H. Toxoplasma gondii and schizophrenia // Emerging Infectious Diseases. 2003. N 9 (11). P. 1375–1380.
 58. Yelmo-Cruz S., Morera-Fumero A.L., Abreu-González P. S100B and schizophrenia // Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2013. Vol. 67. P. 67–75.
 59. Yolken R.H., Torrey E.F., Lieberman J.A. et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample // Schizophr. Res. 2011. Vol. 128, N 1–3. P. 61–65.
 60. Uranova N., Zimina I., Vikhreva O. et al. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia // World J. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 11, N 3. P. 567–578.
 61. Vaz N.M., Pordeus V. Visiting immunology // Arq. Bras. Cardiol. 2005. Vol. 85, N 5. P. 350–362.

АНОМАЛИИ УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

В.А. Орлова, И.И. Михайлова, В.Л. Минутко, А.В. Симонова

Методы современной иммунохимии позволяют существенно уточнить состояние структур нервной ткани и происхождение их аномалий, что обуславливает необходимость их использования в исследованиях шизофрении.

С целью выявления специфических иммунных изменений, отражающих состояние микроструктур нервной ткани при шизофрении, было

обследовано 70 больных параноидной шизофренией (F20.01–F20.03 по МКБ-10) в состоянии обострения и 100 психически здоровых лиц контрольной группы. Для определения уровней сывороточного содержания нейротропных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG использовался метод «ЭЛИ-Н-Тест» (МИЦ «Иммунокулус», Москва), на основе твердофазного ИФА.

У большинства больных (91,4%), в отличие от лиц контрольной группы (3%), отмечались отклонения уровня нейротропных ауто-АТ как в сторону повышения, так и снижения. Тенденция к повышению уровня АТ значительно преобладала над снижением (77% повышенных и 23% сниженных показателей на общее число измененных показателей в выборке). Наиболее часто выявлялось повышение содержания ауто-АТ к глияльному фибриллярному кислому белку (GFAP), основному белку миелина (MBP) и специфическому белку аксонов NF-200 (у 37,2%, 37,1% и 34,3% лиц соответственно), что может отражать нейродегенерацию, сопровождающуюся демиелинизацией и патологическими процессами в астроцитарной глии. Отклонения в уровнях ауто-АТ к GABA и н-ацетилхолиновым рецепторам (у 27% и 24,3% больных соответственно) указывали на изменения в соответствующих нейронных системах. Аномалии уровней ауто-АТ к вольтажзависимому кальциевому каналу (VGCC) (25,7%) предполагали

нарушения водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов, нарушения функции нервно-мышечных контактов и нейрон-нейронных взаимодействий. Отклонения параметров ауто-АТ к двуспиральной ДНК (22,9% случаев) и β -2-гликопротеину (22,9% случаев) демонстрировали сопряженность выявленных нарушений в нервной системе с неспецифической иммунной активацией, связанной с системными воспалительными процессами. Достоверные корреляции изученных иммунохимических характеристик варьировали от слабых до умеренных (r от 0,24 до 0,49, $p \leq 0,05$).

Обсуждается вероятность детерминации установленных нарушений хронической инфекцией.

Ключевые слова: шизофрения, ауто-антитела, ЭЛИ-Н-Тест, глияльный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (MBP), специфический белок аксонов NF-200, вольтажзависимый кальциевый канал (VGCC), бета-2-гликопротеин, двуспиральная ДНК.

ABNORMAL LEVELS OF SERUM AUTOANTIBODIES TO NEURONAL ANTIGENS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS: MULTIPARAMETER IMMUNOLOGIC EVALUATION

V.A. Orlova, I.I. Mikhailova, V.L. Minutko, A.V. Simonova

Modern immunochemical techniques contribute significantly to studying the structure of brain matter and the origin of abnormalities, so they may be essential for investigation of schizophrenia.

In order to study specific immune changes that reflect the condition of microstructures of brain matter in schizophrenia, the authors investigated 70 patients with paranoid schizophrenia (F20.01 according to ICD-10) in relapse and 100 mentally healthy controls. The levels of IgG neurotropic autoantibodies (auto-Ab) in blood serum were measured by means of the ELI-N-Test developed by the Moscow Research Centre 'Immunkulus' on the basis of ELISA.

Majority of patients (91.4%) showed abnormal levels of neurotropic auto-Ab, both increased and decreased, compared to controls (3%). A tendency to increased levels of antibodies significantly prevailed over decreased levels (77% to 23%) in participants with Ab abnormalities. Most common findings were increased auto-Ab levels to the glial fibrillary acidic protein (GFAP), the myelin basic protein (MBP) and the NF-200 specific axon protein (in 37.2%, 37.1% and 34.3%, respectively) that could reflect neural degeneration accompanied by demyelination and pathological

developments in astrocyte glia. Abnormal auto-Ab levels to GABA and n-acetylcholine receptors (27% and 24.3% of patients, respectively) suggest changes in respective neural systems. Abnormal auto-Ab levels to voltage-gated calcium channel (VGCC) (25.7%) suggest impaired water electrolyte balance as well as neural energy metabolism, dysfunction of nervous and muscular contact and neural interactions. Deviations in auto-Ab parameters to double-helix DNA (22.9% of cases) and β -2-glycoprotein (22.9% of cases) point to links between the found changes in the nervous system and non-specific immune activation associated with systemic inflammation. Significant correlations for the studied immunochemical characteristics varied from weak to moderate (r from 0.24 to 0.49, $p \leq 0.05$).

The authors discuss the possible role of chronic infection in the origin of the abnormalities found.

Key words: schizophrenia, auto-antibodies, ELI-N-Test, glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin basic protein (MBP), NF-200 specific axon protein, voltage-gated calcium channel (VGCC), β -2-glycoprotein, double-helix DNA.

Орлова Вера Александровна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vorlova@yandex.ru

Михайлова Ирина Иосифовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: IIM@bk.ru

Минутко Виталий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники «Психическое здоровье»; e-mail: postclinic@gmail.com

Симонова Альбина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, директор по науке многопрофильного медицинского холдинга «Клиника современной медицины» («СМ-клиника»), эксперт по биотехнологиям Минобрнауки РФ; e-mail: 1086@smpost.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОРТИОКСЕТИНА В ОТНОШЕНИИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ¹

А.Р. Махаблешваркар, Дж. Заджека, В. Джекобсон, Й. Чен, Р.С.Е. Киф

США

Во введении авторы указывают, что болезненность при большом депрессивном расстройстве в течение жизни составляет 16,2%, в течение 12 месяцев – 6,6% [51]. Заболевание занимает ведущее место среди болезней, приводящих к инвалидности (World Health Organization) [56]. Отмечается, что кроме собственно аффективной симптоматики, депрессивные расстройства характеризуются когнитивными нарушениями, в частности, нарушением исполнительской функции, рабочей памяти, зрительно-пространственной памяти, непосредственного и отсроченного свободного воспроизведения, скорости психомоторных реакций и вербального научения [8, 16, 18, 22, 23, 30, 38, 39, 45, 47, 57]. Например, в одном из исследований [9] пациенты с депрессией демонстрировали результаты примерно на ½ стандартного отклонения хуже по сравнению со здоровым контролем по тестам вербального научения и памяти. Однако в ряде других исследований выявлены лишь минимальные отличия в нейропсихологических тестах между пациентами с большим депрессивным расстройством и контрольной группой здоровых добровольцев [10, 15, 27].

Вортиоксетин – антидепрессант, одобренный для лечения взрослых больных с большим депрессивным расстройством. Он действует в рамках двух фармакологических моделей: как ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) и путем непосредственной активности на 5-НТ рецепторах. *In vitro* вортиоксетин демонстрирует антагонизм к 5-НТ₃, 5-НТ₇, и 5-НТ_{1D} рецепторам, являясь агонистом 5-НТ_{1A} рецепторов и частичным агонистом 5-НТ_{1B} рецепторов, а также ингибитором 5-НТ транспортера [55]. *In vivo* в исследованиях на крысах вортиоксетин модулирует серотонинергическую, норадренергическую,

дофаминергическую, холинергическую, гистаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию, влияя на уровень нейротрансмиттеров, вовлеченных в нейрокогнитивные процессы [6, 28, 29, 33, 35, 54]. Выводы из недавних преклинических работ, направленных на изучение когнитивных бихевиоральных моделей, указывают на положительный эффект вортиоксетина на когницию [35, 43].

Результаты исследования пациентов с большим депрессивным расстройством старше 65 лет продемонстрировали преимущество вортиоксетина по сравнению с плацебо по влиянию на скорость обработки информации, вербальное научение и память [19]. Положительные результаты также получены в исследованиях на пациентах среднего возраста [26]. Проведенный в дальнейшем анализ подтверждает гипотезу о возможностях вортиоксетина улучшать когнитивное функционирование у пациентов с большим депрессивным расстройством [21].

При проведении данного исследования авторы поставили цель определить эффективность вортиоксетина по сравнению с плацебо в отношении когнитивного функционирования больных с большим депрессивным расстройством (внимание, исполнительское функционирование и скорость психомоторных реакций). Кроме того, изучались влияние препарата на депрессивную симптоматику и функциональные возможности.

В исследование включались пациенты с большим депрессивным расстройством (DSM-IV-TR), сообщавшие о субъективном ощущении у них когнитивных нарушений (трудности концентрации, замедленное мышление, затруднения усвоения нового материала и запоминания), рандомизированные в группы, получавшие 10/20 мг вортиоксетина 1 раз в день или плацебо (в соотношении 1 : 1 : 1) в течение 8 недель (двойное слепое исследование). В качестве активного контроля использовался дулоксетин, назначаемый в дозе 60 мг в день однократно. За период с апреля 2012 г. по февраль 2014 г. было

¹Расширенный реферат статьи Mahableshwarkar A.R, Zajacka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S.E. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder // Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 40, N 8. P. 2025-2037.

включено 602 пациента в возрасте 18–65 лет из 80 стационарных и амбулаторных учреждений в США и Европе. Диагноз большого депрессивного эпизода верифицировался с использованием Международного нейропсихиатрического интервью Mini (the Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI) и путем клинической оценки состояния. Тяжесть расстройств должна была составлять не менее 26 баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), а длительность текущего депрессивного эпизода не менее 3 месяцев. Исключались больные с анамнезом неэффективности терапии дулоксетином. Для определения выраженности когнитивных нарушений все больные были обследованы с помощью теста замены цифровых символов / кодирования (the Digit Symbol Substitution Test – DSST) – оценивалось количество верных элементов.

Препарат назначался один раз в день, в утренние часы вне зависимости от приема пищи. Доза вортиоксетина могла быть увеличена до 20 мг в день после 7 дней терапии. В течение последующих 7 недель доза вортиоксетина оставалась гибкой: 10 либо 20 мг в день в зависимости от клинического суждения исследователя.

Кроме оценки по диагностическому интервью, оценивался медицинский и психиатрический анамнез, осуществлялось соматическое обследование, ЭКГ, лабораторные анализы. Оценка суицидальности проводилась с использованием Колумбийской шкалы суицидального риска (the Columbia Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS).

Эффективность терапии определялась при помощи батареи когнитивных тестов, оценивающих различные сферы когнитивного функционирования: тест замены цифровых символов (интегративное когнитивное функционирование, включая исполнительскую функцию, скорость обработки информации, внимание, пространственное восприятие и воспроизведение зрительных образов), тест слежения «А» (Trail Making Test A) – скорость обработки информации и «В» (Trail Making Test B) – исполнительская функция; тест Струпа (Stroop Test) – исполнительская функция; гротонский тест на прохождение лабиринта (Groton Maze Learning Test) – зрительное научение и память; задача на обнаружение (Detection Task) – скорость моторных реакций; задача на идентификацию (Identification Task) – внимание; задача на запоминание предшествующей карты (One-Back Task) – внимание, рабочая память. Для субъективной оценки когнитивной функции использовались опросник воспринимаемого дефицита (Perceived Deficits Questionnaire – PDQ), заполняемый как самоотчет, и опросник по когнитивному и физическому функционированию (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire – CPFQ). Оценка депрессивной симптоматики осуществлялась с помощью шкалы Монтгомери-Асберг и шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI). При-

менялись также методика оценки навыков на основе выполнения практических заданий, Университет Калифорнии, Сан Диего (University of California, San Diego performance-based skills assessment – UPSA) и опросник для оценки ограничений в трудовой области (Working Limitation Questionnaire – WLQ).

Из 602 включенных в исследование пациентов 198 человек были рандомизированы в группу вортиоксетина, 210 получали дулоксетин и 194 – плацебо. Завершили исследование 168, 176 и 164 человека соответственно (группы не отличались друг от друга по этому показателю). Пациенты выделенных групп не обнаруживали статистически значимых различий по социально-демографическим и клиническим характеристикам, включая тяжесть расстройств, длительность текущего эпизода и число предшествующих депрессивных эпизодов. Средняя суточная доза вортиоксетина за период исследования составила 16,0 мг, доза дулоксетина была фиксирована на 60 мг в сутки.

На основе ковариационного анализа (ANCOVA), к 8 неделе лечения изменение от исходного уровня по тесту замены цифровых символов для вортиоксетина составило $4,60 \pm 0,53$, для дулоксетина – $4,06 \pm 0,51$ и для плацебо – $2,85 \pm 0,54$. Различия с плацебо для вортиоксетина было статистически значимым со стандартизированной величиной эффекта 0,254. Различия дулоксетина и плацебо не достигали статистической значимости (стандартизированная величина эффекта 0,176). Различия в показателях между вортиоксетином и дулоксетином не достигали статистической значимости (8 неделя терапии).

Как вортиоксетин, так и дулоксетин обнаруживали статистически значимое улучшение по опроснику воспринимаемого улучшения (внимание / концентрация и планирование / организация). У пациентов обеих групп после 8 недель терапии отмечалось статистически значимое улучшение по шкале общего клинического впечатления – тяжесть.

Общее время выполнения теста слежения «В» у больных группы вортиоксетина (в отличие от получавших дулоксетин) статистически значимо улучшилось по сравнению с плацебо. Другие оцениваемые когнитивные функции не обнаруживали статистически значимых положительных сдвигов при финальной их оценке в конце терапии препаратом. Также не было выявлено существенных изменений по сравнению с плацебо в группе дулоксетина.

Пациенты, получавшие вортиоксетин, обнаруживали значительное по сравнению с плацебо улучшение по методике оценки навыков на основе выполнения практических заданий, чего не отмечалось в группе дулоксетина. Статистически значимые различия между двумя препаратами (в пользу вортиоксетина) обнаруживались и при их прямом сравнении.

По опроснику когнитивного и физического функционирования вортиоксетин не обнаруживал значимых отличий от плацебо, но выявлял существенные

изменения в самооценке пациентов, обнаруживающих более, чем минимальную дисфункцию. Дулоксетин обнаруживал по данному опроснику значительные отличия от плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

Ни вортиоксетин, ни дулоксетин не выявили улучшений по сравнению с плацебо по опроснику для оценки ограничений в трудовой области, определяемых как процент потери продуктивности на 8 неделе терапии. Вортиоксетин существенно превосходил плацебо по снижению оценки контроля времени.

Оба препарата оказывали существенное влияние на депрессивную симптоматику, статистически значимо превосходящее эффект плацебо.

Пат-анализ¹ показал, что 75,7% эффекта улучшения когнитивного функционирования у больных, получавших вортиоксетин, прямо связано с независимым лечебным действием препарата и не опосредовано улучшением настроения и купированием депрессивной симптоматики. Прямой и косвенный эффект на когнитивную функцию дулоксетина составлял 48,7% и 51,3% соответственно.

У сопоставимого количества пациентов, получавших вортиоксетин (59,7%) и дулоксетин (57,5%), выявлялся хотя бы один побочный эффект терапии (в группе плацебо – 44,5%). Большинство побочных эффектов во всех группах были легкими или умеренными (только 7 из 235 случаев (3,0%) были признаны тяжелыми при приеме вортиоксетина). Уровень отмены препарата вследствие наличия побочных эффектов в группе вортиоксетина был низким (3,6%) и сопоставимым с наблюдаемым в группе плацебо (3,7%). Наиболее часто наблюдались тошнота (вортиоксетин – 20,4%; плацебо – 4,2%; дулоксетин – 20,8%), головная боль (10,2%; 8,4% и 11,6% соответственно) и диарея (5,6; 2,6 и 2,9% соответственно).

В обсуждении авторы подчеркивают, что многие больные с большим депрессивным расстройством имеют когнитивные нарушения, что сказывается на терапевтических результатах [8, 16, 22, 30, 39, 50]. В исследовании впервые диагностированных депрессивных больных когнитивные нарушения имели 63,3% пациентов по сравнению с 3,3% в группе здорового контроля (наиболее часто выявлялись расстройства внимания и памяти) [2]. Больные с депрессией обнаруживали снижение показателей вербального научения и памяти – примерно на ½ стандартного отклонения по сравнению со здоровыми обследуемыми [9].

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что вортиоксетин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством,

у которых в структуре расстройств имеет место субъективно отмечаемая когнитивная дисфункция. Применение вортиоксетина позволило достичь значительного улучшения по сравнению с плацебо по тесту замены цифровых символов, оценивающему различные когнитивные функции, включая скорость обработки информации и исполнительскую функцию, что, как показано, коррелирует с функциональными исходами у больных с депрессией [37], шизофренией [12] и биполярным расстройством [38]. Данная положительная динамика при оценке когнитивных тестов отражалась и на клиническом состоянии больных в виде улучшения концентрации внимания, памяти и возможности мыслить более четко.

Улучшение также обнаруживалось при анализе результатов выполнения теста слежения и опроснику воспринимаемого дефицита. Как и в предыдущих исследованиях, вортиоксетин способствовал купированию депрессивной симптоматики. При этом было показано прямое влияние препарата на когницию, улучшение которой нельзя было объяснить только неспецифической динамикой в результате купирования депрессии.

Результаты обследования с использованием методики оценки навыков на основе выполнения практических заданий (UPSA) также продемонстрировали преимущества вортиоксетина по сравнению с плацебо. Таким образом, доказана эффективность препарата как в отношении клинических проявлений большого депрессивного расстройства, так и когнитивного функционирования и функциональных возможностей больных. Согласно опроснику для оценки ограничений в трудовой области, вортиоксетин существенно превосходил плацебо по снижению оценки контроля времени, хотя авторы отмечают, что данные результаты необходимо оценивать с определенной осторожностью ввиду того, что они получены только у работающих пациентов (41,4%).

Дулоксетин был включен в исследование как препарат активного контроля. Хотя он эффективно купировал депрессивную симптоматику (улучшение по шкале депрессии Монтгомери-Асберг и общего клинического впечатления), не было выявлено существенных различий по результатам теста замены цифровых символов и методики оценки навыков на основе выполнения практических заданий, а также других когнитивных тестов. Отличия от плацебо были получены по опросникам воспринимаемого дефицита, а также когнитивного и физического функционирования, однако согласно проведенному пат-анализу, влияние на когнитивную функцию скорее было связано с улучшением депрессивной симптоматики, а не с прямым воздействием на когницию. Однако авторы воздерживаются от однозначных выводов в отношении преимуществ вортиоксетина по сравнению с дулоксетином по их прокогнитивному эффекту, основываясь только на представленных результатах, указывая на необходимость увели-

¹ Пат-анализ – статистический метод количественного анализа причинных связей, основанный на использовании линейных функциональных отношений между переменными (ред).

чения доказательной базы путем проведения дополнительных исследований или привлечения к комплексному анализу данных и других исследовательских работ, касающихся изучаемого вопроса.

Тем не менее, авторы делают вывод, что результаты представленного исследования подтверждают клинические преимущества вортиоксетина у больных с большим депрессивным расстройством и субъективно переживаемыми когнитивными нарушениями, дополняя данные ряда других публикаций. Так, в исследовании большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства было выявлено, что вортиоксетин способствовал улучшению показателей пунктов шкалы Монтгомери-Асберг и шкалы тревоги Гамильтона, связанных с когнитивией (трудности концентрации внимания, память), превосходя по этим показателям плацебо [20]. В другой работе, в которой в исследовательскую батарею были включены тесты на вербальное научение, исполнительскую функцию, скорость обработки информации и зрительно-пространственное внимание, назначение вортиоксетина в дозе 5 мг в день позволяло улучшить когнитивную функцию у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством по всем указанным позициям, в то время как дулоксетин, используемый как препарат активного контроля, оказывал положительное влияние только на результаты, полученные при выполнении теста Рея на слу-

хоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT) [19].

Результаты недавно опубликованного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали положительное влияние вортиоксетина на когнитивную функцию пациентов с депрессией среднего возраста. При этом пат-анализ продемонстрировал, что 2/3 этого влияния связано с прямым действием препарата, а не с послаблением депрессивной симптоматики [26]. Авторы подчеркивают, что преклинические и клинические данные подтверждают, что указанная особенность является уникальным свойством вортиоксетина.

Величина когнитивных нарушений у больных с большим депрессивным расстройством составляет ~ 0,2–0,7 стандартного отклонения ниже показателей, наблюдаемых у здоровых [39, 52]. Подобная выраженность нарушений сопоставима с наблюдаемой при 24-часовой депривации сна или при уровне алкоголя в крови, достаточным для признания лица пьяным в юридическом отношении (при вождении автотранспорта и т.п.) [14]. В данном и двух предшествующих исследованиях вортиоксетин существенно улучшал когнитивную функцию с величиной эффекта от 0,25 до 0,48. По мнению авторов, такая степень улучшения имеет очевидное клиническое значение, в том числе в отношении повседневного функционирования больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adler D.A., McLaughlin T.J., Rogers W.H., Chang H., Lapitsky L., Lerner D. Job performance deficits due to depression // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1569–1576.
2. Afridi M.I., Hina M., Qureshi I.S., Hussain M. Cognitive disturbance comparison among drug-naïve depressed cases and healthy controls // *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2011. Vol. 21. P. 351–355.
3. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer Dement*. 2012. Vol. 8. P. 131–168.
4. Arnold L.M., Palmer R.H., Gendreau R.M., Chen W. Relationships among pain, depressed mood, and global status in fibromyalgia patients: post hoc analyses of a randomized, placebo-controlled trial of milnacipran // *Psychosomatics*. 2012. Vol. 53. P. 371–379.
5. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2008. Vol. 22. P. 209–221.
6. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M., Smith G., Frederiksen K., Jensen K.G. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenyl)sulfanyl]phenyl] piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Med. Chem*. 2011. Vol. 54. P. 3206–3221.
7. Baudouin A., Clarys D., Vanneste S., Isingrini M. Executive functioning and processing speed in age-related differences in memory: contribution of a coding task // *Brain Cogn*. 2009. Vol. 71. P. 240–245.
8. Bora E., Harrison B.J., Yucel M., Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis // *Psychol. Med*. 2013. Vol. 43. P. 2017–2026.
9. Burt D.B., Zembar M.J., Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity // *Psychol. Bull*. 1995. Vol. 117. P. 285–305.
10. Castaneda A.E., Suvisaari J., Marttunen M., Perala J., Saarni S.I., Aalto-Setälä T. et al. Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity // *J. Affect. Disord*. 2008. Vol. 110. P. 36–45.
11. Clarke P.J., Ailshire J.A., House J.S., Morenoff J.D., King K., Melendez R. et al. Cognitive function in the community setting: the neighbourhood as a source of 'cognitive reserve'? // *J. Epidemiol. Community Health*. 2012. Vol. 66. P. 730–736.
12. Dickinson D., Ramsey M.E., Gold J.M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. Vol. 64. P. 532–542.
13. Ditlevsen S., Christensen U., Lynch J., Damsgaard M.T., Keiding N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16. P. 114–120.
14. Goel N., Rao H., Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation // *Semin. Neurol*. 2009. Vol. 29. P. 320–339.
15. Grant M.M., Thase M.E., Sweeney J.A. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 35–43.
16. Gualtieri C.T., Morgan D.W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. P. 1122–1130.
17. Heaton R.K., Temkin N., Dikmen S., Avitable N., Taylor M.J., Marcotte T.D. et al. Detecting change: a comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples // *Arch. Clin. Neuropsychol*. 2001. Vol. 16. P. 75–91.
18. Hill S.K., Keshavan M.S., Thase M.E., Sweeney J.A. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 996–1003.
19. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2012. Vol. 27. P. 215–223.
20. Keefe R., Kraemer H., Epstein R., Frank E., Haynes G., Laughren T. et al. Defining a clinically meaningful effect for the design and interpretation of randomized controlled trials // *Innov. Clin. Neurosci*. 2013. Vol. 10. P. 4S–19S.
21. Keefe R.S.E., Mahableshwarkar A.R., Olsen C.K. Clinical evidence for improvement in cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder (MDD) after treatment with vortioxetine (Abstract P.2.f.013) // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013. Vol. 23. P. S402–S403.
22. Lee R.S., Hermens D.F., Porter M.A., Redoblado-Hodge M.A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder // *J. Affect. Disord*. 2012. Vol. 140. P. 113–124.
23. Mahurin R.K., Velligan D.I., Hazleton B., Mark Davis J., Eckert S., Miller A.L. Trail making test errors and executive function in

- schizophrenia and depression // Clin. Neuropsychol. 2006. Vol. 20. P. 271–288.
24. Marangell L.B., Clauw D.J., Choy E., Wang F., Shoemaker S., Bradley L. et al. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine // Pain. 2011. Vol. 152. P. 31–37.
 25. McGough J.J., Faraone S.V. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values // Psychiatry (Edmont). 2009. Vol. 6. P. 21–29.
 26. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 17. P. 1557–1567.
 27. Miller L.S., Faustman W.O., Moses J.A. Jr., Csernansky J.G. Evaluating cognitive impairment in depression with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: severity correlates and comparisons with nonpsychiatric controls // Psychiatry Res. 1991. Vol. 37. P. 219–227.
 28. Mork A., Montezinho L.P., Miller S., Trippodi-Murphy C., Plath N., Li Y. et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats // Pharmacol. Biochem. Behav. 2013. Vol. 105. P. 41–50.
 29. Mork A., Pehrson A., Brennum L.T., Moller N.S., Zhong H., Lassen A.B. et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 340. P. 666–675.
 30. Murrough J.W., Iacoviello B., Neumeister A., Charney D.S., Iosifescu D.V. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies // Neurobiol. Learn. Mem. 2011. Vol. 96. P. 553–563.
 31. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia // Schizophr. Res. 2004. Vol. 72. P. 29–39.
 32. Parkin A.J., Java R.I. Determinants of age-related memory loss // Models of Cognitive Aging / T.J. Perfect, E.A. Maylor (Eds.). New York, NY: Oxford University Press, 2000. P. 188–203.
 33. Pehrson A.L., Cremers T., Betry C., van der Hart M.G., Jorgensen L., Madsen M. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – A rat microdialysis and electrophysiology study // Eur. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 23. P. 133–145.
 34. Pehrson A.L., Leiser S.C., Gulinello M., Dale E., Li Y., Waller J.A. et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder – a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine // Eur. J. Pharmacol. 2014. (e-pub ahead of print August 2014; doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.044).
 35. Pehrson A.L., Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction // CNS Spectr. 2014. Vol. 19. P. 121–133.
 36. Piccinin A.M., Rabbitt P.M. Contribution of cognitive abilities to performance and improvement on a substitution coding task // Psychol. Aging. 1999. Vol. 14. P. 539–551.
 37. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., Sheikh J., Xu J., Dinkel J.J. et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164. P. 900–909.
 38. Robinson L.J., Thompson J.M., Gallagher P., Goswami U., Young A.H., Ferrier I.N. et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder // J. Affect. Disord. 2006. Vol. 93. P. 105–115.
 39. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // Psychol. Med. 2014. Vol. 44. P. 2029–2040.
 40. Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. Vol. 75. P. 677–685.
 41. Rosano C., Newman A.B., Katz R., Hirsch C.H., Kuller L.H. Association between lower digit symbol substitution test score and slower gait and greater risk of mortality and of developing incident disability in well-functioning older adults // J. Am. Geriatr. Soc. 2008. Vol. 56. P. 1618–1625.
 42. Salthouse T.A. What do adult age differences in the Digit Symbol Substitution Test reflect? // J. Gerontol. 1992. Vol. 47. P. P121–P128.
 43. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data // Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 145. P. 43–57.
 44. Satz P., Cole M.A., Hardy D.J., Rassovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2011. Vol. 33. P. 121–130.
 45. Smith D.J., Muir W.J., Blackwood D.H. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder // Bipolar Disord. 2006. Vol. 8. P. 40–46.
 46. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2002. Vol. 8. P. 448–460.
 47. Stordal K.I., Lundervold A.J., Egeland J., Mykletun A., Asbjornsen A., Landro N.I. et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression // Nord J. Psychiatry. 2004. Vol. 58. P. 41–47.
 48. Streiner D.L. Finding our way: an introduction to path analysis // Can. J. Psychiatry. 2005. Vol. 50. P. 115–122.
 49. Tan B.L. Profile of cognitive problems in schizophrenia and implications for vocational functioning // Aust. Occup. Ther. J. 2009. Vol. 6. P. 220–228.
 50. Trivedi M.H., Greer T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment // J. Affect. Disord. 2014. Vol. 152–154. P. 19–27.
 51. Trivedi M.H., Lin E.H., Katon W.J. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression // CNS Spectr. 2007. Vol. 12. P. 1–27.
 52. Tuulio-Henriksson A., Perala J., Saarni S.I., Isometsa E., Koskinen S., Lonnqvist J. et al. Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: a general population study // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 2011. Vol. 261. P. 447–456.
 53. Uher R., Payne J.L., Pavlova B., Perlis R.H. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV // Depress. Anxiety. 2014. Vol. 31. P. 459–471.
 54. Wallace A., Pehrson A.L., Sánchez C., Morilak D.A. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 17. P. 1695–1706.
 55. Westrich L., Pehrson A., Zhong H., Nielsen S.M., Frederiksen K., Stensbol T.B. et al. In vitro and in vivo effects for the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2012. Vol. 16. P. 47.
 56. World Health Organization (WHO). 2009. Depression. http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/.
 57. Zakzanis K.K., Leach L., Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder // Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 1998. Vol. 11. P. 111–119.
 58. Zihl J., Fink T., Pargent F., Ziegler M., Buhner M. Cognitive reserve in young and old healthy subjects: differences and similarities in a testing-the-limits paradigm with DSST // PLoS One. 2014. Vol. 9. P. e84590.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОРТИОКСЕТИНА В ОТНОШЕНИИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

А.Р. Махаблешваркар, Дж. Заджека, В. Джекобсон, Й. Чен, Р.С.Е. Киф

В данном мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, с активным препаратом сравнения (дулоксетин 60 мг) в параллельных группах исследовании оценивалась краткосрочная эффективность и безопасность вортиоксетина (10–20 мг) в воздействии на когнитивную функцию у взрослых (в возрасте 18–65 лет) пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства, которые сами предъявляли жалобы на когнитивную дисфункцию. Эффективность оценивалась с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) для определения изменений на 8-й неделе лечения по сравнению с базовыми показателями в выполнении теста замены цифровых символов (DSST). Использовались опросник воспринима-

емого дефицита (PDQ), заполняемый как самоотчет, и шкала общего клинического впечатления (CGI). Дополнительные показатели включали методику оценки навыков на основе выполнения практических заданий для измерения функциональных возможностей (UPSA), шкалу депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) для оценки эффективности в отношении депрессии и множественный регрессионный анализ (пат-анализ) для вычисления прямого vs непрямого воздействия вортиоксетина на когнитивную функцию. Безопасность и переносимость препарата исследовались на каждом визите. Вортиоксетин статистически значимо превосходил плацебо по DSST ($P<0,05$), PDQ ($P<0,01$), CGI-I ($P<0,001$), MADRS ($P<0,05$) и UPSA ($P<0,001$). Пат-анализ пока-

зал, что положительное воздействие вортиоксетина на когницию было преимущественно прямым эффектом лечения в большей степени, чем следствием уменьшения депрессивной симптоматики. Дулоксетин значительно не отличался от плацебо по DSST и UPSA, но превосходил его по PDQ, CGI-I и MADRS. Частыми побочными эффектами вортиоксетина (частота $\geq 5\%$) были тошнота, головная боль и диарея. В данном

исследовании взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством и жалобами на когнитивную дисфункцию вортиоксетин значительно улучшал когнитивную функцию, депрессивные симптомы и функционирование и в целом обладал хорошей переносимостью.

Ключевые слова: депрессия, когнитивная функция, вортиоксетин, дулоксетин.

VORTIOXETINE EFFICACY ON COGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

A.R. Mahableshwarkar, J. Zajecka, W. Jacobson, Y. Chen, R.S.E. Keefe

This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active-referenced (duloxetine 60 mg), parallel-group study evaluated the short-term efficacy and safety of vortioxetine (10–20 mg) on cognitive function in adults (aged 18–65 years) diagnosed with major depressive disorder (MDD) who self-reported cognitive dysfunction. Efficacy was evaluated using ANCOVA for the change from baseline to week 8 in the digit symbol substitution test (DSST). The patient-reported perceived deficits questionnaire (PDQ) and clinical global impression (CGI) were analyzed. Additional predefined end points included the objective performance-based University of San Diego performance-based skills assessment (UPSA) (ANCOVA) to measure functionality, MADRS (MMRM) to assess efficacy in depression, and a prespecified multiple regression analysis (path analysis) to calculate direct vs indirect effects of vortioxetine on cognitive

function. Safety and tolerability were assessed at all visits. Vortioxetine was statistically superior to placebo on the DSST ($P<0.05$), PDQ ($P<0.01$), CGI-I ($P<0.001$), MADRS ($P<0.05$), and UPSA ($P<0.001$). Path analysis indicated that vortioxetine's cognitive benefit was primarily a direct treatment effect rather than due to alleviation of depressive symptoms. Duloxetine was not significantly different from placebo on the DSST or UPSA, but was superior to placebo on the PDQ, CGI-I, and MADRS. Common adverse events (incidence $\geq 5\%$) for vortioxetine were nausea, headache, and diarrhea. In this study of MDD adults who self-reported cognitive dysfunction, vortioxetine significantly improved cognitive function, depression, and functionality and was generally well tolerated.

Key words: depression, cognitive function, vortioxetine, duloxetine.

Автор для переписки:

Keefe RSE, Department of Psychiatry and Behavioral Science, Duke University Medical Center, Box 3270 Medical Center, Durham, NC 27710, USA, Tel: +1 919 684 4306, Fax: +1 919 684 2632, E-mail: Richard.keefe@duke.edu

УДК 614.254.7

МЕДИКО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ОТДЕЛЕНИЕ В СИСТЕМЕ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

А.В. Палин¹, А.В. Нарышкин¹, О.О. Папсуев²

¹ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им П.Б. Ганнушкина»

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

Психиатрическая реабилитация сегодня – это быстро меняющаяся и активно развивающаяся область [1, 10]. Психосоциальная реабилитация – это восстановление или формирование утраченных или нарушенных в результате болезни когнитивных, мотивационных, эмоциональных ресурсов личности – навыков, знаний, умений взаимодействовать, решать проблемы, использовать стратегии совладания у психически больных с изъятиями социальной адаптации, обеспечивающих их интеграцию в общество [1]. Вопрос о соотношении реабилитации с организационной структурой психиатрической службы в настоящее время приобретает особую важность.

С 16 апреля 2012 года в ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина» была проведена реорганизация, одним из результатов которой было присоединение к больнице четырех психоневрологических диспансеров (№3, №4, №5, №17). К больнице были также прикреплены пациенты двух административных округов г.Москвы (Северного и Северо-Западного), а также города Зеленограда. Все это расширило сферу реабилитационной деятельности больницы на всех этапах оказания психиатрической помощи.

В соответствии с положениями Приказа №566н Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 г. о «Порядке оказания психиатрической помощи» [7] в больнице была создана новая специализированная организационная форма – медико-реабилитационное отделение (МРО). Данное отделение больницы, находясь в процессе своего становления как часть системы реабилитации, нуждалось в современном методическом оснащении. Связь больницы им. П.Б.Ганнушкина с МНИИ психиатрии МЗ РФ, являющаяся неразрывной с самого момента основания больницы, в целом обеспечивала это оснащение. Во всех отделениях больницы консультируют сотруд-

ники института, заслушиваются последние сообщения о достижениях в области теоретических и практических исследований, в том числе – в области психосоциальной терапии и реабилитации.

Цель настоящей статьи – представить структуру и функции медико-реабилитационного отделения Московской психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина, а также отметить типовые проблемы и перспективы развития его деятельности.

За 2014 год в МРО, предназначенном для проведения психосоциальной терапии и реабилитации пациентов с психическими расстройствами, лечилось 2 611 больных; из них с 1 944 пациентами (74,5%) реабилитационные мероприятия проводились в формате группы, с 667 пациентами (25,5%) проводилась индивидуальная работа. Начавшаяся с 1 апреля 2014 года работа с родственниками больных (всего 151 чел.) имела следующий охват: 132 из них участвовали в групповых занятиях, с 19 родственниками работа проводилась индивидуально. Демографическая характеристика пациентов, участвовавших в реабилитации, была следующей: 1 112 мужчин и 1 499 женщин. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Штат отделения соответствовал требованиям, приведенным в «Порядке оказания психиатрической помощи». В настоящее время имеющиеся ресурсы отделения по штату таковы: в отделении работают 5 врачей-психотерапевтов, 14 медицинских психологов, 1 специалист по социальной работе, 2 медсестры по социальной работе, 1 врач ЛФК, 1 инструктор ЛФК, 1 трудовой инструктор, 1 старшая сестра и 1 санитарка. Кроме того, в связи с реорганизацией и присоединением к больнице четырех психоневрологических диспансеров, в подчинение МРО перешли 4 кабинета фили-

Диагностическая характеристика пациентов (n=2 611)

Диагноз	n (чел.)	%
Деменция при болезни Альцгеймера	168	6,40
Сосудистая деменция	148	5,60
Деменция при болезнях, квалифицированных в других разделах	14	0,50
Другие психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга, либо вследствие физической болезни	133	5,00
Расстройство личности и поведения вследствие болезни, повреждения и дисфункции головного мозга	77	2,90
Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя	272	10,40
Психические и поведенческие расстройства в результате сочетанного употребления наркотиков и использования других психоактивных веществ	103	3,90
Шизофрения	1 066	40,80
Шизотипическое расстройство	60	2,30
Хронические бредовые расстройства	9	0,30
Острые и транзиторные психотические расстройства	185	7,00
Шизоаффективное расстройство	122	4,60
Маниакальный эпизод	9	0,30
Биполярное аффективное расстройство	22	0,84
Депрессивный эпизод	41	1,60
Рекуррентное депрессивное расстройство	55	2,10
Хронические (аффективные) расстройства настроения	3	0,10
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства	66	2,50
Специфические расстройства личности	36	1,40
Умственная отсталость	22	0,84

алов соответствующих ПНД, в которых работают: 1 врач-психиатр, 1 врач-психотерапевт, 1 медицинский психолог, специалист по социальной работе (0,25 ставки), 1 медсестра. Кабинеты в филиалах ПНД №5 и ПНД №17 имеют «Телефон доверия», обслуживающий весь округ. Кроме реабилитационной, кабинеты также оказывают суицидологическую помощь. Врачи-психотерапевты дневных стационаров ряда ПНД (№3, №5 и №17) подчиняются заведующему МРО, и оказывают реабилитационную помощь. В дневных стационарах имеется по 1 врачу-психотерапевту. Сотрудники МРО работают на базе клиники на 1 050 коек, в дневных стационарах и филиалах ПНД. Кроме того, в соответствующих кабинетах имеется еще и по одному логопеду. В перспективе, планируется развитие медико-реабилитационной службы.

На момент формирования отделения процедура оказания помощи выглядела следующим образом. Лечащий врач-психиатр, стоящий во главе полипрофессиональной бригады, инициировал собственно процесс реабилитации. Заявка на включение пациента в реабилитационную программу предполагала выбор программы реабилитации – из предлагаемого перечня (табл. 2). Далее, к процессу подключались врач-психотерапевт, медицинский психолог, а также социальный работник. Эти специалисты проводили совместный осмотр и уточняли задачи психосоциальной реабилитации. Только после этого начиналась работа с пациентом (и его семьей, если это

требовалось). По завершении такой работы пациенту давалось заключение, а также рекомендации по дальнейшей программе реабилитации уже в амбулаторных условиях, без отрыва от привычной для пациента социальной среды.

В ходе оказания помощи практиковался полипрофессиональный бригадный подход, предполагающий постоянное взаимодействие и совместную работу специалистов: врача-психиатра, врача-психотерапевта, медицинского психолога, социального работника, а также ведущих студий и клубов. Междисциплинарное и межведомственное сотрудничество, сотрудничество с другими отделениями психиатрической больницы, а также с Общероссийской общественной организацией инвалидов вследствие психических расстройств и их семей «Новые возможности», – все это позволяло включить в реабилитационный процесс более широкий круг мероприятий (выставки, концерты, фестивали).

Таким образом, МРО пронизывает все звенья организации психиатрической помощи (стационар, дневной стационар, ПНД). Это позволяет реализовать принцип преемственности реабилитационных усилий, дает возможность ротации кадров и поддержки всех подразделений кадрами и разными видами реабилитации. Вместе с тем, отделение находится в стадии становления и дальнейшего развития. Становится очевидным, что приведенные в табл. 2 программы реабилитации для разных контингентов психически больных, хоть и важны, но на сегод-

Существующие реабилитационные программы и число пациентов, участвующих в групповых занятиях

Реабилитационная программа	п (чел.)	%
Тренинг распознавания ранних признаков расстройства для пациентов, страдающих расстройствами аффективного спектра	144	5,50
Психообразовательная программа для пациентов, страдающих шизофренией	189	7,20
Психообразовательная программа для пациентов с первым психотическим эпизодом	206	7,90
Тренинг социальных, коммуникативных и когнитивных навыков для пациентов с шизофренией и дефицитарной симптоматикой	179	6,90
Группа психосоциальной реабилитации пациентов с декомпенсацией личностных расстройств (в том числе коморбидных с зависимостями от ПАВ)	375	14,40
Психологический тренинг адаптации к ВИЧ-статусу	76	2,90
Арттерапия	52	1,90
ИЗО студия	145	5,60
Музыкальная студия	139	5,30
Тренинг поддержания когнитивных навыков с элементами дыхательной гимнастики для пациентов с деменцией (ТК)	439	16,90
Тренинг поддержания моторных навыков с элементами дыхательной гимнастики для пациентов с деменцией (ТМ)		

нышний день недостаточны, особенно если речь идет о больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Специфичность реабилитации в психиатрической практике, отражение новых подходов к реабилитационному процессу, учет биопсихосоциальной природы психических расстройств, особый подход к больным с первым эпизодом, больным, еще не ставшим инвалидами, больным с длительным стажем инвалидности, – все это отражено в обширной литературе и требует воплощения в практику [1, 5].

Современная психосоциальная терапия и реабилитация (в т.ч. когнитивная) опирается на полученные в исследованиях данные о динамике клинико-социальных характеристик больных и возможности влияния на них с помощью психосоциальных воздействий [4]. Имеются данные об эффективности тех или иных реабилитационных воздействий на разных этапах течения болезни и на разных этапах оказания психиатрической помощи [3]. Обширная литература, в том числе отечественная, по данной проблеме показывает, что именно психосоциальная, в том числе, когнитивная терапия и реабилитация по соответствующим модулям [13] – становится в настоящее время основным содержанием работы специалистов медико-реабилитационных отделений. Среди данных модулей – модуль формирования мотивации к реабилитации [9], который очень важен, поскольку мотивация к реабилитации с течением болезни и по мере длительности пребывания пациента на инвалидности склонна к угасанию [11, 14]. Важен также модуль социальных и коммуникативных навыков, модули когнитивной ремедиации [12, 13, 15] и т.п. Данную работу проводят, как правило, медицинские психологи и врачи-психотерапевты. Именно эта работа, направленная на восстановление социальной компетентности, когнитивного функционирования, создает возможность для пациента стать сознательным и

активным участником реабилитационного процесса, направленного на интеграцию в общество.

В работе по развитию МРО мы опираемся и на тот факт, что большинство современных мета-анализов фиксирует некоторое преимущество когнитивных, основанных на обучении, подходов над остальными [8, 16].

В связи с вышесказанным, в МРО планируется двигаться в направлении развития реабилитации, базирующейся на доказательной медицине, с использованием преимущественно групповых, структурированных и определенным образом направленных воздействий в отличие от методов, дающих пациенту лишь поддержку, некоторое психологическое сопровождение и общую активизацию.

Оптимальный выбор направления работ отделения не предполагает отрыв от собственно медицинских задач, уход в сторону от медико-реабилитационного направления. Именно поэтому планируется ввод и использование таких «врачебных» модулей как формирование и повышение комплаенса (мотивации к аккуратному и длительному приему фармакотерапии), распознавание ранних (сигнальных) признаков начинающегося обострения [6]. Все это поможет сблизить врачей отделения, а самих пациентов нацелить на решение этих первостепенных в плане преемственности оказания помощи (стационар, дневной стационар, ПНД) задач. При нарушении такой преемственности по параметру «комплаенс» возможно обострение, а значит – и срыв реабилитационных усилий.

Развитие МРО предполагает и изменение организационной модели. На момент формирования отделения процедура оказания помощи выглядела следующим образом. Заявка от лечащего врача поступала в МРО. Далее определялся тип запроса и производилось распределение между отделами МРО: диагностическим подразделением (осущест-

влиявшим экспериментально-психологическое исследование, заполнявшим лист психологического сопровождения и выдававшим заключение) и реабилитационным подразделением (проводившим групповую и индивидуальную работу, оценивавшим динамику состояния пациента и выдававшим заключение по психосоциальной реабилитации). В русле новой организационной модели и в порядке освоения новых форм реабилитационной работы в процедуру оказания помощи, наряду с имеющимися, будут включены и новые формы психосоциальной реабилитации. Задачи диагностического подразделения будут расширены за счет включения в экспериментально-психологическое исследование методик определения когнитивного дефицита (нейрокогнитивного и социального) [2]. Подготовка кадров и освоение методик будет проводиться в сотрудничестве со специалистами Института психиатрии. Задачи реабилитационного подразделения будут также расширены за счет внедрения новых модулей: формирование и повышение комплаенса (мотивации к аккуратному и длительному приему терапии), распознавание ранних (сигнальных) признаков начинающегося обострения, мета-когнитивный тренинг, социальные и коммуникативные навыки, мотивация к реабилитации. Каждый модуль ведет специалист: врач-психиатр, врач-психотерапевт, медицинский психолог и т.д. В перспективе планируется сделать 5 постоянно действующих модулей, за каждый из которых будут отвечать по 2 специалиста, чтобы обеспечить тем самым взаимозаменяемость. Предполагаемая последовательность модулей, через которые проходят пациенты с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, такова: от мотивации к реабили-

тации – к метакогнитивному тренингу по S.Moritz [13], а затем – к так называемым «врачебным» психологическим модулям: формирование и повышение комплаенса, распознавание ранних признаков обострения, профилактика повторных госпитализаций. Таким образом, обеспечивается решение последовательно стоящих задач. Первой задачей реабилитации в рамках МРО стоит задача восстановления когнитивных функций больного. Второй задачей является восстановление социальных ролей больного, способствующих его продвижению на иной, более высокий уровень адаптации. При этом модули не подменяются терапией занятостью, а разумно сочетаются с ней. Поэтому в качестве третьей задачи планируется сочетание работы по модулям с другими реабилитационными мероприятиями по типу терапии занятостью (ИЗО студия, музыкальная студия и т.п.). На новом уровне функционирования и качества жизни сам больной уже более мотивирован к кружковой работе и другим формам погружения в социальную сферу (например, посещение музыкальной и ИЗО студии). Это позволяет осуществить генерализацию полученных на психосоциальных модулях навыков и умений. Наблюдая за работой пациентов по модулям и в ходе других реабилитационных мероприятий, важно оценить, удерживаются ли навыки. Если восстановленные навыки угасают, то работу по модулям пациент проходит повторно.

При накоплении достаточного количества пациентов, работающих по модулям новой организационной модели реабилитационной работы, можно будет подвести итог, суть которого – реабилитационный эффект, достигнутый через организационные изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 5–9.
2. Гурович И.Я., Папсуев О.О. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 2. С. 9–19.
3. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Семенова Н.Д. и соавт. Комплексный подход к социально-когнитивным вмешательствам при работе с больными шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 36–44.
4. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В. и соавт. Помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях медико-реабилитационного отделения: нейropsychологические, мотивационные, социально-когнитивные аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 3. С. 5–13.
5. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных: Практическое руководство / Под ред. И.Я.Гуровича и А.Б.Шмуклера. М.: Медпрактика-М, 2015. 418 с.
6. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных / Под ред. И.Я.Гуровича и А.Б.Шмуклера. М.: ИД Медпрактика-М, 2002. 180 с.
7. Приказ от 17 мая 2012 года. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 58 с.
8. Семенова Н.Д., Гурович И.Я. Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации шизофрении: Современные тенденции // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 4. С. 78–86.
9. Семенова Н.Д., Гурович И.Я. Модуль формирования мотивации к реабилитации в условиях медико-реабилитационного отделения психиатрической больницы // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 31–37.
10. Ferdinandi A.D., Yootanasumpun V., Pollack S., Bermanzohn P.C. Rehab Rounds: Predicting Rehabilitation Outcome Among Patients With Schizophrenia // Psychiatric Serv. 1998. Vol. 49, N 7. P. 907–909.
11. Fervaha G., Foussias G., Agid O., Remington G. Motivational deficits in early schizophrenia: Prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166, N 1–3. P. 9–16.
12. Kurtz M.M., Mueser K.T., Thime W.R., Corbera S., Wexler B.E. Social skills training and computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia // Schizophr. Res. 2015. Vol. 162, N 1–3. P. 35–41.
13. Moritz S., Veckenstedt R., Bohn F., Köther U., Woodward T.S. Metacognitive training in schizophrenia. Theoretical rationale and administration // Social cognition in schizophrenia. From evidence to treatment / D.L.Roberts, D.L.Penn (Eds.). New York: Oxford University Press, 2013. P. 358–383.
14. Smieskova R., Roiser J.P., Chaddock C.A., Schmidt A., Harrisberger F., Bendfeldt K., Simon A., Walter A., Fusar-Poli P., McGuire P.K., Lang U.E., Riecher-Rössler A., Borgwardt S. Modulation of motivational salience processing during the early stages of psychosis // Schizophrenia Research. 2015. Vol. 166, N 1–3. P. 17–23.
15. Spaulding W.D., Reed D., Sullivan M., Richardson C., Weiler M. Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation // Schizophr. Bull. 1999. Vol. 25. P. 657–676.
16. Wykes T., Huddy V., Cellard C., McGurk S.R., Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 41–46.

МЕДИКО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ОТДЕЛЕНИЕ В СИСТЕМЕ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

А.В. Палин, А.В. Нарышкин, О.О. Папсуев

В статье проанализированы ход и результаты деятельности новой специализированной организационной формы – МРО психиатрической больницы, намечены пути совершенствования его деятельности.

Ключевые слова: психосоциальная реабилитация, организация психиатрической помощи, новые специализированные формы помощи.

REHABILITATION CENTER IN THE PSYCHIATRIC CARE SYSTEM: ELABORATION OF STRUCTURE AND METHODOLOGY

A.V. Palin, A.V. Naryshkin, O.O. Papsuev

The article describes flow and results of work of the new specialized form of mental health care – rehabilitation center of the psychiatric hospital. Goals for further development enunciated.

Key words: psychosocial rehabilitation, organization of mental health care, new forms of care.

Палин Александр Васильевич – заведующий медико-реабилитационным отделением ГБУЗ г.Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина»; e-mail: pavelpalin@yandex.ru

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

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

ДИСКУССИОННАЯ ПРОБЛЕМА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

И.Я. Гурович, Л.Я. Висневская

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

Данная проблема привлекает к себе особое внимание, поскольку речь идет о существенном значении когнитивных нарушений при психических расстройствах. В появившейся публикации ставится вопрос: являются ли когнитивные нарушения при психических заболеваниях эндофено-типом или эпифеноменом? В связи с важностью вопроса и для ознакомления с дискуссией представим содержание этой публикации¹ в виде подробного реферата. В редакционной статье, предваряющей эту публикацию, N.Sartorius отмечает, что основным различием между функциональными психическими расстройствами и расстройствами, связанными с очевидным мозговым повреждением, было то, что последние характеризовались нарушениями, указывающими на когнитивные поражения. Психотические и невротические расстройства назывались «функциональными» потому, что считалось, что их происхождение связано с разрушением функции в отличие от мозгового повреждения.

Наличие или отсутствие когнитивного повреждения рассматривалось как основной критерий различия органических психических расстройств от других психических расстройств. Использование этого критерия для различения органических психических расстройств от психотических расстройств теперь выглядит в определенной степени нелогичным.

К концу 20-го столетия это положение внезапно изменилось без какой-либо большой дискуссии или оппозиции. Автор называет это «тихой революцией». Психиатры стали говорить о когнитивных симптомах шизофрении или биполярного расстройства, это выглядело так, как будто прежнее общепринятое различие органических и функциональных расстройств вовсе никогда не существовало. Несмотря на это, Всемирная Организация

Здравоохранения настаивала на этом различии, и десятый пересмотр международной классификации болезней (ICD-10) перечисляет группы психических расстройств в том же порядке, который существовал тогда, когда считалось, что органические психические расстройства имеют когнитивные симптомы и плохой прогноз. Наиболее стойкие расстройства перечисляются в начале (деменция и последствия мозговой травмы), далее следуют психотические расстройства, которые считаются более курабельными, так как они не связаны с явным мозговым повреждением, и потом – невротические расстройства. Это подтверждает описание шизофрении («ясное сознание и интеллектуальные возможности обычно сохраняются, хотя некоторые когнитивные недочеты могут включаться с течением времени»). Таким образом, это описание упоминает, что некоторые когнитивные симптомы могут присутствовать, но не рассматриваются как ключевые свойства шизофрении. Когнитивные симптомы обычно не упоминаются при описании аффективных расстройств, хотя трудности концентрации и сосредоточения отмечаются при их описании, но не как ведущие.

В 1999 году N.C.Andreasen [3] писала, что различные причины могут приводить к «повреждению фундаментальных когнитивных процессов», что в свою очередь, может привести к «повреждению одного или более вторичных когнитивных процессов», которые в свою очередь вызывают симптомы шизофрении. Эта модель не всеми была принята и Американская психиатрическая ассоциация в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5) не включает когнитивные расстройства в ключевые симптомы шизофрении. Наличие когнитивных симптомов при депрессивном заболевании обычно признается и описывается как недостаточность внимания и концентрации, как следствие поглощенности аффективными симптомами.

¹ Hot Debates in CNS Disorders. Is Cognitive Impairment in Mental Disorders an Endophenotype or an Epiphenomenon? Lundbeck Institute Magazine. February 2015. N 19.

N.Sartorius отмечает, что статья, о которой пойдет речь, поднимает дискуссию на следующую ступень. Принимая за основу положение, что когнитивные симптомы являются центральными при шизофрении и депрессии, авторы располагают аргументы в пользу и против каузальной роли когнитивного повреждения при этих заболеваниях. Если, с одной стороны, когнитивные повреждения являются причиной шизофрении и депрессивного расстройства, тогда большинство современных попыток найти эффективные способы лечения и возможной профилактики должны изменить направление, если же, с другой стороны, когнитивные повреждения являются лишь симптомом шизофрении или депрессии, изучение когнитивных нарушений фокусируется на тех же путях, что и в отношении остальных симптомов расстройства. Таким образом, в любом случае, роль когнитивного повреждения при шизофрении и аффективных расстройствах, как полагают эти авторы, требует рассмотрения в новом направлении либо изменения фокуса лечебных стратегий от других симптомов к когнитивному повреждению. Эта переориентация в нашем мышлении и исследованиях с традиционных мишеней, таких как позитивные и негативные симптомы, к когнитивному повреждению является «тихой революцией» в нашем концептуальном понимании шизофрении и депрессивных расстройств. Эта революция может в конечном итоге привести к новому пониманию и успешному ведению этих расстройств, которые входят в десятку наиболее важных причин несостоятельности в нашем столетии.

Группа профессоров C.Hoschi (Прага), K.Kane (Нью-Йорк), W.Labee (Дюссельдорф), Ph.Lorwood (Париж), S.Kennedy (Торонто) – авторы основной статьи «Являются ли когнитивные расстройства при психических заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом?» указывают, что эндофенотип, известный также как промежуточный фенотип, является измеряемым компонентом, который возникает в течение перехода от фенотипа к болезни [21]. В 2003 году I.Gottesman и T.Gould обозначили пять критериев для эндофенотипа в психиатрии [15]:

1. Эндофенотип связан с заболеванием в популяции;
2. Эндофенотип является наследственным;
3. Эндофенотип является первично независимым от статуса (то есть он проявляется у индивидуума независимо от того, является ли заболевание активным или нет);
4. В семьях эндофенотип и болезнь взаимно отделены (то есть они наследуются вместе);
5. Эндофенотип, обнаруживаемый у пораженных членов семьи, находят у непораженных членов семьи чаще, чем в общей популяции.

В отличие от этого, эпифеномен является симптомом или функцией, которая возникает одновременно с болезнью, но не является ее причиной.

Другими словами, у них может совпадать происхождение, но эпифеномен и фенотип не лежат в одной плоскости. Таким образом, эпифеномен может рассматриваться как вторичное и в определенной степени независимое проявление болезни.

В статье обсуждаются концепции эндофенотипа и эпифеномена в отношении шизофрении и большого депрессивного расстройства (БДР), чтобы ответить на вопрос, является ли когнитивное повреждение при этих заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом.

Следующие данные при шизофрении показывают, что когнитивное повреждение отвечает всем пяти критериям эндофенотипа I.Gottesman и T.Gould [15].

Критерий 1 и 3. Связь с заболеванием в популяции и первичная независимость от состояния. Имеется большое количество данных для поддержания точки зрения, что когнитивное повреждение является ядерной характеристикой шизофрении. Оно присутствует во многих когнитивных сферах и по измерениям стандартными клиническими тестами находится на уровне от 0,46 до 1,41 [20]. Даже после начальной стабилизации первого эпизода у пациентов обнаруживается когнитивное снижение по сравнению со здоровым контролем [6]. Более того, имеются данные о том, что когнитивное снижение наступает раньше психотических симптомов. Это отмечено в работах, в которых ретроспективно рассматривались стандартизованные учебные тесты у 70 студентов, у которых затем развилась шизофрения [13]. Учебные достижения явно снижались в возрасте от 13 до 16 лет ниже стандартных норм. Также показан преморбидный IQ-дефицит среди индивидуумов, у которых развилась шизофрения в мета-анализе [39] и в проспективном исследовании [29]. Также при исследовании прошлого субъектов, в инициальном эпизоде шизофрении или шизоаффективного расстройства с контролем здоровых, стандартизованные тесты достижений, полученные из академических оценок, показывают снижение по шкале IQ WAIS-R в группе пациентов. Эти данные выявляют существенный дефицит когнитивных возможностей в раннем детстве людей, у которых в дальнейшем развилась шизофрения по сравнению со здоровым контролем [7]. Вдобавок значительные различия были отмечены на очень ранних этапах обучения с увеличением разрыва между группами с течением времени. После наступления психоза, пациенты с шизофренией страдают дальнейшим снижением когниции [29].

В клиническом исследовании эффективности антипсихотических вмешательств (CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [23], которое включало почти 1500 пациентов с хронической шизофренией, когнитивное повреждение не имело корреляции с позитивными симптомами и имело лишь умеренные корреляции с негативными симптомами.

Критерий 2. Наследственность. Консорциум когнитивного генома (COGENT) провел исследование с целью получения первых молекулярных генетических данных в отношении связи между общими когнитивными возможностями и риском шизофрении [26]. Был проведен мета-анализ уровня полигенетического нуклеотидного полиморфизма в полученных с помощью широкого спектра когнитивных геномных шкал (у 500 индивидуумов), примененных в четырех когортах больных шизофренией. У пациентов с шизофренией были значительно более низкие когнитивные полигенные уровни по сравнению с контролем, что подтверждает генетическую связь между шизофренией и когнитивной дисфункцией.

Критерии 4 и 5. Представительство в семье. На клиническом уровне мета-анализ прояснил основные значения различных когнитивных тестов из 58 работ о когнитивной эффективности непораженных взрослых родственников пациентов с шизофренией [34]. Эта работа продемонстрировала относительную недостаточность когнитивных возможностей непораженных родственников по сравнению со здоровым контролем. Значения эффективности были на уровне от малых до средних в различных заданиях с наибольшими показателями при обучении на слух, копировании изображения и категориального мышления. Однако, вопреки этим данным, не было окончательно доказано, что когнитивные повреждения при шизофрении отвечают всем пяти критериям эндофенотипа. Хотя большинство признаков эндофенотипии когнитивного повреждения подтверждено, взаимосвязи с болезнью не изучены во всех аспектах. Вдобавок, хотя большинство больных шизофренией действительно демонстрируют определенные когнитивные повреждения, имеются большие конструктивные различия в различных областях, частично перекрещивающиеся [31], и значительные индивидуальные особенности. Наши возможности с достаточной чувствительностью и специфичностью измерить когнитивное повреждение также находятся под вопросом, так как психометрические тесты недостаточно стандартизованы и не всегда специфичны для той или иной области. Более того, имеются данные, что определенная степень когнитивного повреждения наблюдается и у здоровых людей. Например, обзор показал, что более чем 10% здорового контроля имели аномальные психологические показатели в сравнении с 30% пациентов с шизофренией и их непораженных родственников [1]. Более того, имеются противоречивые результаты в отношении творческого интеллекта родственников психически больных. Находки из Исландии, например, показали, что родственники первой степени родства более успешны, чем общая популяция в определенных областях интеллектуальных усилий, особенно в смысле креативного и интеллектуального превосходства [22].

Аргументы в пользу когнитивного повреждения как эпифеномена шизофрении. J.T.Walters и M.J.Owen

[38], которые разработали модель эндофенотипа и эпифеномена, применили пять критериев для эндофенотипа к модели эпифеномена и нашли, что он также отвечает всем этим критериям. По J.T.Walters и M.J.Owen различительным фактором между моделями является то, что эндофенотип играет в болезни каузальную роль, а эпифеномен – нет. В настоящее время нет доказательств каузальной связи между когнитивным повреждением и развитием шизофрении, так что мы не можем быть уверены в том, что когнитивное повреждение является эндофенотипом. Попытки продемонстрировать, что повышение когниции имеет значительный антипсихотический эффект терпят поражение [18], однако как дополнительное лечение, мета-анализ находит, что холинэргические агенты ингибиторы холинэстеразы, донепезил, гелантамин и ривостигмин, а также глутаминовые агонисты (d-cycloserin, d-serin и CX516) дают небольшое улучшение показателей общих психиатрических симптомов и умеренные улучшения в показателях негативных симптомов и отсутствие эффекта в отношении позитивных симптомов. Очень трудно доказать, имеется ли каузальная связь между потенциальным эндофенотипом и шизофренией. Такие методы исследования эндофенотипа как электрофизиологические, нейровизуализационные имеют сложную генетическую структуру, лимитирующую возможность их использования для генных открытий и характеристик [14]. Исследование, в котором были найдены ассоциации между 46 генами и 12 нейрокогнитивными и нейрофизиологическими эндофенотипами [16] также показало, что половина из этих генов была связана с более чем одним эндофенотипом («плейотропия» – pleiotropy). Таким образом, наследственность когнитивной дисфункции при шизофрении чрезвычайно сложна.

В заключение авторы констатируют, что когнитивное повреждение при шизофрении имеется до начала клинических симптомов у большинства пациентов. Более того, оно наблюдается у непораженных родственников первой степени родства. Когнитивное повреждение относительно стабильно при изменениях клинического статуса и не является вторичным по отношению к другим шизофреническим симптомам. Таким образом, когнитивное повреждение как будто отвечает критериям эндофенотипа. Однако когнитивное повреждение при шизофрении является гетерогенной конструкцией, включающей различные области. Не все когнитивные области и их тесты отвечают полностью критериям эндофенотипа и исследования, посвященные патофизиологическим закономерностям при шизофрении, нуждаются в различении эндофенотипа и эпифеномена в каждой области когнитивного повреждения.

Аргументы в пользу когнитивного повреждения как эндофенотипа большого депрессивного расстройства (БДР). Следующие данные показы-

вают, что когнитивное повреждение при БДР соответствует всем пяти критериям I.Gottesman и T.Gould для эндофенотипа [15].

Критерий 1. Связь с болезнью в популяции. Когнитивное повреждение, особенно исполнительные функции, широко известно как важный аспект БДР. Мета-анализ 113 работ [36] показывает, что БДР относительно связано с нарушением достижений по нейропсихологическим показателям с размером эффекта, колеблющимся от 0,32 до 0,97. Хотя скорость действий также снижена, одной моторной заторможенностью нельзя объяснить такие результаты. Другой мета-анализ [34], включающий публикации, в которых использовалась батарея проб CANTAB на депрессию, показывает, что пациенты с БДР имеют значительный дефицит исполнительной функции, памяти и внимания по сравнению со здоровым контролем. Более того, обзор когнитивного дефицита при депрессии и его мозгового коррелята [5] приводит к заключению, что общепринятая точка зрения, что нейропсихологические расстройства при депрессии являются просто эпифеноменом в настоящее время выглядит несколько устаревшим.

Критерий 2. Наследственность. Поддержка мнения о наследственном характере когнитивного повреждения при БДР идет от близнецовых и генетических работ. С применением Датского национального метрического реестра было выявлено 94 пары здоровых близнецов с высоким риском униполярной депрессии и 88 пар – с низким риском [10]. Здоровые близнецы с высоким риском имели статистически значимое обеднение достижений по почти всем измерениям когнитивных функций, включая избирательность и устойчивость внимания, исполнительные функции, речевой процесс и рабочую и декларативную память. Это когнитивное повреждение представляется как передающееся наследственным путем, так как у монозиготных близнецов имеется более высокий уровень нейрокогнитивного повреждения, чем у дизиготных. Вдобавок изучение 72 пациентов с БДР обнаружило наследственные генетические маркеры, с которыми могли быть связаны худшие показатели когнитивных тестов [35].

Критерий 3. Первичная независимость от состояния. Ряд исследований показывают, что когнитивный дефицит постоянно встречается при БДР. Изучалась когнитивная функция у 20 молодых людей, не получавших лечение, находившихся в полной ремиссии пациентов в сравнении с 23 лицами здорового контроля [40]. Пациенты с ремиссией имели значительный дефицит устойчивости внимания даже после коррекции резидуальных депрессивных симптомов. В другой работе показано, что когнитивный дефицит сохраняется в стадии ремиссии при униполярном депрессивном расстройстве [19] в виде нарушений внимания, темпа психических процессов и когнитивной гибкости. Мета-анализ CANTAB [34] обнаружил, что пациенты в ремиссии при БДР имеют

значительный дефицит исполнительной функции и внимания по сравнению со здоровым контролем. Наконец, лонгитудинальное исследование, в котором симптоматология у молодых психиатрических амбулаторных пациентов прослеживалась на протяжении 21,6 месяцев [25] показало, что память и исполнительная функция были независимы от клинического состояния на ранних стадиях выхода из болезни.

Критерии 4 и 5. Сверхпредставленность в семье. Когнитивные нарушения обнаруживаются у непораженных членов семьи больного БДР. В одном исследовании [28], молодая женщина с наличием депрессий в семье, но сама не страдающая депрессией, обнаружила снижение кратковременной памяти воспроизведения и узнавания по сравнению с контролем, подобранным по полу и возрасту. Нарушение воспроизведения было частично связано с повышением секреции кортизола. В другом исследовании [11] у родственников первой линии пациентов с биполярным и униполярным депрессивным расстройством обнаружены нарушения исполнительной функции, но не памяти по сравнению со здоровым контролем. Более того, морфологическое исследование показало увеличение правой нижней фронтальной извилины у пациентов с биполярным расстройством и их непораженных родственников по сравнению со здоровым контролем. Возможно эти пациенты «перетренировали» эту часть мозга, чтобы компенсировать когнитивный или исполнительный дефект [17]. Нужно отметить, что у пациентов, получающих литий, имеются нормальные размеры (объем) правой нижней фронтальной извилины, что говорит о нейропротективном эффекте лития.

Когнитивное повреждение, несомненно, является частью симптоматики БДР, но это еще не значит, что оно является эндофенотипом. Возможно, что аномальные когнитивные функции независимо связаны с большой депрессией как коморбидные проблемам сна. Существует много неизмеренных неизвестных третьих факторов (связей) между депрессией и когницией.

Один из важных аргументов в пользу эндофенотипа, связывающего когнитивные отклонения и БДР, базируется на представлениях о мозговых функциях, по которым области, регулирующие «настроение», тесно связаны с областями, более специфически вовлеченными в когнитивные функции. Однако, эти модели вводят в заблуждение, потому что многие неспецифические регионы мозга вовлечены в эмоциональные процессы, включая миндалину (amygdale), перегородчатое ядро (nucleus accumbens), гипоталамус, лобно-орбитальную кору, переднюю поясную кору (anterior cingulate cortex) и вентромедиальную префронтальную кору [32]. Действительно имеется значительное перекрытие между этими «эмоциональными» частями мозга. Например, миндалина, которая крайне важна для выражения страха, играет

также важную роль в аспекте внимания и тесно связана с другими когнитивными регионами мозга [32, 41]. Латеральная префронтальная извилина играет важную роль в рабочей памяти и ожидании вознаграждения [39] и таким образом демонстрирует возможность проводить различные виды информации параллельно.

В результате этого перекреста между областями в отношении эмоций и когниции и отсутствия реальной анатомической и сетевой специфичности, некоторые авторы самоуверенно заявляют, что «имеет место истинная интеграция между эмоциями и когницией, стирая границы между ними» [32]. Следуя этой точке зрения, эмоции можно рассматривать как расширенный, загрязненный, самовоспринимающийся тип когниции, это поддерживает гипотезу, что когниция не может быть искусственно отделена от эмоционального расстройства – депрессии, и что она составляет эпифеномен.

Таким образом, когнитивное повреждение при БДР может иметь несколько объяснений. Эти два аспекта могут быть: а) ассоциированы, б) быть фактором риска, с) стигматизировать друг друга. Однако, есть сильные аргументы в пользу того, что нейрокогнитивные нарушения являются эндофенотипом БДР и меньше аргументов в отношении того, что нейрокогнитивные особенности депрессивных больных являются лишь эндофеноменом.

В заключение авторы высказывают соображения, имеющие важное значение для оценки и развития взглядов по обсуждаемой проблеме. Определение эндофенотипа не является окончательным, обычно под ним подразумевается каузальная роль в развитии болезни. Другими словами, эндофенотип проявляется в течение болезни и является предстадией манифеста болезни. Одним из путей доказательства этой причинной связи может быть предупреждение наступления симптомов болезни с помощью лечения когнитивной дисфункции.

Альтернативный путь доказательства каузальности – это поиск генетической связи между когнитивной дисфункцией и болезнью. До настоящего времени генетические исследования показывали определенную ассоциацию, но уровень ее был слишком мал для доказательства каузальности. Даже в мета-анализе COGENT [26], в котором очевидность ассоциации была высокой, общий объем доказательной вариабельности был умеренным (<0,5%). Более того, попытки определения, имеет ли эндофенотип отличительные генетические компоненты, могут оказаться напрасными. В последнее время идея разделения генетических и средовых факторов становится бессмысленной, так как мы знаем благодаря проекту [12], что эпигенетические эффекты могут передаваться через несколько поколений. Таким образом, все может быть наследственным в определенной степени.

Причинность сама по себе может быть ошибочной концепцией, потому что такие условия, как при

шизофрении и при БДР, коррелируют с параллельными дисфункциями в сети внутренних связей. Знать, какая дисфункция является иерархической доминантной, невозможно и строить иерархию было бы бессмысленно.

Показатель когнитивных возможностей имеет очень сложное происхождение и высокий уровень плейотропии. Важной деталью для оценки когнитивных симптомов является определение, к какой сети внутренних связей эта дисфункция относится. Следуя таким путем, можно установить, является ли дисфункция стойкой или обратимой, чувствительна ли она к лекарствам, и может ли она нарушить другие сети.

В заключение, возможны временные влияния на то, что, считаем ли мы или нет, является ли что-то эндофенотипом. Генетики могут посчитать эффект, появляющийся с течением времени, как эпигенетический фактор. Соответственно стадии болезни пропорция эффектов, которые обязаны эпигенетическим или эндофенотипическим факторам, может меняться. На ранних стадиях когниция может выглядеть как эндофенотип, но далее, когда все эффекты (воздействия) аккумулируются, она может выглядеть более как эпигенетическая. Динамика самой болезни должна быть принята во внимание прежде чем делать заключение в отношении эпифеномена или эндофенотипа.

Два других аспекта также игнорируются: первое, что не все пациенты одинаковы и второе, что пациенты в клинических исследованиях могут не быть репрезентативными в отношении всех больных. При шизофрении подтипы пациентов варьируют от простой, медленно развивающейся шизофрении до острой, поздно наступающей шизофрении. Круг симптомов широк и пока нет доказательств, что этот круг представляет одно заболевание. Подобно этому, депрессия ранжирется от мягких форм до суицидальной психотической депрессии. Было бы интересно посмотреть на эндофенотипическую концепцию в подтипах этих болезней. Вдобавок шизофренические популяции в представленных работах в большинстве случаев не репрезентативны в отношении шизофрении в целом, а больше в отношении стационарных больных (также и в отношении депрессии). В Европе около 20% пациентов с шизофренией никогда не лечились и еще более – в европейских странах [24]. Так что при выборе между эндофеноменом и эндофенотипом, необходимо более совершенное качество изучаемого материала. Подобно этому, мы должны более фокусироваться на специфических областях когниции, чем на когнитивном снижении как глобальном феномене из-за его гетерогенности.

Надо заметить, что когнитивное повреждение наступает при разных болезненных состояниях (например, при деменции, депрессии, шизофрении и биполярном расстройстве), но имеются

также различия между этими патологиями в преморбидном состоянии. У пациентов, у которых в дальнейшем развивается шизофрения, уже отмечается определенное когнитивное повреждение, но это не относится к пациентам с депрессией и биполярным расстройством.

В целом, трудно решить, является ли когнитивное расстройство эндофенотипом или эпифеноменом, и не только потому, что концепция эндофенотипа не окончательна и нуждается в переменах.

Таким образом, авторы, приходят к выводу, что однозначного ответа на поставленный ими вопрос в настоящее время дать нельзя. Вместе с тем, важны определяемые ими направления дальнейших исследований для достижения этой цели, включая даже совершенствование концепции эндофенотипа. Все это, несомненно, представляет определенный интерес для российских специалистов (исследователей и практиков), особенно имеющих отношение к проблеме когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

- Allen A.J. et al. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 109. P. 24–37.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5TM). American Psychiatric Association.
- Andreasen N.C. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999. Vol. 56. P. 781–787.
- Astill R.G. et al. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed // *Psychol. Bull.* 2012. Vol. 138. P. 1109–1138.
- Austin M.P. et al. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology // *Br. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 178. P. 200–206.
- Bilder R.M. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157. P. 549–559.
- Bilder R.M. et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2006. Vol. 28. P. 270–282.
- Buyse D.J. et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults // *Sleep.* 2008. Vol. 31. P. 473–480.
- Choi K.H. et al. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy // *Br. J. Psychiatry.* 2013. Vol. 203. P. 172–178.
- Christensen M.V. et al. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder // *Psychol. Med.* 2006. Vol. 36. P. 1119–1129.
- Clark L. et al. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 1980–1982.
- ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome // *Nature.* 2012. Vol. 489. P. 57–74.
- Fuller R. et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 1183–1189.
- Glahn D.C. et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol. 165B. P. 122–130.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intention // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 636–645.
- Greenwood T.A. et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168. P. 930–946.
- Hajek T. et al. Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus // *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 73. P. 144–152.
- Harvey P.D. et al. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia // *Neuropsychol. Rev.* 2009. Vol. 19. P. 324–335.
- Hasselbalch B.J. et al. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder // *Neuropsychology.* 2012. Vol. 26. P. 642–651.
- Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* 1998. Vol. 12. P. 426–445.
- Hoschi C., Kane K., Labee W., Lorwood Ph., Kennedy S. Is Cognitive Impairment in Mental Disorders an Endophenotype or an Epiphenomenon? // *Lundbeck Institute Magazine.* February 2015, N 19.
- Karlsson J.L. Creative intelligence in relatives of mental patients // *Hereditas.* 1984. Vol. 100. P. 83–86.
- Keefe R.S. et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial // *Neuropsychopharmacology.* 2006. Vol. 31. P. 2033–2046.
- Kohn R. et al. The treatment gap in mental health care // *Bull. World Health Organ.* 2004. Vol. 82. P. 858–866.
- Lee R.S. et al. Neuropsychological and socio-occupational function in young psychiatric outpatients: a longitudinal investigation // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. e58176.
- Lencz T. et al. Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics Consortium (COGENT) // *Mol. Psychiatry.* 2014. Vol. 19. P. 168–174.
- Lim J., Dinges D.F. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables // *Psychol. Bull.* 2010. Vol. 136. P. 375–389.
- Mannie Z.N. et al. Memory impairment in young women at increased risk of depression: influence of cortisol and 5-HTT genotype // *Psychol. Med.* 2009. Vol. 39. P. 757–762.
- Meier M.H. et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study // *Am. J. Psychiatry.* 2014. Vol. 171. P. 91–101.
- Millan M.J. et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. Vol. 11. P. 141–168.
- O'Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia // *Adv. Psychiatr. Treat.* 2000. Vol. 6. P. 161–168.
- Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. P. 148–158.
- Reynolds C.F. 3rd et al. Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011. Vol. 68. P. 51–60.
- Rock P.L. et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2029–2040.
- Sarosi A. et al. Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32. P. 1667–1672.
- Snitz B.E. et al. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes // *Schizophr. Bull.* 2006. Vol. 32. P. 179–194.
- Snyder H.R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measure of executive function: a meta-analysis and review // *Psychol. Bull.* 2013. Vol. 139. P. 81–132.
- Walters J.T., Owen M.J. Endophenotypes in psychiatric genetics // *Mol. Psychiatry.* 2007. Vol. 12. P. 886–890.
- Watanabe M. Reward expectancy in primate prefrontal neurons // *Nature.* 1996. Vol. 382. P. 629–632.
- Weiland-Fiedler P. et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression // *J. Affect. Disord.* 2004. Vol. 82. P. 253–258.
- Woodberry K.A. et al. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review // *Am. J. Psychiatry.* 2008. Vol. 165. P. 579–587.
- Young M.P. et al. Analysis of connectivity: neural systems in the cerebral cortex // *Rev. Neurosci.* 1994. Vol. 5. P. 227–250.

ДИСКУССИОННАЯ ПРОБЛЕМА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

И.Я. Гурович, Л.Я. Висневская

Данная проблема привлекает к себе особое внимание, поскольку речь идет о сущностном значении когнитивных нарушений при психических расстройствах. В обсуждаемой публикации ставится вопрос: являются ли когнитивные нарушения при психических заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом? В связи с важностью вопроса и для ознакомления с дискуссией представлено содержание этой публикации в виде подробного реферата. В редакционной статье, предваряющей эту публикацию, Н.Сарториус указывает, что наличие когнитивных нарушений при органических поражениях, считавшихся ранее основным разграничением их с функциональными психическими расстройствами, к концу 20-го столетия были приняты повсеместно (без большой дискуссии или оппозиции) как ключевые при шизофрении и

депрессивном расстройстве, что можно назвать «тихой революцией».

Группа авторов основной статьи С.Hoschi (Прага), К.Kane (Нью-Йорк), W.Labee (Дюссельдорф), Ph.Lorwood (Париж), S.Kennedy (Торонто) ставит в центр дискуссии вопрос: играют ли когнитивные нарушения каузальную роль в развитии шизофрении или большого депрессивного расстройства или они – новый ряд симптомов при этих заболеваниях? Фактология дискуссии, аргументы авторов, намеченные направления дальнейших исследований будут интересны для российских исследователей, врачей, других специалистов, особенно причастных к проблеме когнитивных расстройств.

Ключевые слова: когниции, шизофрения, большое депрессивное расстройство, эндофенотип, эпифеномен.

A DISPUTABLE ISSUE OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN MENTAL DISORDERS

I.Ya. Gurovich, L.Ya. Visnevskaya

This issue is especially important because it has to do with the essential role of cognitive impairment in mental disorders. In the publication reviewed the authors raise a question whether cognitive impairment in mental disorders is an endophenotype or an epiphenomenon? In the editorial associated with this publication, N. Sartorius writes that towards the end of the 20th century a change happened that could be called a 'silent revolution'. Specifically, previously the presence of cognitive impairment in brain damage was considered as key difference with 'functional' mental disorders like schizophrenia and depressive disorder.

An international group of authors including C.Hoschi (Prague), K.Kane

(New York), W.Labee (Dusseldorf), Ph.Lorwood (Paris) and S.Kennedy (Toronto) focus on the following issue: do the cognitive impairments play a causal role in development of schizophrenia and major depressive disorder or they just form a new group of symptoms in these disorders? The content of discussion, the arguments of participants as well as proposed directions for further research could be of interest for Russian researchers, medical doctors and other specialists, especially those dealing with the subject of cognitive impairment.

Key words: cognition, schizophrenia, major depressive disorder, endophenotype, epiphenomenon.

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

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

ПОЧЕМУ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ ТИМОСТАБИЛИЗАТОРАМИ (ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ)

В.Л. Козловский

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

Тимостабилизаторы – один из наиболее «загадочных» классов психотропных препаратов, применяющихся в современной психиатрии по самым широким показаниям [15]. За исключением препаратов лития, остальные представители этой группы относятся к противоэpileптическим средствам (антиконвульсантам).

Механизм действия антиконвульсантов традиционно рассматривается с позиций влияния на эпилептогенез и на первое место в механизме их действия

ставят способность изменять трансмембранный перенос анионов и катионов (табл. 1), приводящий к снижению электрической активности клеток/популяций [19, 20].

Потенциал-зависимые (электроуправляемые) натриевые каналы обеспечивают первичную деполяризацию клеточной мембраны нейрона (формируя потенциал действия) при достижении критического порога общей деполяризации. Кальциевые каналы [2] имеют отношение к деполяризации и активации

Таблица 1

**Механизмы действия противоэpileптических препаратов на ионные каналы
и ГАМК/глутаматергическую передачу**

Генерация	Препараты	Потенциал-зависимые Na каналы	Потенциал-зависимые Ca каналы	Усиление ГАМК передачи	Снижение ГЛУ передачи (подтип рецепторов)	Другие механизмы*
I	Барбитураты	-	?	++	+	+
	Дифенин	++	?	?	?	+
	Сукцинимиды	-	++(T)	-	-	?
	Бензодиазепины	-	-	++	-	-
	Карбамазепин	++	+(L)	?	+(NMDA)	+
	Вальпроаты	?	+(T)	+	+(NMDA)	++
II	Вигабатрин	-	-	++	-	-
	Зонисамид	++	++(N,P,T)	+	?	+
	Ламотриджин	++	++(N,P/Q,R,T)	+	++(NMDA,AMPA)	+
	Фелбамат	++	+(L)	+	++(NMDA)	+
	Габапентин	-	+(N,P,Q)	?	-	?
	Топирамат	++	+(L)	++	++(AMPA)	+
	Тиагабин	-	-	++	-	-
	Окскарбазепин	++	+(N,P/Q)	?	+(NMDA)	+
	Леветирацетам	-	+(N)	?	?	++
	Стирипентол	-	-	++	-	-
	Прегабалин	-	++(N,P/Q)	-	-	-
III	Руфинамид	++	-	-	?	-
	Лакосамид	++	-	-	-	+
	Ретигабин	-	-	?	-	++
	Эсликарбазепина ацетат	++	-	-	-	-

Примечания (по [19] с дополнениями): + – вторичное действие; ++ – первичное действие; ? – противоречивые данные; * – включая модуляцию везикулярного транспорта, ингибирование карбоангидразы, открытие калиевых каналов, взаимодействие с хлорными каналами.

различных биохимических процессов при увеличении внутриклеточной концентрации катиона: L тип располагаются в нейронах ЦНС, миокарде, они связаны с g-белками (активируются при высокой степени деполяризации мембраны); N-тип по структуре близок к L-типу, вероятно участвуют в высвобождении медиаторов; Т-тип регулируют пейсмеккерную активность нейронов; Р и Q типы часто объединяют как Р/Q каналы; в мембранах аксонов их почти нет, в дендритах, соме нейронов и пресинаптических окончаниях много. В мембране пресинапсов наиболее часто определяются N, Р и Q типы кальциевых электроуправляемых каналов.

Рассмотрение клинического действия антиконвульсантов может в известной мере отражать их способность к упорядочиванию/организации активности отдельных нейрональных сетей, в составе которых функционируют гиперактивные клетки (сопряженная осцилляторная деятельность/координация). Активность таких сетей определяет тонус психической активности [6].

Нейрофизиологические механизмы деятельности мозга связаны с электрической активностью отдельных групп нейронов, объединенных в функциональные сети, при этом можно полагать, что любые изменения психической активности обусловлены взаимодействием нейронов в таких нейрональных группах. Несмотря на то, что возбужденные нейроны объединяются в специфические модули, характер взаимодействия нейрональных сетей внутри этих модулей может различаться в зависимости от актуального физиологического состояния. Часть нейрональных сетей будет находиться в состоянии возбуждения, определяя специфический физиологический ответ, но в противовес этой системе возбуждения активно будет функционировать тормозная сеть клеток, предупреждающая распространение разрядов за пределы функционального модуля, не допуская развития генерализованного возбуждения всего мозга. Тем не менее, существование в мозге структур с низким порогом возбудимости (миндалевидный комплекс и гиппокампальная извилина – эмоциогенные зоны) предполагает то, что практически любой возбуждающий афферентный вход будет приводить к активации этих образований мозга, что должно сопровождаться возбуждением ранее интактных образований мозга, вторично получающих афферентацию уже от этих структур [9]. Возможно, с этим связаны дисрегуляторные эффекты антиконвульсантов, вызывающие иногда провокацию гипервозбудимости в нейрональных сетях [10].

С другой стороны, в мозге имеются структуры, выполняющие прямо противоположные функции, осуществляющие тормозящие влияния и обладающие крайне высоким порогом возбудимости. К таким образованиям можно отнести мозжечок и стриопаллидарную систему. Включение этих

структур, возможно, определяет координационную эффективность работы ЦНС в развитии специфических функций при функциональном взаимодействии отдельных сетей.

Наряду с глобальными системами (возбуждения и торможения) в ЦНС выявлены нейрональные сети нейронов с внутренней пейсмеккерной активностью. К таким сетям можно отнести все те системы, которые обеспечивают поддержание центрального тонуса и витальных функций (дыхательный, сосудодвигательный центр, координаторы ритмической циркадианности и т.п.). Безусловно, наличие пейсмеккерных стимуляторов должно быть ограничено нейронами, осуществляющими тормозящий контроль.

В этой связи, вполне уместно напомнить, что в ЦНС существуют генетически детерминированные нейрональные сети, имеющие свой тонус биологической активности для поддержания состояния высших функций. Из длинноаксонных нейронов, включенных в генетически детерминированные сети, это, прежде всего те, которые определяют активность и поддержание тонуса моноаминовых процессов, которые по аналогии с витальными пейсмеккерами можно охарактеризовать как системы ментального тонуса. Подобная аналогия базируется на 50-летней истории психофармакологии. Любые средства, обладающие психотропной активностью, прежде всего, изменяют тонус синаптической передачи моноаминергических систем, что влечет за собой и соответствующие изменения психической активности. Любые вмешательства в активность этих систем всегда проявляются изменением состояния высших психических функций. Учитывая сказанное, можно полагать, что множество передатчиков второго ранга (нейромодуляторы) способны оказывать только модулирующее действие на систему моноаминов, «чуть» сдвигая тонус активности отдельных нейрональных сетей, но в целом не нарушая видоспецифическую организацию работы мозга (генетически детерминированную в онто- и филогенезе *homo sapiens*). Морфофункциональная организация активности этих систем достаточно хорошо известна. Отличительной особенностью для них является то, что в афферентных проекциях механизм иннервации устроен таким образом, что активация чувствительных нейронов происходит одновременно и сразу в большом объеме мозговой ткани, когда при выделении передатчика за счет феномена *spillover* задействуются большие группы нейронов (что называют включением объемной передачи).

Таким образом, мощное представительство моноаминергических проекций в коре мозга указывает на то, что этими системами иннервируется до 40 процентов нейронов, что генетически определяет приоритетные пути передачи информации. Роль вставочных нейронов в чувствительных проекциях несет по всей вероятности модулирующую функцию

перераспределения поступающих сигналов внутри иннервируемой зоны.

Итак, учитывая особенности функционального механизма организации возбуждения в проекционных зонах систем моноаминергической передачи (функциональных пейсмеккеров) и объемную иннервацию в эфферентных проекциях, роль этих систем в организации высших функций мозга переоценить трудно.

Возвращаясь к тимостабилизаторам с их способностью подавления электрической активности нейронов и ограничения проведения нервных импульсов, можно полагать, что их эффект в данном конкретном случае можно рассматривать как действие, проявляющееся лишь там, где возбуждение нейронов наиболее значимо в данный момент времени. Процессы возбуждения, как известно, тесно связаны с развитием и формированием тормозных механизмов и в этой связи можно полагать, что вторично возбужденные нейроны тормозных сетей также могут рассматриваться в качестве мишеней действия препаратов, обладающих антиконвульсивной активностью. Естественно, что тормозящий контроль со стороны тормозных нейронов является производным первичного возбуждения, поскольку в малых нейрональных сетях тормозные интернейроны активируются вследствие мощной афферентной импульсации со стороны первично возбужденных клеток.

При этом, можно предполагать, что влияние антиконвульсантов на нормальные механизмы генетически детерминированной физиологической активности, в известной мере, будет минимальным, подавляется активность вторично гиперовозбужденных нейронов.

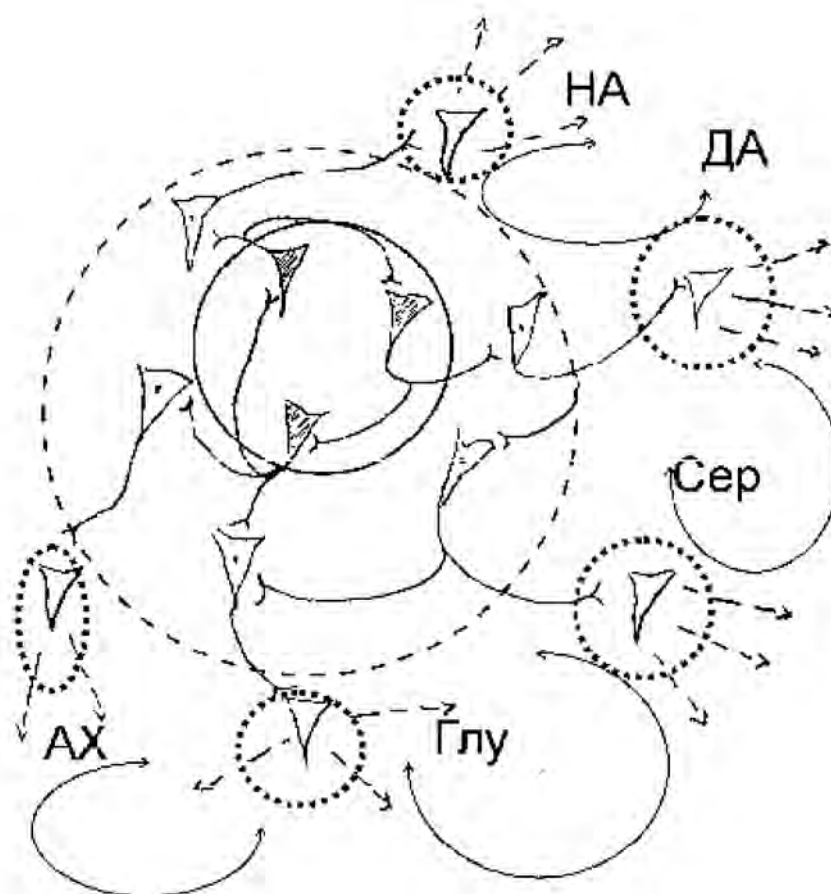
Однако следует заметить, что при генетическом дефекте нейрональная сеть, несущая патологическую составляющую, включается в системную физиологическую активность мозга (то есть выступает в составе нормально функционирующих сетей мозга). И тогда действие тимостабилизаторов существенно не затронет её функций, а в большей степени может проявиться в отношении нейрональных систем, активированных компенсаторно, если они сложились в ходе патогенеза *de novo*. В некотором смысле, с таких позиций тимостабилизаторы можно рассматривать в качестве функциональных антагонистов средств диссоциативного ряда (психодизлептиков), которые вызывают прямо противоположные эффекты путем функционального разобщения работающих нейрональных сетей.

Рассматривая с подобных позиций фармакологическое действие антиконвульсантов, а также предикцию их эффективности, можно полагать, что активность препаратов будет максимально выражена в той ситуации, когда процесс функционального формирования патологической системы заболевания находится в самой ранней фазе развития,

то есть в мозге происходят активные пластические процессы реструктуризации нейрональных сетей, еще не фиксированных «патологической энграммой» [1]. В противном случае, в фазе сформированного болезненного состояния препараты могут способствовать его стабилизации и тогда в большей степени подавляться будут уже системы компенсации. Вероятно, в соответствии с предположением, отчетливая генетическая предрасположенность будет являться фактором низкой предиктивной активности препаратов.

К сожалению, в виду наличия огромного количества клеток, участвующих в организации этих физиологических процессов, их практически невозможно разделить на те, которые несут специфическую функцию активации и те, что осуществляют тормозящий контроль (те и другие пребывают в состоянии возбуждения). В известной мере, учитывая модульную организацию физиологической активности, дифференциация нейрональных сетей с электрофизиологических позиций (на возбуждающие и тормозящие) в условиях текущей пластичности мозга представляется трудно решаемой проблемой. Возможности реструктуризации «износившихся» нейрональных сетей новыми модулями функциональной активности создают мощнейшую по своей регуляции самозащищенную систему сохранения нормальной физиологической деятельности. В этой связи можно полагать, что психическая патология является отражением последствий генетического дефекта, который в условиях высокой пластичности мозга, до определенного момента компенсирован включением параллельных и последовательных сетей нейронов, пытающихся сохранить *status quo*. Можно полагать, что любые патологические изменения в работе мозга влекут за собой реструктуризацию нейрональных сетей и часть из них контролирует ограничение распространения возбуждения из очагов повышенной патологической активности [3]. Сохранность тормозных процессов в таком понимании выступает как основная витальная функция защиты организма в целом.

Как отмечено, механизм действия антиконвульсантов/тимостабилизаторов, адресованный к подавлению электрической активности нейронов, обусловлен влиянием на электрогенные системы клеток, но эффективность препаратов окажется тем выше, чем сильнее будет выражена их способность подавлять приходящее афферентное возбуждение. Поэтому препараты, способные потенцировать тормозные процессы, усиливая действие ГАМК и подавляя ВАК-ергическую передачу, будут эффективнее (производные бензодиазепинов и барбитуровой кислоты), чем препараты, влияющие исключительно на механизмы электрогенеза. Но, если действие препаратов ограничивается исключительно влиянием на синаптическую передачу, терапевтический эффект от их применения может оказаться



Принципиальная схема очага функционального патологического возбуждения

Примечания: первичные гиперактивные нейроны (серые клетки в сплошном круге), взаимодействуют с другими нейронами, располагающимися в максимальной близости к ним, соподчиненные нейроны малой нейрональной сети (представлены в штрихованном круге) все вместе формируют локальную сеть первичного возбуждения. Этот очаг приводит к увеличению числа синхронно разряжающихся клеток в небольшой популяции (патологическая нейрональная сеть I ранга, в рамках штрихованного круга сформированный очаг функционального возбуждения, включающий по аналогии с эпилептогенным очагом три вида клеток: «генетически детерминированные» возбуждающие нейроны, функционально соподчиненные клетки (на рис. не показаны нормально функционирующие клетки, в том числе и тормозные интернейроны, обеспечивающие «охранительное» торможение и локализирующие прорыв возбуждения). Увеличение количества со-подчиненных по физиологической активности нейронов прямо коррелирует с «мощностью» возбуждения и расширением сферы патологической бомбардировки разрядами других зон мозга (патологическая афферентация II ранга – на рисунке представлены в виде отдельных нейронов за пределами возбужденной области (в пределах штрихованного круга), получающих афферентный возбуждающий вход из первичной зоны возбуждения за счет облегчения проведения патологических разрядов в зоны эфферентных окончаний [11]. Чем больше затрагивается патологическим процессом нейронов [5], тем выше суммарная возбудимость (на любой нейрон мозга будет приходиться больше возбуждающих синаптических входов, чем тормозящих), тем выше риск патологической генерализации и развития общего возбуждения вплоть до формирования судорожного припадка [4] (патологическая афферентация III ранга, на периферии рис. – множественные штрихованные круги. Таким образом, патологическая импульсация из первичного очага повышенной возбудимости вызывает стимуляцию эфферентных систем, имеющих НА-, ДА-, Глу-, Сер-, АХ-ергические и др. нейроны, которые в свою очередь способны вовлечь в развитие патологической системы следующие области ЦНС с разной нейрохимической организацией (афферентация IV ранга). Сплошные стрелки-дуги отражают возможные межцентральные взаимодействия между нейрохимической передачей в популяциях нейронов [5]. Полиморфность последних может объясняться преимущественным поражением конкретных медиаторных систем в разных областях мозга, имеющих наибольшую чувствительность к повреждающему воздействию и определяет клиническую картину заболевания.

явно недостаточным, поскольку понижается лишь входящее афферентное возбуждение и нет влияния на активность самой популяции гиперактивных нейронов (бензодиазепины, сульфат магния, барбитураты).

Обсуждая эффекты влияния тимостабилизаторов на метаболизм медиаторов, можно предполагать, что их действие отличается значительной вариативностью, и общепризнанных эффектов подобной активности нет. Это обусловлено тем, что в зависимости от региона афферентации, подавление активности эргических нейронов будет сопровождаться изменением функциональной активности медиаторных

процессов только в этой зоне афферентных проекций. Гетерогенность медиаторных изменений связана с изменением активности эргических нейронов, иннервирующих соответствующий регион мозга, и нейрохимические изменения, регистрируемые в зоне проекции, зависят также от межмедиаторных взаимодействий и модуляций активности вторичных нейрональных сетей в конкретном месте. Если зоны иннервации достаточно объемны (как, например, для моноаминергических систем), то эффекты препаратов могут определять работу мозга в целом при том условии, что активность эргических нейронов слишком высока (рисунок).

Таким образом, фармакодинамический контроль возбудимости нейронов сводится к уменьшению возбудимости преимущественно гиперактивных нейронов. Поскольку ключевым этапом деполяризации мембраны является перераспределение ионов между внутри- и внеклеточным пространством, согласно классическим вариантам фармакологического воздействия антиконвульсантов, перспективными будут средства мембранотропного действия, а также усиливающие действие ГАМК и тормозящие ВАК-ергические процессы.

Антиконвульсанты, изменяющие ионный транспорт за счет химиопосредованных механизмов (медиаторотропные средства – бензодиазепины, барбитураты, антагонисты ВАК-ергических систем), первично в большей степени способны влиять на этапы патогенеза, связанные с иррадиацией патологического возбуждения. При высоком уровне функциональной активности системы, на которую приходится действие препарата (в малых нейрональных сетях), их эффект направлен не столько на снижение мощности очагов возбуждения, сколько на изменение активности сопряженных сетей II, III и т.д. порядка. Подавление первичной повышенной активности минимально, не отчетлив и эффект стабилизации психических функций (только угнетение), поэтому можно говорить лишь о развитии гипноседативных эффектов. Не все антиконвульсанты относятся к тимостабилизаторам: именно производные бензодиазепинов и барбитуровой кислоты не рассматриваются в качестве таковых, также как и некоторые из современных препаратов (табл. 2).

Как известно, одним из важнейших этапов патогенеза эпилепсии является развитие нейродегенеративных поражений [7]. Локализация подобных

изменений во многом связана с чувствительностью афферентных зон, куда поступают эпилептиформные разряды. Известно, что практически любое избыточное возбуждение связано с развитием нейродегенерации клеток (нарушение откачки внутриклеточного натрия ведет к отеку клетки, а при слабости АТФазной активности – к её полной гибели, без активации процессов апоптоза). Кроме этого механизма, важнейшую патогенетическую роль отводят системе ВАК, как пусковому механизму развития нейродегенеративных процессов апоптозного характера. Препараты, ограничивающие физиологическое действие этой системы (прямые и непрямы антагонисты ВАК – барбитураты, ламотриджин) в той или иной мере способны оказывать нейропротективный эффект [12].

Поскольку представительство моноаминергической передачи в ЦНС весьма велико, то можно полагать, что повышена и чувствительность этих систем к повреждающему воздействию. При инициации этих процессов вероятно диссоциация и реструктуризация взаимодействий между отдельными системами («болезни» и компенсации) [21]. Рассматривая антиконвульсанты, как средства, способные выступать в роли координаторов нейрофункциональных взаимодействий, стабилизирующих/нормализующих межцентральные взаимодействия между нейрхимическими системами, их применение, как сказано выше, в фазе текущих перестроек будет нецелесообразным.

Немаловажный аспект клинического применения антиконвульсантов связан с безопасностью их использования. Безусловно, нежелательные эффекты рассматриваемых средств можно условно поделить на две группы, причем «общие» побочные эффекты

Таблица 2

Спектр клинической эффективности антиконвульсантов при разных формах эпилепсии и аффективной патологии

Форма	Парциальная эпилепсия		Идиопатическая генерализованная эпилепсия		
	Парциальные приступы	Вторично генерализованные	Абсансы	Миоклонии	Генерализованные тонико-клонические
Фенобарбитал	+	+	-/↑	-/↑	+
Фенитоин	+	+	-/↑	-/↑	+
Этосуксимид	-	-	+	-	-/↑
Ламотриджин*	+	+	+	+/?	+
Габапентин	+	+	-/↑	-/↑	+/?
Оскарбазепин*	+	+	-/↑	-/↑	+
Топирамат*	+	+	?	+	+
Леветирацетам	+	+	-	+	+
Прегабалин	+	+	-/↑/?	-/↑/?	+/?
Зонисамид	+	+	+/?	+	+
Лакосамид	+	+	-	-	+/?
Карбамазепин*	+	+	-/↑	-/↑	+
Вальпроаты*	+	+	+	+	+
Фелбамат			Леннокс-Гасто		
Тиагабин	+				
Вигабатрин				Веста	
Стирипентол				Драве	
Руфинамид			Леннокс-Гасто		

Примечания представлены с дополнениями по [8,18]: + – эффективен; - – не эффективен; ↑провокация; ? – ожидаемый, не доказанный в клинических исследованиях; * – применяются в качестве нормотимиков/тимостабилизаторов.

всех противоэпилептических препаратов оказываются схожи. Фактически речь идет о тяжелых реакциях, связанных с влиянием на делящиеся клетки (патология крови, беременности, ЖКТ, эпидермиса и т.п.) и побочные эффекты, обусловленные преимущественным действием препарата (если таковой есть) на мишени медиаторных звеньев. В последнем случае «специфичность» побочных эффектов определяется нарушением функциональной активности этой системы и вызываемым вследствие этого поражением высших функций ЦНС. Особое отношение это имеет к производным бензодиазепина [13] и барбитуровой кислоты (спектр действия тормозящего эффекта у последних выше, поскольку кроме ГАМК-потенцирующего действия, они обладают способностью блокады некоторых подтипов рецепторов ВАР), которые могут инициировать когнитивный дефицит [16, 17].

Таким образом, провести фармакодинамическое разделение между группами тимостабилизаторов и средствами, обладающими противоэпилептической активностью, не представляется возможным. Единственным критерием, который условно может выделить антиконвульсанты – прямое синаптотропное действие (изменение катионно-анионного транспорта через взаимодействие со специфическими химиоуправляемыми рецепторами). Создается впечатление, что подобные средства практически не обладают тимостабилизирующим действием (барбитураты, производные бензодиазепина – возможно, первичный (гипноседативный) эффект перекрывает тимостабилизирующее действие). Нельзя также не обра-

тить внимание и на то, что большинство истинных тимостабилизаторов действуют и на ионные каналы кардиомиоцитов (вероятно и других клеток), обладая определенными анти-/аритмогенными свойствами. Также вызывает определенный интерес и то, что побочные эффекты антиконвульсантов сильно напоминают таковые препаратов, меняющих метаболические процессы в клетках (цитостатики). Следует подчеркнуть в этом смысле, что они стоят ближе к препаратам лития, чем к средствам с прямым синаптотропным действием.

Можно полагать, что группа истинных тимостабилизаторов – это прежде всего средства, способные изменять метаболизм нейронов, минимально действуя на первичные медиаторные процессы. При этом отсутствие избирательности действия подтверждается и в том, что эти препараты весьма эффективны при терапии нейропатического болевого синдрома [14], а также тех состояний, в структуре которых выражен патогенетический механизм формирования очага детерминантной гиперактивности (некоторые нозологические формы тревожной патологии). С одной стороны, столь широкое универсальное фармакодинамическое действие в известной мере определяет и крайне широкие показания к назначению тимостабилизаторов, но с другой, создает и определенные ограничения, связанные с этапами патогенетического развития болезни, которые исключают применение препаратов для стабилизации аффекта в острой фазе заболевания, протекающего вне рамок БАР и в фазе стабилизации ремиссии на нестабильном фоне течения болезни.

ЛИТЕРАТУРА

- Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга человека. М., Медицина, 1978. 240 с.
- Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6, № 1–2. С. 1139–1155.
- Новикова Л.А. Электроэнцефалография и ее использование для изучения функционального состояния мозга // Естественные основы психологии / Под ред. А.А. Смирнова, А.Р. Лурия, В.Д. Небылицына. М.: Педагогика, 1978. С. 155–177.
- Avoli M., Oliver A. Electrophysiological properties and synaptic responses in the deep layers of the human epileptogenic neocortex in vitro // J. Neurophysiol. 1989. Vol. 61. P. 589–606.
- Blumenfeld H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy // Epilepsia. 2003. Vol. 44, Suppl. 2. P. 7–15.
- Buzsáki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // Science. 2004. N 304. P. 1926–1929.
- O'Dell C.M., Arabinda D., Wallace G.V., Ray S.K., Banik N.L. Understanding the basic mechanisms underlying seizures in medial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: A review // J. Neurosci. Res. 2012. Vol. 90. P. 913–924.
- Diane L.-C. Antiepileptiques de nouvelle generation, l'imperatif tolerance // Actapha. 2008. 475. Vol. 47:17–21.
- Dichter M. A. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66, N 4. P. 443–447.
- Evan A.T., Petrou S. Network-specific mechanisms may explain the paradoxical effects of carbamazepine and phenytoin // Epilepsia. 2013. Vol. 54, N 7. P. 1195–1202.
- Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. 2005. Vol. 46. P. 470–472.
- Flamm E.S., Demopoulos H.B., Seligman H.L., Ransohoff J. Possible molecular mechanisms of barbiturate-mediated protection in regional cerebral ischemia // Acta Neurol. Scand. 1977. Vol. 64, N 5–6. P. 150–151.
- Hindmarch J., Ott H. Benzodiazepine receptor ligands, memory and information processing. Berlin etc: Springer, 1988. 317 p.
- Ivo W., Tremont-Lukats A., Megeff C., Backonja M.-M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes mechanisms of action and place in therapy // Drugs. 2000. Vol. 60, N 5. P. 1029–1052.
- Johannessen C.L. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy // CNS Drugs. 2008. Vol. 22, N 1. P. 27–47.
- Kamiya Y., Andoh T., Furuya R., Hattori S., Watanabe I., Sasaki T., Ito H., Okumura F. Comparison of the effects of convulsant and depressant barbiturate stereoisomers on AMPA-type glutamate receptors // Anesthesiology. 1999. Vol. 90, N 6. P. 1704–1713.
- Meldrum B.S. Neurology and Neurobiology. 1988. Vol. 46. P. 195–202.
- Navarro V. Médicaments anti-épileptiques // Presse Med. 2011. Vol. 40. P. 271–278.
- Perucca P., Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets // Epilepsy & Behavior. 2013. Vol. 26. P. 440–449.
- Sankar R., Holnies G.L. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: Relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects // J. Child Neurol. 2004. Vol. 19, Suppl. 1. P. S6–S14.
- Roger D.T., Whittington M.A., Buhl E.H. et al. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures // Epilepsia. 2001. Vol. 42, N 2. P. 153–170.

ПОЧЕМУ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ ТИМОСТАБИЛИЗАТОРАМИ (ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ)

В.Л. Козловский

С момента появления карбамазепина в конце 70-х годов XX века и регистрации у него «анальгетического» и психотропного эффектов началась эпоха экспансии противоэpileптических препаратов в практику лечения пациентов с психическими расстройствами, сначала при эпилепсии с сочетанными психическими нарушениями, а затем в качестве адъювантных средств при другой психической патологии. Пиком расширения показаний для антиконвульсантов стало использование их в качестве средств базовой терапии при биполярном аффективном расстройстве, а также как препаратов, назначаемых для преодоления терапевтической резистентности практически при любых формах психиче-

ских нарушений. В то же время, отсутствуют гипотезы, объясняющие механизм психотропного действия антиконвульсантов, что ограничивает возможности их адекватного применения в психиатрической практике.

В работе, на основе нейрофизиологических эффектов, связанных с влиянием препаратов на функциональные способности к генерации потенциалов нейронами и модуляцией функционирования нейрональных сетей в норме и при психических расстройствах, обосновывается механизм психотропного эффекта антиконвульсантов.

Ключевые слова: антиконвульсанты/тимостабилизаторы, нейроны, нейрональные сети, психотропная активность.

WHY ARE ANTICONVULSANTS THYMOSTABILIZERS (PSYCHOPHARMACOLOGY OF ANTIEPILEPTIC MEDICATIONS)

V.L. Kozlovsky

Since appearance in the end of 70s carbamazepine and recognition of its 'analgesic' and psychotropic effects, the anticonvulsants started their expansion into pharmacological treatment of patients with psychiatric disorders, first in cases of epilepsy with accompanying mental disturbances and later as an adjunct therapy in other mental disorders. The most striking examples of expansion became prescription of anticonvulsants as a basic medication for bipolar affective disorder and as an addition to initial medication in order to cope with therapeutic resistance in various mental

disorders. So far, there are no hypotheses that would explain the mechanism of their action and it could restrict their adequate use in psychiatric practice.

This article is an attempt to explain the mechanism of psychotropic effect of anticonvulsants by neurophysiologic effects influencing the functional capacity of neurons to generate signals and modulating the functioning neural networks in norm and in mental disorders.

Key words: anticonvulsants / thymostabilizers, neurons, neural networks, psychotropic effect.

Козловский Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения клинко-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева; e-mail: kvl1958@mail.ru

ПСИХОТЕРАПИЯ КАК ВРАЧЕБНОЕ ИСКУССТВО

Ю.И. Полищук

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

Согласно определению в Психотерапевтической энциклопедии под редакцией Б.Д.Карвасарского психотерапия является прежде всего лечебной медицинской дисциплиной с её клиническими основаниями [22]. В современном национальном руководстве по психиатрии психотерапия определяется как особый вид клинко-психологического вмешательства и межличностного взаимодействия, при котором больным оказывают помощь психологическими средствами [15]. Вместе с тем, психотерапия не является однозначно понимаемой областью научных знаний и практических подходов, а представляет собой различные психологические, медицинские, антропологические, философские и иные концепции, модели и подходы, частично взаимодействующие между собой с целью создания интегративной психотерапии. Согласно Декларации, принятой Европейской ассоциацией психотерапии в Страсбурге в 1990 году, психотерапия является особой дисциплиной из области гуманитарных наук. Существует представление о психотерапии не как технологии воздействия, а как идеологии совместного переживания (проживания) жизненного кризиса [4]. Таким образом, современная психотерапия, представленная множеством направлений, концепций и теорий переживает кризис своей научности [29]. Признаётся, что в мире науки психотерапия занимает маргинальное положение. Нет единой теории и методологии. Одной из основных проблем современной психотерапии является отсутствие общих подходов и чётких представлений о теоретической основе психотерапевтической практики [15]. Проблема эффективности психотерапии и способов её оценки остаётся во многом нерешённой [31]. В отличие от фармакотерапии при любом виде психотерапии и оценке её эффективности необходим учёт особенностей личности пациента и психотерапевта [32], его психотерапевтического мастерства, основанного на личном практическом опыте.

Стремление к стандартизации в диагностике и лечении больных является основной тенденцией в современной медицине и здравоохранении. Эта тенденция определяется утилитарными и коммерческими соображениями, дальнейшей автоматиза-

цией и компьютеризацией лечебно-диагностического процесса. Разработаны и внедряются стандарты и протоколы диагностики и лечения разных заболеваний. Усилены требования к их соблюдению. Введены понятия медицинских услуг. Во всём этом реализуется общий принцип – лечить болезнь, а не конкретного больного с его индивидуальными особенностями. Тенденция к глобальной стандартизации в диагностике и лечении больных наряду со своим положительным значением отражает в то же время по сути формальный, ремесленный подход в медицине и входит в противоречие с принципом лечения болезни у конкретного больного с его особенностями и отличиями. Именно этот принцип особенно важен в психотерапии, когда врачебные усилия направлены на оказание помощи страдающей личности пациента, являющейся уникальным и неповторимым образованием, требующим нестандартного подхода.

Практическая медицина в лице её лучших представителей всегда воплощалась в первую очередь во врачевании, которое является сугубо творческим индивидуализированным процессом и профессиональным мастерством, основанном на большом практическом опыте, включающем в себя как успехи, так и неудачи. При врачевании одни научные медицинские знания для эффективной помощи больному недостаточны. Врачевание, указывал академик А.Ф.Билибин, нельзя полностью свести к точным наукам. Для успешного врачевания необходим синтез научных рациональных знаний и эмоционального отношения к больному, понимание его переживаний и надежд. В постижении болезненного состояния должны принимать участие врачебная интуиция и эмоции врача, а не только его научные знания [1]. Установлено, что сопереживание в ситуации врач – больной обладает познавательной функцией [25, 27]. При врачевании с помощью врачебной интуиции пациент воспринимается целостно. Во врачебной, в частности психотерапевтической практике, интуиция играет большую роль. Многие выдающиеся клиницисты, в том числе психиатры и психотерапевты, демонстрировали примеры блестящей интуиции в диагностике, когда уже после первого

непродолжительного осмотра и краткого общения с больным ставился точный диагноз сложного заболевания, который затем подтверждался результатами объективных инструментальных и лабораторных исследований. Творческая интуиция, с помощью которой мысленно охватывается картина болезни, невозможна без художественной образности [14]. В процессе подлинного врачевания, которое является врачебным искусством, соединяются медицинские естественно-научные знания и гуманитарные знания из области психологии, этики, эстетики, педагогики, культурологии. В процессе врачевания, разнообразием которого является психотерапия, происходит творческое постижение индивидуальных особенностей больного, и этот процесс является как свойством науки, так и искусства.

Любая психотерапия основывается прежде всего на установлении психотерапевтического контакта. При этом спонтанная психологическая коммуникация между психотерапевтом и пациентом приобретает терапевтическую направленность. Большое значение в искусстве психотерапии, – указывал В.Е.Рожнов, – приобретает не только умение говорить самому, но и умение слушать больного, вызывать его на откровенный разговор, завоевывать его доверие [23]. Вот почему важным аргументом в пользу признания психотерапии искусством служит феномен эмпатии, лежащий в основе психотерапевтического контакта при разных видах психотерапии и определяющий в значительной степени её эффективность. В Психотерапевтической энциклопедии под редакцией Б.Д.Карвасарского отмечается, что оценка эмпатии тесно связана с такими характеристиками врача как профессиональное искусство, теплота, доброжелательность, надёжность, искренность, жизненный опыт. Эмпатия является генетически детерминированным свойством, усиленным жизненным опытом [15]. Искусство использования эмпатии заключается в оптимальной синхронизации намерений психотерапевта и ожидаемого эффекта. Специальные исследования показали положительную корреляцию между оценкой пациентами эмпатии психотерапевта и успехом лечения при применении различных видов психотерапии. Процесс и состояние эмпатии имеют своё объяснение и обоснование в теории вчувствования Липпса, известной в истории психологии искусства и разделявшейся Л.С.Выготским, который писал, что психология искусства «лучше всего объясняется выражением «вчувствование», в основании которого лежат чувства субъекта, переносимые на объект» [9].

Другим аргументом в пользу понимания психотерапии как искусства является феномен инсайта, который возникает и играет существенную роль как в процессе разных видов психотерапии, так и в процессе восприятия и постижения произведений искусства, в процессе художественного творчества. Третьим феноменом, объединяющим психоте-

рапию и искусство, является феномен катарсиса. Это состояние лежит в основе психологического механизма лечебного действия разных методов терапии духовной культурой, произведениями искусства и других психотерапевтических методов. Катарсис является не только психологическим и психотерапевтическим феноменом, но и эстетической реакцией со сложным преобразованием отрицательных переживаний и чувств в положительные переживания и чувства, оказывающие очищающее, возвышающее и гармонизирующее влияние на личность пациента. Помимо указанных феноменов, сближающих психотерапию и искусство, следует также назвать импровизацию, экспромт и интерпретацию, как творческие акты, имеющие большое значение как в процессе разных вариантов эклектической психотерапии, так и в процессе театрального, музыкального, эстрадного и других видов искусства. Импровизация и экспромт не подлежат регламентации, планированию и научному обоснованию. Они нередко делают психотерапевтический процесс, как и процесс художественного творчества, более эффективным и результативным. В их основе лежит вдохновенное вчувствование и проникновение в контекст переживаний, опора на нюансы межличностного взаимодействия и актуальной ситуации. Они возникают при необходимости отхода от стандартной психотерапевтической техники в целях большей индивидуализации психотерапевтического процесса с учётом личностных реакций пациента. Интерпретация является важнейшим элементом психоаналитической психотерапии. В частности толкование свободных ассоциаций, сновидений, оговорок, описок является особым искусством психоаналитика.

Холистический, целостный подход к больному, соответствующий биопсихосоциальной научной парадигме в медицине, предусматривает учёт особенностей состояния организма, психики и личности в их взаимосвязи. Такой целостный, системный подход требует от психотерапевта овладения не только медицинскими, но и гуманитарными знаниями. Чувственно-образное (художественное) мышление способно к синтетическому охватыванию всеобщей целостности через отдельное и особенное [13]. При Всемирной психиатрической ассоциации функционирует секция «Искусство и психиатрия». Этот факт свидетельствует о том, что современное личностно-ориентированное направление в психиатрии основывается на синтезе естественно-научных и гуманитарных знаний.

Ещё Г.И.Россолимо в работе «Врач и больной» писал, что врачебная профессия «демонстрирует счастливый симбиоз науки и искусства, опрокидывающий мнение об их несовместимости». Медицина, утверждал он, это «искусство, которому не суждено покидать идущей рука об руку и слившейся с ним медицинской науки». Обосновывая представление о психотерапии как искусстве, Р.Конечный и М.Боухал

писали: «Нужно принять во внимание индивидуальность личности, индивидуальность нарушения, индивидуальность жизненной среды, а также индивидуальность психотерапевтической взаимосвязи. В этом смысле – даже если мы это делаем на научной основе – психотерапия есть и останется искусством» [16]. От имени Профессиональной психотерапевтической лиги её президент В.В.Макаров заявил: «В России мы рассматриваем психотерапию в её триединстве: наука, искусство и ремесло... Образцы высокого искусства психотерапии показывают как мэтры, так и восходящие звёзды нашей профессии» [20]. О психотерапевтическом искусстве понимающей психотерапии со всей определённости говорит Ф.Е.Василюк. Он считает, что психотерапевтическая практика и техника требуют не только научно-психологической, но и искусствоведческой рефлексии с обогащением их средствами разных видов искусства [7]. В 2001 году вышла в переводе на русский язык книга Джеймса Бьюджентала «Искусство психотерапевта» [6]. Эта книга является пособием для психотерапевтов любых теоретических ориентаций, стремящихся приблизить психотерапевтическое мастерство к искусству. В ней есть разделы «Базовое искусство ведения беседы», «Артистизм психотерапевта», «Психотерапевт как художник». По мнению автора, мастерство психотерапевта проявляется в его способности соединять субъективное и объективное, искусство с наукой. Однако, несмотря на признание психотерапии искусством, теоретический аспект проблемы психотерапии как искусства и соответствующие ему моделирующие представления в России почти не разрабатываются. В центре внимания психотерапевтов находится позитивистская методология с опорой на принципы доказательной медицины, тогда как герменевтическая методология, адекватная психотерапии как искусству, предаётся забвению. Психотерапия как искусство ещё не является предметом исследования. По признанию В.Я.Семке, «в пользу обозначения психотерапии как искусства относят малую изученность этой дисциплины, законы которой трудно уловимы... и строятся частью только на опыте» [24].

Вместе с тем, подобно тому, как принято говорить об искусстве хирурга, в частности пластического хирурга, можно с полными основаниями говорить об искусстве психотерапевта. Его главным инструментом, помимо знаний и навыков, является его собственная личность, её духовный, культурный потенциал, внешний вид, манеры, мимика и пантомимика, тон и тембр голоса, стиль речи. Высота голоса, его тембр, эмоциональная окрашенность, разнообразие интонаций являются важными элементами психотерапевтического воздействия на больного. Голосовая и речевая культура психотерапевта является психотерапевтической ценностью, которую следует отнести к значимым элементам психотерапевтического искусства.

Психотерапия с помощью средств искусства известна давно. Её эффективность при умелом применении библиотерапии, музыкотерапии, театротерапии и других видов арттерапии, эстетотерапии не вызывает сомнений. Под влиянием произведений искусства больной глубже и шире осознаёт себя как личность, углубляет своё самосознание. При арттерапии, включённой в психосоциальную терапию, искусство становится корректором психических отклонений, средством формирования целостной личности и способом социальной адаптации инвалидов. Для психотерапевта большое значение имеет умение говорить на языке искусства [12]. Обращаясь к искусству, используя образное мышление, образные представления, фантазию, интуицию, психотерапевт получает важные, дополнительные к научным знаниям средства для более глубокого понимания внутреннего мира пациента и находит средства воздействия на него в целях оздоровления. Психотерапия с использованием произведений искусства предполагает высокий уровень культурного и духовного развития самого психотерапевта, его способность творческого индивидуального подхода к пациенту. При этом познавательные возможности науки, научных знаний дополняются познавательными возможностями искусства. Основные способы познания в искусстве – понимание, интуиция и рефлексия [13]. Творческая интуиция невозможна без художественной образности [14]. Подлинное искусство, в том числе психотерапевтическое, способно коренным образом изменить психическое состояние человека, его чувства, мысли, представления и убеждения [10, 19]. Оно способно избавить больного человека от переживаний отчуждённости, смыслоутраты и одиночества, которые часто приводят к аффективным и невротическим расстройствам. Искусство помогает понять настоящее и создаёт установку на будущее [9]. Искусство, как психотерапия, возвращает людей от частных истин, раздробленных целей, разобщённого существования к полноте человеческого смысла.

Союз науки и искусства, их синтез в психотерапии неизбежен и закономерен. Это, в частности, видно на примере метода Терапии творческим самовыражением, который его автор М.Е.Бурно однажды парадоксально определил как «научное искусство» [5].

Поиск и нахождение созвучия между классической музыкой, цветами и чертами характера при этом методе не имеют в психотерапевтическом процессе научного обоснования. Они основаны на эмоциональном восприятии и образном мышлении, имеющими прямое отношение к искусству. Сама находка этого психотерапевтического приёма – пример искусства, а не науки. Это же касается приёмов нахождения созвучия между творчеством художников, писателей, поэтов и личностными особенностями, характерологическими радикалами пациентов. Обстановка и психологическая атмосфера, в которой проводится

групповая ТТС, также является элементом искусства лечения средой. Ярким примером групповой психотерапии как искусства является психотерапевтический театр для психически больных [5]. Работа группового психотерапевта сопоставима с работой дирижёра оркестра. Можно говорить об искусстве проведения групповой психотерапии в форме групповых дискуссий, разыгрывания ролевых ситуаций, пантомимических сцен, проективных рисунков с последующим их коллективным обсуждением.

Метод имаготерапии И.Е.Вольперта является разновидностью игровой психотерапии [8]. В его основе лежит театрализация психотерапевтического процесса, направленная на развитие у пациентов способности входить в определённый образ или роль и таким способом уходить от своего болезненного «Я», деформированного болезнью. Творческое воспроизведение заданного лечебного образа по аналогии с работой актёра способствует мобилизации жизненного опыта, волевых качеств, воображения, способности к саморегуляции. В помощь психотерапевту-имаготерапевту привлекаются в качестве консультантов профессиональные актёры. Радость коллективного творчества и творческого самовыражения оказывает оздоравливающее действие на пациентов, способствует повышению их самооценки, уверенности в себе, компенсации психопатологических нарушений.

Гуманитарными дисциплинами, с которыми должны быть хорошо знакомы психотерапевты как в теоретическом, так и практическом отношении, являются эстетика и искусствоведение. Нельзя успешно лечить с помощью произведений искусства и поднять психотерапевтический процесс на уровень искусства без знания основ, понятий и категорий эстетики и искусствоведения как гуманитарных дисциплин. Эстетическое сознание является одной из форм индивидуального сознания, и психотерапевт должен уметь его оценивать и влиять на него в лечебных целях.

Результаты познания пациента и воздействия на него с помощью средств искусства принципиально непередаваемы с языка художественных образов и представлений на язык формализованных научных понятий. Понимание индивидуального существования отличается от принятых в науке методов и норм познания [2, 30]. В данной ситуации наука и искусство сосуществуют на правах своеобразной дополненности, исключающей их взаимозаменяемость [26]. Проведение научного анализа личности больного только с применением шкал и опросников без погружения в его внутренний субъективный мир приводит к «умерщвлению» живой «ткани» личности абстракциями логического и количественного статистического анализа. Считается, что позитивистская методология и стремление искать в гуманитарном знании математически строгих, раз и навсегда верных истин являются неприемлемыми [11]. Психотерапев-

тическое искусство почти не передаётся и не усваивается путём стандартизированного обучения.

Приведём дополнительные свидетельства в пользу признания психотерапии врачебным искусством на примере широко известных и авторитетных психотерапевтических методов.

В руководстве по гештальт-терапии И.Д.Булюбаши имеется раздел под названием «Родственные характеристики искусства и гештальт-терапии». В нём говорится о том, что гештальт-терапия может рассматриваться как творческий психотерапевтический подход, имеющий множество точек пересечения с искусством как таковым, и как терапевтическое направление, использующее различные формы творческой деятельности, художественные средства и материалы. Основатели гештальт-терапии говорили о необходимости побуждать клиентов к самовыражению через соответствующие художественные средства и материалы. По мнению Лауры Перлз, психотерапия больше искусство, чем наука, а интуиция и непосредственность художника так же необходимы для хорошего психотерапевта, как и научное образование [3]. Существует межрегиональный институт Гештальт-терапии и Искусства, который является частью Московского института Гештальт-терапии и частью Европейской ассоциации Гештальт-терапии. Этот институт развивает представления о психотерапии как искусстве, проводит семинары по теме «Психотерапия как искусство», изучает связи психотерапии и искусства.

По образному выражению психоаналитика Ж.Лакана, психоанализ З.Фрейда подобен искусству хорошего мясника, с умением разделяющего тушу животного [17]. Психоаналитическая психотерапия – это система зондов в сферу бессознательного путём анализа свободных ассоциаций, толкования сновидений и оговорок, явлений переноса, а также других феноменов. Основным приёмом этого вида психотерапии является интерпретация различных проявлений бессознательного и перевод их в сферу сознания на основе герменевтической методологии, в основе которой лежит искусство истолкования литературных, исторических, религиозных и иных текстов. Психоаналитическая психотерапия представляет собой интерсубъективный процесс, включающий в себя диалог между двумя личностными мирами, при котором происходит развёртывание, прояснение и трансформация субъективного мира пациента. Такая психотерапия основывается на качественном анализе психического функционирования отдельного пациента. Многие феномены, выявляемые и возникающие в процессе психоаналитической психотерапии не подлежат, подобно произведениям искусства, количественному, объективному анализу, так как их проявление возможно только в условиях и в результате длительного, близкого и доверительного контакта с пациентом, который формируется при этом виде психотерапии [18]. По

мнению современных психоаналитиков, искусство психоаналитической психотерапии заключается в том, чтобы найти правильное равновесие между тем, насколько и как должны использоваться два терапевтических средства: интерпретация и взаимоотношение с пациентом [28].

Для экзистенциально-гуманистического направления в психотерапии, включающего в себя клиент-центрированную, экзистенциальную психотерапию, гештальт-терапию, транзактный анализ, а также различные виды арттерапии, характерным является тесное соприкосновение с искусством, использование многих средств и элементов художественного творчества в процессе психотерапии. Экзистенциально-гуманистическая психотерапия опирается на феноменологические методы вчувствования, интуиции и диалога. Как отмечал И.Ялом, опытный терапевт часто неявным, в том числе и для себя самого, образом работает в экзистенциальной модели. Он «кожей» чувствует коренную проблему пациента и соответственно реагирует [33]. Феноменологический метод, который используется экзистенциальными психотерапевтами, основан на чувствах, непосредственно схватывающих сущность явлений, как это имеет место в разных видах художественного творчества. Интуиция как способ познания основана на непосредственной данности явлений сенсорному восприятию без всякой предвзятости и во всех деталях. Интуиция играет важную роль при установлении контакта и взаимодействия психотерапевта с пациентом. Согласно К.Ясперсу, психотерапевт-феноменолог должен «транспортировать» себя в психическое состояние пациента и эмпатически переживать все события так, как их переживает пациент.

Экзистенциально-гуманистическая психотерапия направлена на раскрытие и стимулирование потребности пациента в самоактуализации и обретении смыслов своей жизнедеятельности, её нравственную

самооценку. Эти задачи могут быть достигнуты и достигаются с помощью средств искусства, творческого их восприятия и осмысления. Для экзистенциальной психотерапии принципиально неприемлемо использование каких бы то ни было типологий и универсальных интерпретаций. Постичь психически больного можно только в контексте всей его жизни и всех его переживаний.

Заключение

Рассмотрение и анализ приведенных данных позволяет с достаточными основаниями заключить, что психотерапия на протяжении всего своего существования, начиная от архаических форм целительства до современных психотерапевтических техник, в значительной мере является искусством врачевания. Она неизменно включает в себя в той или иной форме и степени элементы и средства искусства, использует способы эстетического воздействия на больных с лечебной целью. Психотерапия является не только медицинской, но и гуманитарной дисциплиной. Союз медицины и искусства в области психотерапии является наиболее тесным и плодотворным по сравнению с другими медицинскими дисциплинами. Его необходимо дальше творчески развивать как в теории, так и в психотерапевтической практике. Стремление ограничить теоретическую психотерапию рамками научной медицины или медицинской психологии и исключить или принизить гуманитарные подходы к ней является одной из причин кризиса в психотерапии. Интеграционные процессы на стыке медицины и искусства имеют большое значение для дальнейшего развития теоретической и практической психотерапии, которая является важной составляющей частью современной психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации не только психически больных, но и больных с другими видами патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Билибин А.Ф. Методологические аспекты врачевания. М.: Медицина, этика и деонтология, 1983. С. 137–151.
2. Бодалёв А.А. Восприятие и понимание человека человеком. М., 1982.
3. Булюбаш И.Д. Руководство по гештальт-терапии. М., 2004.
4. Бурлачук Л.Ф., Жидко М.Е., Кочарян А.С. Психотерапия. Киев, 2004.
5. Бурно М.Е. Клиническая психотерапия. М., 2000.
6. Бьюдженталь Дж. Искусство психотерапевта. СПб.: Питер, 2001.
7. Василюк Ф.Е. Кларификация как метод понимающей психотерапии // Вопросы психологии. 2010. №5. С. 13–25.
8. Вольперт И.Е. Психотерапия. Л., 1972.
9. Выготский Л.С. Психология искусства. М., 1987.
10. Горелов А.А. Культурология в вопросах и ответах. М., 2005.
11. Громов Е.С. Искусство и герменевтика. СПб., 2004.
12. Заховаева А.Г. Искусство. Социально-философский анализ. М., 2005.
13. Зись А.Ф. Некоторые размышления об искусстве XX века // Современное искусствознание. Методологические проблемы. М.: Наука, 1994.
14. Изуткин А.М., Петленко В.П., Царегородцев Г.И. Социология медицины. М., 1981.
15. Карвасарский Б.Д., Незнанов Н.Г. Психотерапия // Психиатрия. Национальное руководство. М., 2009. С. 828–863.
16. Конечный Р., Боухал М. Психология в медицине. Прага, 1983.
17. Лакан Ж. Семинары. Книга 1. Работы Фрейда по технике психоанализа. М., 1998.
18. Лейбин В.М. Процессуальные модели в психоанализе // Психоаналитический вестник. 2007. № 17. С. 158–176.
19. Лисицын Ю.П., Изуткин А.М., Матюшин И.Ф. Медицина и гуманизм. М., 1984.
20. Макаров В.В. Русскоязычная психотерапия в контексте всемирной психотерапии // Психотерапия. 2010. № 10. С. 54–60.
21. Михайлов А.В. О методе в искусстве // Современное искусствознание. Методологические проблемы. М.: Наука, 1994.
22. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б.Д. Карвасарского. СПб., 1998.
23. Рожнов В.Е. Медицинская деонтология и психотерапия // Руководство по психотерапии. Ташкент, 1979. С. 43–55.
24. Семке В.Я. Место психотерапии в социокультурологическом пространстве // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2002. № 4. С. 7–11.
25. Симонов П.В. О познавательной функции сопереживания // Вопросы философии. 1979. № 9. С. 137–142.
26. Симонов П.В., Ершов П.М. Темперамент, характер, личность. М., 1984.
27. Ташлыков В.А. Психология лечебного процесса. Л., 1984.
28. Треурнет Н. Что такое психоанализ сегодня? // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. Т. 4, № 3. С. 55–72.

29. Тукаев Р.Д. Психотерапия, теории, структуры, механизмы. М., 2007.
30. Филатов В.П. Научное познание и мир человека. М., 1989.
31. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Никитина И.В., Пуговкина О.Д. Научные исследования процесса психотерапии и её эффективности: современное состояние проблемы. Часть 1 // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 3. С. 92–100.
32. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Никитина И.В., Пуговкина О.Д. Научные исследования процесса психотерапии и её эффективности: современное состояние проблемы. Часть 2 // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 1. С. 70–79.
33. Ялом И. Экзистенциальная психотерапия. М., 1999.

ПСИХОТЕРАПИЯ КАК ВРАЧЕБНОЕ ИСКУССТВО

Ю.И. Полищук

Одной из причин кризиса современной психотерапии, которая занимает маргинальное положение в науке, является недооценка и игнорирование междисциплинарной модели психотерапии как врачебного искусства. В качестве основных признаков и феноменов, объединяющих психотерапию и искусство, выделяются эмпатия, инсайт, катар-

сис, импровизация, экспромт, интерпретация. На примере самых разных видов и методов психотерапии приводятся аргументы в пользу признания психотерапии врачебным искусством.

Ключевые слова: психотерапия, методы психотерапии, врачебное искусство.

PSYCHOTHERAPY AS A THERAPIST'S ART

Yu.I. Polischuk

An interdisciplinary model of psychotherapy as a therapist's art is underappreciated and neglected nowadays, and that is one of the causes of crisis in modern psychotherapy. Empathy, insight, catharsis, improvisation and interpretation happen to be common features and phenomena for

both psychotherapy and art. The author provide arguments in favour of psychotherapy being a therapist's art and they give examples from various types and methods of psychotherapy.

Key words: psychotherapy, methods of psychotherapy, therapist's art.

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

В № 3 от 2015 года была допущена ошибка в названии статьи Д.В.Ястребова «Атипичные антипсихотические препараты группы замещенных бензамидов: тиаприд, сульпирид и амисульприд. Особенности фармакологического действия и клинического применения».

Приносим извинения автору.

Редакция журнала «Социальная и клиническая психиатрия»

ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Д.А. Полянский, В.В. Калинин

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

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических заболеваний, характеризующееся дисгармоничностью и утратой единства психических функций. Шизофрения проявляется сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататон-гебефренной, аффективной и другой), негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная, социальная отгороженность) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, и приводящее в большинстве случаев к стойким нарушениям социальной адаптации и трудоспособности.

По данным эпидемиологических исследований распространенность шизофрении оценивается в пределах 0,8–1,0%, а этим заболеванием страдает 45 млн. человек. В России показатели заболеваемости (15,9 на 100 000 нас.) и распространенности (392,0 на 100 000 нас.) шизофрении находятся на уровне среднемировых [22].

Несмотря на достижения мировой психиатрии в области нейробиологии шизофрении и установление некоторых ключевых механизмов действия высокоактивных антипсихотических средств, причины и сущность этого заболевания остаются недостаточно изученными. Вследствие этого до сих пор не существует единой концепции этиологии и патогенеза шизофрении.

На современном этапе развития психиатрии можно выделить две основные группы теорий этиологии и патогенеза шизофрении – психогенеза и биологические теории [21], включающие аутоинтоксикационную, дофаминовую, серотониновую, норадренергическую теории, глутаматергическую, простагландиную, мускариновую гипотезы (гипотезы нарушения баланса нейротрансмиттерных систем), гипотезу свободных радикалов, дизонтогенетическую теорию и иммунологические гипотезы. Иммунологические гипотезы шизофрении основываются в основном на представлениях об аутоиммунных процессах.

Развитие иммунологического направления в биологических исследованиях психических заболеваний тесно связано с прогрессом в фундаментальной иммунологии, оно отражает все этапы развития

иммунологии от первых концепций гуморального иммунитета до современных теорий клеточно-гуморальных взаимодействий при формировании иммунного ответа.

Исследования, проведенные на протяжении ряда десятилетий, убедительно свидетельствуют о вовлечении иммунной системы в патогенетические и патофизиологические процессы при шизофрении [10, 11, 57, 58].

Так, еще с начала XX века начал рассматриваться вопрос о роли иммунной системы в патогенетических механизмах развития шизофрении. Первые работы в данном направлении касались скорее вопросов клеточного иммунитета, учитывая определенные технические ограничения в проведении исследований. В 1903 году были обнародованы данные [32] о повышении уровня Т-лимфоцитов в периферической крови у больных на начальных стадиях развития шизофренического процесса. В 1930 году [33] у больных шизофренией, помимо собственно повышения показателей Т-лимфоцитов в периферической крови, выявлено снижение взаимоотношения Т-лимфоцитов и эозинофилов, а также появились данные о том, что у больных шизофренией отмечается пролонгированная реакция гиперчувствительности. Данные исследования представляют интерес потому, что они проводились еще в эпоху начала применения антипсихотической терапии, что подтверждает точку зрения об изначально существующих нарушениях в иммунной системе у пациентов с шизофренией.

Исследования иммунологически компетентных клеток (лимфоцитов) у больных шизофренией начались во второй половине XX века.

Первоначально механизм развития шизофрении связывали с выработкой в организме больных антител к мозговым антигенам [7, 43].

В начале 60-х годов прошлого века были впервые опубликованы данные о существовании в периферической крови больных шизофренией морфологически измененных лимфоцитов или атипичных лимфоцитов. Речь шла об изменении структуры хроматина их ядра [7, 40], причем атипичные лимфоциты

отмечались преимущественно у пациентов, находящихся в остром психотическом состоянии, то есть в начале болезни или при ее обострении. В последующих работах не обнаруживалось какой-либо связи между появлением атипичных Т-лимфоцитов и этапом течения шизофрении [38].

В работах С.Ф.Семенова, Н.И.Кузнецовой и соавт. [13, 24–26] было установлено, что сыворотка крови больных шизофренией примерно в 1/3 случаев связывает комплемент с нативным антигеном головного мозга человека. Это означает, что в организме больных образуются аутоантигены из ткани мозга и вырабатываются специфические к ним антитела. Клинический анализ позволил авторам прийти к выводу, что антитела в мозговой ткани больных шизофренией находятся преимущественно у длительно болеющих с чертами дефекта в клинической картине.

В связи с выявлением у больных шизофренией в крови мозговых антигенов и противомозговых антител возникает вопрос о возможности отнесения шизофрении к аутоиммунным заболеваниям, хотя правильнее говорить о шизофрении как о болезни, сопровождающейся аутоиммунными реакциями.

К настоящему времени сформировались два главных направления в иммунологии шизофрении: изучение роли мозгоспецифических белков в механизмах формирования аутоиммунных реакций и исследование особенностей иммунологически компетентных клеток при этом заболевании.

По мере развития представлений о механизмах аутоиммунных реакций, внимание исследователей сосредоточилось на изучении особенностей клеточного иммунитета. В дальнейших работах во многом повторялись ранее полученные результаты, но отмечались существенные клинико-иммунологические корреляции [46, 47]. Причины появления в крови больных шизофренией лимфоцитов с измененной морфологией до сих пор не ясны. Существует мнение, что это связано с аутоиммунным процессом. Эта связь вполне вероятна, поскольку некоторые авторы находили атипичные лимфоциты при таких классических аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит, миастения, системная красная волчанка [48]. Другие исследователи предполагали, что появление атипичных лимфоцитов при шизофрении связано с эффектом психотропных препаратов, используемых для лечения больных [36, 38, 57]. Hirata-Hibi и соавт. [46] отрицали это предположение, основываясь на том, что атипичные клетки обнаруживают не только у леченых больных, но и у их здоровых родственников.

Важным разделом изучения состояния иммунологически компетентных клеток при шизофрении явилось исследование количественных соотношений и функциональных особенностей Т-лимфоцитов и их субпопуляций [40]. Однако данные исследований оказались крайне противоречивы. Установлено, что при шизофрении существуют два гене-

тически детерминированных нарушения – наличие антиtimoцитарных антител и снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Одной из причин неоднозначности полученных результатов могло быть различие в клинической выборке обследуемых больных, недостаточно дифференцированный подход к клинической характеристике больных: больные с хроническим течением и находящиеся в остром психотическом состоянии анализировались как одна группа, при этом часто не учитывалось клиническое состояние больного на момент обследования (приступ, ремиссия). Отличия выявляются при разделении общей группы больных шизофренией по клиническим формам заболевания.

В группе больных параноидной шизофренией были выявлены увеличение числа Т-хелперов и уменьшение числа Т-супрессоров, в группе больных малопрогредиентной шизофренией обнаружено уменьшение общего числа Т-лимфоцитов; число же клеток-киллеров у больных всех групп не отличалось от такого числа у здоровых людей. Данные о снижении функциональной активности Т-лимфоцитов при шизофрении были полностью подтверждены во многих работах [37, 41, 55, 56].

Согласно данным современных иммунологических исследований, число Т-лимфоцитов у больных шизофренией в отличие от здоровых людей несколько повышено [65]. Заметные отличия по числу Т-хелперов и Т-супрессоров выявляются при разделении общей группы больных шизофренией по клиническим формам заболевания [11]. В группе больных параноидной шизофренией выявляется увеличение числа Т-хелперов и уменьшение числа Т-супрессоров, в группе больных малопрогредиентной шизофренией обнаружено уменьшение общего числа Т-лимфоцитов.

При изучении функционального состояния Т-лимфоцитов у больных шизофренией обнаружено снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию неспецифическими митогенами [7].

Более того, активным индуктором сниженной пролиферативной активности Т-лимфоцитов оказалась сыворотка крови больного и присутствовавшие в ней антитимические антитела. В модельных опытах *in vitro* было продемонстрировано тормозящее действие сыворотки крови больного шизофренией на лимфоциты периферической крови здорового человека: пролиферативная активность этих клеток в ответ на неспецифические митогены в присутствии сыворотки крови больного шизофренией оказалась достоверно сниженной по сравнению с таковой в присутствии аутологичной сыворотки [3, 12, 16, 29]. Это дало основание предположить, что в снижении пролиферативной активности лимфоцитов при шизофрении определенную роль играют антитимические антитела. Такие антитела, активно взаимодействуя с антигенами Т-клеток, могут служить пре-

пятствием для взаимодействия митогена с поверхностными структурами этих же клеток [8, 9, 58, 60].

Аналогичное действие могут оказывать и противомозговые антитела, которые в силу общности антигенов мозга и вилочковой железы (тимуса) также будут взаимодействовать с Т-лимфоцитами.

Само подавление антителами способности лимфоцитов отвечать пролиферацией на стимуляцию митогенами может быть обусловлено как прямым экранированием антителами рецепторов для митогенов, так и цитотоксическим действием антител на часть популяции Т-клеток (нельзя исключить и сосуществование или последовательное проявление обоих этих процессов по мере развития шизофренического психоза).

Данные о снижении функциональной активности Т-лимфоцитов, включая снижение числа CD4⁺ (Т-хелперов) и CD8⁺ (Т-супрессоров) лимфоцитов крови при шизофрении, были подтверждены во многих работах [35, 57, 58].

К настоящему времени достаточно известно об участии нейроиммунных нарушений в патогенезе эндогенных расстройств [4, 16, 55, 58].

Нейроиммунные нарушения могут быть связаны как с изменением регулирующего влияния центральной нервной системы на систему иммунитета, так и с дисфункцией иммунокомпетентных клеток, нарушением ими продукции цитокинов, выполняющих ключевую роль в передаче сигнала между нервной и иммунной системами [64, 67].

Как показано в 2011 году [15], иммунные нарушения у больных с параноидной шизофренией характеризуются умеренно выраженной супрессией клеточного иммунитета, включая CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты, которая развивалась на фоне активации ряда параметров гуморального иммунитета.

Согласно литературным данным, для больных простой и резидуальной шизофренией характерна инертность иммунных нарушений.

С другой стороны, в группе больных с простой шизофренией отмечалась тенденция к повышению показателей гуморального иммунитета (IgM, IgA, циркулирующие иммунные комплексы), а при резидуальной шизофрении были установлены наиболее низкие значения лимфоцитов CD4⁺-фенотипа и самый высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Изменения нейроиммунных взаимодействий при шизоаффективном расстройстве с преобладанием депрессивной симптоматики схожи с таковыми при простой шизофрении, а по сравнению с другими формами шизофрении наблюдались самые высокие значения общего количества лимфоцитов, наиболее близкие к норме показатели зрелых Т-лимфоцитов.

Особенности иммунологической реактивности при шизотипическом расстройстве характеризуются ареактивностью как клеточного, так и гуморального иммунитета: наиболее близкие к значениям нормы

были значения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), уровни IgA, ЦИК и фагоцитарной активности нейтрофилов. Преобладание в клинической картине у больных негативной симптоматики по сравнению с продуктивной симптоматикой сопровождается, согласно литературным данным, более выраженной супрессией параметров Т-клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), более низкими значениями натуральных киллеров CD16⁺ и фагоцитарной активности нейтрофилов. Также имеют место более высокие показатели лимфоцитов с маркерами поздней активации HLADR и клеток, экспрессирующих Fas-рецепторы готовности к апоптозу CD95⁺. Для больных шизофренией с ведущей продуктивной симптоматикой характерна умеренная супрессия клеточного иммунитета.

Согласно данным работ последнего десятилетия, при острых состояниях при шизофрении отмечается повышенное общее количество Т-лимфоцитов ($58,4 \pm 16,2$ vs $49,8 \pm 11,2$; $p=0,02$) и количество Т-хелперов (CD4⁺) ($40,3 \pm 13,5$ vs $33,8 \pm 8,6$; $p=0,03$) по сравнению со здоровыми лицами [47]. Количество Т-супрессоров (CD8⁺) при новых случаях шизофрении по сравнению со здоровыми лицами снижено: ($25,8 \pm 5,1$ vs $30,9 \pm 6,8$; $p=0,02$) [30].

Различные эффекты применения антипсихотической терапии на иммунную систему также являлись предметом интереса многих научных публикаций. Так, известно, что наличие в периферической крови атипичных форм Т-лимфоцитов является результатом приема антипсихотической терапии. Согласно данным литературы [53, 71], хлорпромазин нарушает функционирование Т-лимфоцитов, на третьем месяце приема оланзапина происходит снижение соотношения T4⁺/T8⁺ - лимфоцитов в периферической крови. Что касается иных негативных воздействий нейролептиков на иммунную систему, существуют данные о нарушении уровня интерлейкин-6 и интерлейкин-1RA [52], а также, под воздействием препаратов данного класса, происходят изменения содержания (уровня) интерлейкиновых рецепторов. Немаловажными являются данные о неблагоприятном воздействии на белковые структуры, участвующие в процессах дифференцировки Т-лимфоцитов, на фоне приема препаратов галоперидол и клозапин [70].

По настоящее время существуют исследования, связанные с определением как общего числа лимфоцитов в периферической крови, так и содержания субпопуляций лимфоцитов среди пациентов с шизофренией, не принимающих препараты, но данные расходятся: по мнению группы авторов [69], у пациентов с шизофренией повышен уровень Т4-лимфоцитов по сравнению с группой контроля, тогда как все другие показатели не имеют достоверных различий. S.Theodoropoulou и соавторы [68] не нашли никаких статистически значимых различий ни по одному показателю. При сравнении общего уровня лимфо-

цитов и соотношения субпопуляций лимфоцитов до и после антипсихотической терапии на третьей неделе терапии общий уровень Т-лимфоцитов нарастает. Подобные изменения могут объясняться собственно действием антипсихотической терапии, влияние которой на иммунную систему неоднократно обсуждалось ранее [39].

Более того, существуют данные, свидетельствующие о том, что назначение пациентам с шизофренией препаратов с иммуномодулирующим действием не оказывало положительного эффекта на изменения уровня лимфоцитов, тогда как такой препарат как галоперидол, наоборот, демонстрировал лечебный эффект [61]. Подобные наблюдения могут свидетельствовать об изначальных, возникающих до назначения антипсихотической терапии, нарушениях в функционировании иммунной системы. A.Zvara и соавторами было показано, что у больных шизофренией повышен синтез D2+ рецепторов на лимфоцитах в периферической крови, при этом данный процесс не связан с приемом нейролептиков [73].

Исходя из вышеуказанного, существует предположение, что уровень общего содержания лимфоцитов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов, могут являться маркерами (лабораторными показателями), свидетельствующими о качестве терапевтического ответа. К примеру, X.Zhang и соавт. [72] показали, что клиническое улучшение психического состояния у пациентов с шизофренией коррелирует с повышением уровня Т4-лимфоцитов. N.Müller и соавт. [55], к примеру, предполагали, что пациенты с различными клиническими проявлениями основного заболевания будут иметь также различные показатели иммунной системы, то есть речь идет о взаимоотношении психической симптоматики и показателей иммунной системы. Приведенные данные позволяют сделать заключение, что при шизофрении имеет место снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и гиперактивация В-лимфоцитов. Сходные изменения иммунной системы часто наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях и заболеваниях с аутоиммунным компонентом [20, 41].

Одной из функций Т-лимфоцитов является продукция интерлейкина-2. Интерлейкины – это большая группа цитокинов, синтезирующихся в основном Т-лимфоцитами. Интерлейкины выполняют разнообразные функции, но основной является стимуляция деления и дифференцировки в других клетках. Каждый интерлейкин действует на ограниченную группу клеток, экспрессирующую специфические для данного интерлейкина рецепторы. Интерлейкин-1 является центральным медиатором воспалительного процесса, запускает каскад синтеза других медиаторов, в том числе белков острой фазы, а также стимулирует клеточные и гуморальные иммунные реакции [27]. Сам по себе интерлейкин-1 не является фактором роста для Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза

интерлейкина-2, 4 ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, интерлейкин-1 усиливает экспрессию рецепторов к интерлейкину-2, что создает условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов. Основными его продуцентами являются Т-хелперы. Мишенями регуляторного действия интерлейкина-2 являются различные популяции Т-клеток, В-клеток, клеток натуральных киллеров, макрофаги.

Рядом авторов отмечено значительное снижение продукции интерлейкина-2 лимфоцитами крови у больных шизофренией по сравнению с таковой у здоровых людей [14, 27, 31, 66]. Более того, оказалось, что выраженность нарушения синтеза интерлейкина-2 зависит от типа течения заболевания и прогрессивности шизофрении. Наиболее значительное снижение продукции интерлейкина-2 было отмечено у больных в остром психотическом состоянии, когда в крови обнаруживаются аутоантитела к одному или нескольким аутоантигенам, что является доказательством углубления нарушений в иммунной системе больного при обострении шизофрении [1].

Несмотря на то, что одним из первых иммунологических показателей, изученных у больных шизофренией, было наличие противомозговых антител, продуцирующие их В-лимфоциты стали объектом углубленного исследования лишь в последние годы. Установлено, что количество В-клеток, синтезирующих иммуноглобулины, в периферической крови больных шизофренией повышено (при этом достаточно выражено увеличено) [20].

Изучение прямого влияния *in vitro* нейролептиков на функциональную активность лимфоцитов крови здоровых показало, что аминазин и мажептил ингибируют пролиферативную активность этих клеток, а стелазин тормозит не только пролиферативную активность Т-лимфоцитов, но и продукцию ими интерлейкина-2 [2]. Изучение влияния психотропных препаратов на число Т-супрессоров и уровень антитимических IgG и IgM у больных шизофренией позволило выявить изменения аналогичной направленности – снижение числа Т-супрессоров у больных при продолжительном лечении психотропными препаратами [71]. Несколько иные данные были получены при изучении уровня антитимических IgG и IgM у тех же больных. Уровень IgG и IgM был высоким у больных, постоянно (в течение года) принимающих психотропные препараты, значительно снижался после прекращения лечения и вновь поднимался после его возобновления [13, 44]. Вышеприведенные данные можно использовать как доказательство существенной роли аутоиммунных реакций в патогенезе шизофрении.

До настоящего времени изучение состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета проводилось у больных шизофренией, длительное время принимающих психотропные препараты, без учета давности заболевания. Практически отсутствуют

работы, в которых динамика иммунологических показателей исследуется в манифестный период болезни в зависимости от длительности и степени прогрессивности шизофренического процесса.

В 1966 году J.R.Wittenborn выдвинул положение, что в психиатрии сложилось три основных направления в изучении прогноза эффективности фармакотерапии шизофрении (цит. по 6). Первое ориентируется на фундаментальные дисциплины и отражает теоретические представления о действии лекарств, второе основывается на клинических данных о благоприятных и неблагоприятных исходах шизофрении. Третье направление составляют исследования по выявлению терапевтической резистентности больных на основе их индивидуальной чувствительности к лечению. При этом величины иммунологических показателей, близкие к значениям, характерным для здоровых людей, часто обнаруживаются у больных шизофренией, находящихся в состоянии ремиссии. Данные литературы и практика лечения шизофрении свидетельствуют о формировании у значительной части больных терапевтической резистентности к традиционным методам лечения, одним из механизмов которой может быть изменение иммунологической реактивности организма [23]. Этим объясняется перспективность использования иммуномодуляторов в комплексной терапии шизофрении с целью разработки научно обоснованных методов иммунокоррекции и преодоления у больных резистентности к психотропным препаратам. Использование иммуномодуляторов в комбинации с основной антипсихотической терапией приводило к нормализации иммунологических показателей у всех леченых пациентов, а в ряде случаев и к улучшению их психического состояния [17].

Согласно немногочисленным отечественным и зарубежным данным, между ВИЧ-инфекцией и шизофренией существуют сложные и неоднозначные иммунные соотношения. Широкая распространённость ВИЧ-инфекции, частота и выраженность психических нарушений при этом заболевании обуславливают актуальность изучения их особенностей у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ВИЧ-инфекция остается одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире. На 2012 год в мире насчитывалось 35,3 (32,4–38,8) миллиона людей с данным диагнозом [5].

К настоящему времени довольно подробно изучен патогенез ВИЧ-инфекции – клетками-мишенями ВИЧ в организме человека являются Т-лимфоциты, дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, эозинофилы, мегакарициты, тимоциты, некоторые клоны В-лимфоцитов, клетки нервной системы – нейроны. Все эти клетки объединяет наличие на их мембране рецептора CD4, к которому имеет большое сродство вирусный эпимембранный гликопротеин gp 120(ВИЧ-1) и gp 105(ВИЧ-2). Из перечис-

ленных клеток-мишеней, несущих на мембране CD4, важнейшими в патогенетическом плане являются Т-лимфоциты, выполняющие функцию хелперов/индукторов и эффекторов, их количество является наибольшим среди клеток, несущих рецептор CD4 в системе крови человека. Поражение Т-хелперов обусловлено уничтожением зараженных клеток лимфоцитами-эффекторами антителозависимой клеточной цитотоксичности, блокадой рецепторов CD4 вирусным гликопротеином gp 120, аутоиммунными процессами [35, 53]. Поступление антигена ВИЧ-РНК в кровь человека стимулирует Т-хелперы (CD4+), координирующие иммунный ответ. Активация Т-хелперов (CD4+) приводит к нарастанию количественного содержания Т-супрессоров (CD8+) в крови и в свою очередь определяет феномен цитотоксичности. Снижение содержания и нарушение функции Т-хелперов влечет за собой повышение цитотоксической активности Т-супрессоров, приводящего к падению индекса дифференцировки Т-лимфоцитов CD4/CD8+ и снижению иммунитета. Концентрацию вирусной РНК как генетического материала ВИЧ определяет метод «вирусной нагрузки», показывающей сокращение числа популяции лимфоцитов CD4+.

Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на клинико-психопатологическую картину эндогенных психозов в отечественной и зарубежной литературе пока не получил однозначного решения, что могло бы способствовать более углубленному пониманию патогенеза не только ВИЧ-инфекции, но и шизофрении.

Результаты проведенного исследования в 2013 году показали, что между иммунологическими и клинико-психопатологическими характеристиками у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией существует ряд статистически значимых связей, что может указывать на некоторые общие патогенетические звенья между этими двумя заболеваниями [19]. Так, были установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между психопатологической симптоматикой в виде идей величия и чувства вины и уровнем Т-хелперов (CD4+), иными словами, высокая выраженность идей величия и аффекта вины говорит о сохранной функции иммунитета, чему соответствует высокое содержание Т-хелперов (CD4+).

С другой стороны, в исследовании было показано, что выраженность цитотоксичности, то есть повышение содержания Т-лимфоцитов CD8+, оказалась в 7–8 раз выше при галлюцинаторно-параноидной симптоматике по сравнению с острыми аффективно-бредовыми формами шизофрении [19]. Здесь следует подчеркнуть, что галлюцинаторно-параноидная симптоматика всегда указывает на худший прогноз исходов приступов шизофрении по сравнению с острой аффективно-чувственной симптоматикой. Это в свое время было отмечено G.Langfeldt, N.Petrlowitsch, которые в данном контексте противопоставляли бла-

гоприятные в прогностическом отношении формы шизофрении с полиморфной психопатологической симптоматикой менее благоприятным формам с мономорфной (галлюцинаторной и параноидной) структурой психозов [18, 49, 50, 62–64].

Наряду с этим в ранее проведенном исследовании [19] было также установлено, что по мере тече-

ния шизофрении низким значениям цитотоксичности могут соответствовать высокая степень выраженности эмоционального аутизма и импульсивности, то есть эти психопатологические категории вполне могут отражать стабилизацию иммунного статуса ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова Л.В., Секирина Т.П. Изменение функциональной активности Т-лимфоцитов под влиянием телазина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91, № 8. С. 87–89.
2. Андросова Л.В., Секирина Т.П., Кушнер С.Г., Абрамова Л.И., Калед В.Г., Коляскина Г.И. Система интерлейкинов у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104, № 2. С. 43–47.
3. Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Воробьева Е.А. и соавт. Системные биохимические нарушения при шизофрении // Психиатрия. 2007. № 4. С. 72–78.
4. Девойно Л.В. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. Новосибирск, 1983. 234 с.
5. Десять ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения, № 310 (июль 2013г.). URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>.
6. Калинин В.В. Прогноз эффективности фармакотерапии острых приступов шизофрении на основе клинических и электроэнцефалографических показателей: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1982. 183 с.
7. Коляскина Г.И. Закономерности аутоиммунных процессов при шизофрении: клинко-иммунологические и генетические корреляции: Автореферат дисс. ... докт. биол. наук. М., 1972. 30 с.
8. Коляскина Г.И. Закономерности аутоиммунных процессов при шизофрении (клинко-иммунологические и генетические корреляции): Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 1972. 21 с.
9. Коляскина Г.И., Кушнер С.Г. О некоторых закономерностях появления противомозговых антител в сыворотке крови больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1969. Т. 69, № 2. С. 1679–1683.
10. Коляскина Г.И., Бурбаева Г.Ш. Современные подходы к изучению иммунитета при шизофрении // Вестник АМН СССР. 1979. № 7. С. 76–84.
11. Коляскина Г.И., Лосева Т.М., Пивоварова А.И. Особенности Т-лимфоцитов при шизофрении // Журнал Иммунология. 1980. № 5. С. 71–75.
12. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В. и др. Изменения иммунологического профиля больных шизофренией в процессе лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104, № 4. С. 39–45.
13. Кузнецова Н.И., Семенов С.Ф. Обнаружение антител к мозгу в сыворотке больных нервно-психическими заболеваниями // Журнал невропатологии и психиатрии. 1961. Т. 61, № 6. С. 869–873.
14. Кушнер С.Г., Коляскина Г.И., Калед В.Г. и др. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 100, № 4. С. 64–65.
15. Лобачева О.А. Клинико-иммунологические закономерности адаптации больных шизофренией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2011. 46 с.
16. Мазнина Т.П. Динамическое исследование уровня антигитимической активности в процессе лечения больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1977. Т. 77, № 8. С. 1194–1197.
17. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи // Дофаминовая теория шизофрении. М., 2007. С. 14–49.
18. Немцов А.Б., Калинин В.В., Зайцев С.Г. и др. Прогноз эффективности фармакотерапии больных острой шизофренией на основе корреляционного и регрессионного анализа клинических и электроэнцефалографических показателей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1982. Т. 82, № 9. С. 1348–1353.
19. Полянский Д.А., Калинин В.В., Мазус А.И., Ольшанский А.Я. Иммунологические и клинко-психопатологические соотношения у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 11. С. 75–78.
20. Потапова В.А., Трубников В.И. Клинико-иммунологические корреляции при шизофрении с разным типом течения болезни (на модели В-лимфоцитов) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 87, № 5. С. 727–732.
21. Психиатрия: Руководство для врачей. В двух томах / Под ред. А.С.Тиганова. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2012. Том I / А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. С. 207–218.
22. Психиатрия: справочник для практикующего врача / Под ред. проф. А.Г. Гофмана. 2-е изд., перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 94–98.
23. Рогожникова О.А. Особенности иммунитета у не леченных больных впервые диагностированной шизофренией: Дисс. ... канд. мед. наук. 2014. 186 с.
24. Семенов С.Ф., Георгиевский С.И., Назаров К.Н., Усик В.Д. Экспериментальное изучение нейротоксинов // Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении. М., 1961. С. 166–192.
25. Семенов С.Ф., Назаров К.Н., Чуприков А.П. Аутоиммунные процессы при врожденных энцефалопатиях, эпилепсии и шизофрении. М.: Медицина, 1973. 336 с.
26. Семенов С.Ф., Попова Н.Н. Нервно-психические заболевания в свете иммунопатологии мозга. М.: Медицина, 1969. 204 с.
27. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. 1998. № 3. С. 9–17.
28. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. 1998. № 6. С. 3–8.
29. Щербак И.В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006. 245 с.
30. Baskak S., Ozsan H., Baskak B. et al. Peripheral Blood T-Lymphocyte and T-Lymphocyte Subset Ratios before and after Treatment in Schizophrenia Patients not taking Antipsychotic Medication // Turkish J. Psychiatry. 2008. Vol. 19, N 1.
31. Bessler H., Levental Z., Karp L. et al. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. 1995. Vol. 38, N 5. P. 297–302.
32. Bruce L.C., Peebles A.M. Clinical and experimental observation on catatonia // J. Mental Sci. 1903. N 49. P. 614–628.
33. Dameschek W. The white blood cells in dementia praecox and dementia paralytica // Arch. Neurol. Psychiatry. 1930. N 24. P. 855.
34. Daruna J.H. Introduction to Psychoneuroimmunology. Amsterdam: Elsevier, 2004. 280 p.
35. Daruna J.H. Introduction to Psychoneuroimmunology. Burlington, USA, London, UK: Elsevier Academic Press, 2004. P. 199–203.
36. De Lisi L.E., Goldin L.R., Gershon E.S. Studies of biological factors associated with the inheritance of schizophrenia: A selective review // J. Psychiatr. Res. 1987. Vol. 21, N 4. P. 507–513.
37. De Lisi L.E., Goodman S., Neckers L.M., Wyatt R.J. An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients // J. Biol. Psychiatry. 1982. Vol. 17, N 9. P. 1003–1009.
38. De Lisi L.E., Weber R.J., Pert C.B. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patients? Review and prospectus // Biol. Psychiatry. 1985. Vol. 20, N 1. P. 110–115.
39. Detting M., Schaub R., Muller B. Further evidence of HLA-Encoded susceptibility to clozapine induced agranulocytosis // Pharmacogen. 2001. Vol. 11. P. 135–141.
40. Fontana A. An immunological basis of schizophrenia and affective disorders // J. Neuropsych. 1980. Vol. 6, N 5. P. 284–289.
41. Ganguli R., Brar J.S., Solomon W., Chengappa K.N., Rabin B.S. Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production // Psychiatry Res. 1992. Vol. 44, N 2. P. 113–115.
42. Ganguli R., Rabin B.S., Brar J.S. Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. 1992. Vol. 32, N 8. P. 735–738.
43. Heath R.G., Krupp I.M. Schizophrenia as an immunologic disorders. 1. Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques // Arch. Gen. Psychiatry. 1967. Vol. 16. P. 1–9.
44. Heath R.G., McCarron K.L., O'Neil C.E. Antisepal brain antibody in IgG of schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. 1989. Vol. 25. P. 725–733.

45. Henneberg A., Riedl B. T-Lymphocyte Subpopulations in Schizophrenic Patients // *Europ. Arch. Psychiatry Neurolog. Sci.* 1990. Vol. 239. P. 283–284.
46. Hirata-Hibi M. et al. Stimulated lymphocytes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982. Vol. 39, N 1. P. 82–87.
47. Hirata-Hibi M., Hayashi K. The anatomy of the T lymphocytes // *Schizophr. Res.* 1993. Vol. 8, N 3. P. 257–262.
48. Kolyaskina G.I., Sekirina T.P., Androsova L.V., Kushner E.F., Vasilieva E.F., Tsutsulovskaya M.Ya. Immunological studies in schizophrenia // *Ann. Psychiatry.* 1996. N 6. P. 105–122.
49. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. A katamnestic study, including individual re-examinations in 1936. With some considerations regarding diagnosis, pathogenesis and therapy. Copenhagen: Levin & Munksgaard, 1937. 228 p.
50. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia. Copenhagen: Levin & Munksgaard, 1956. 66 p.
51. Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry / David A.S., Fleminger S., Kopelman M.D., Lovestone S., Mellers J.D.S. 4th Edition. Wiley-Blackwell. A John Wiley & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, UK, 2009. Part 2, Ch.7. P. 397–472.
52. Maes M., Bocchia Chiavetto L., Bignotti S. et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000. N 10. P. 119–124.
53. McAlister C.G., Rapaport M.H., Pickar D., Paul S.M. Effects of short-term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1989. Vol. 46, N 10. P. 956–957.
54. Müller N., Ackenheil M. The immune system and schizophrenia // *Stress, the Immune System and Psychiatry* / Leonard B. & Miller K. (Eds.). New York: John Wiley & Sons, 1995.
55. Müller N., Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology // *Schizophr. Res.* 1995. Vol. 14, N 3. P. 223–228.
56. Müller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1998. Vol. 22, N 1. P. 1–33.
57. Müller N., Ackenheil M., Hofschuster E., Mempel W., Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic therapy // *Psychiatry Res.* 1991. Vol. 37, N 2. P. 147–160.
58. Müller N., Hofschuster E., Ackenheil M., Eckstein R. T-cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy // *Acta Psychiatr. Scand.* 1993. Vol. 87, N 1. P. 66–71.
59. Müller N., Riedel M., Ackenheil M., Schwarz M.J. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation // *World J. Biol. Psychiatry.* 2000, Vol. 1, N 4. P. 171–179.
60. Müller N., Riedel M., Gruber R., Ackenheil M., Schwarz M.J. The immune system and schizophrenia: an integrative view // *Ann. of NY Acad. Sciences.* 2000. Vol. 917. P. 456–467.
61. Oral T., Ceylan E. Şizofren hastalarda haloperidolün bağışıklık sisteminde etkisi. *Psikiyatri.* 1991. P. 27–30.
62. Petrilowitsch N. Beiträge zu einer Struktur-Psychopathologie. Basel, New York: Karger, 1958. 118 s.
63. Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. Basel, New York: Karger, 1966. 120 s.
64. Petrilowitsch N. Typology and therapy of schizophrenias // *Int. Pharmacopsychiatry.* 1969. Vol. 3, N 3–4. P. 175–185.
65. Rapaport M.H., Muller N. Immunological states associated with schizophrenia *Psychoneuroimmunology*, 3rd ed. / Ader R., Felten D.L., Cohen N. (Eds.). Edition, San Diego: Academic Press, 2001.
66. Rothermundt M., Arolt V., Weitzsch Ch. et al. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis // *Biol. Psychiatry.* 1996. Vol. 40, N 12. P. 1294–1297.
67. Theodoropoulou S. et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 47, N 1. P. 13–25.
68. Theodoropoulou S., Spanakos G., Baxcvanis C.N. et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients // *Sch. Res.* 2001. Vol. 47. P. 13–25.
69. Unterwiesing B.S., Whitworth A., Kemler G. et al. T-Cell subset in schizophrenia: a comparison between drug naive first episode patients and chronic schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 1999. Vol. 38. P. 61–70.
70. Whatley S.A., Curti D., Das Gupta et al. Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normal and schizophrenic patients // *Mol. Psychiatry.* 1998. Vol. 3, N 3. P. 227–237.
71. Zarrabi M.H., Zucker S. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients // *Ann. Intern. Med.* 1979. Vol. 91. P. 194–199.
72. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. The effects of Ginkgo biloba extract added to haloperidol on peripheral T cell subsets in drug-free schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *Psychopharmacology.* 2006. Vol. 188, N 1. P. 12–17.
73. Zvara A., Szekeres G., Janka Z. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naive schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers // *Dis. Markers.* 2005. Vol. 21, N 2. P. 61–69.

ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Д.А. Полянский, В.В. Калинин

Приведенные в настоящей работе литературные данные показывают значимость иммунологических нарушений при шизофрении. Вместе с тем показано, что между ВИЧ-инфекцией и шизофренией существуют сложные и неоднозначные иммунные соотношения. Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на клинико-психопатологическую картину эндогенных психозов в литературе пока не получил однозначного решения. Результаты проведенных исследований показали, что между иммунологическими и клинико-психопатологическими характеристиками у

ВИЧ-инфицированных больных шизофренией существует ряд статистически значимых связей, что может указывать на некоторые общие патогенетические звенья между этими двумя заболеваниями. Решение данной задачи могло бы способствовать более углубленному пониманию патогенеза не только ВИЧ-инфекции, но и шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, иммунология, ВИЧ-инфекция, иммунологические и клинико-психопатологические характеристики у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

IMMUNOLOGY INVOLVEMENT IN SCHIZOPHRENIA AND HIV

D.A. Polyansky, V.V. Kalinin

The review of literature in this article suggests the importance of immune disturbances in schizophrenia. It also points to a complicated and understudied immune relationships between HIV and schizophrenia. So far, according to literature, the issue of HIV influence on the clinical-psychopathological picture of endogenous psychoses has not been resolved in research. Previous results point to a number of significant links between immunological and

clinical-psychopathological characteristics in schizophrenics with HIV that could suggest common pathogenetic underpinning for these two diseases. Investigation of this subject would contribute to a better understanding of pathogenesis in both HIV and schizophrenia.

Key words: schizophrenia, immunology, HIV, immunological and clinical-psychopathological characteristics in schizophrenics with HIV.

Полянский Дмитрий Алексеевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: dmi2792@yandex.ru

Калинин Владимир Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение II¹

М.Г. Узбеки

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

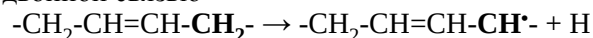
Механизм перекисного окисления липидов

Принцип процесса. Липиды могут окисляться как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако аутоокисление липидов в живом организме является медленным процессом. Но, если создаются условия, при которых липиды могут подвергнуться свободно-радикальной атаке, то они теряют атом водорода, переходят в свободно радикальную форму ($L\bullet$) и с легкостью взаимодействуют с молекулярным кислородом, то есть переокисляются ($LO\bullet$). Этот процесс и называется **перекисным окислением липидов (ПОЛ)**. Особенно чувствительны к перекисному окислению полиненасыщенные жирные кислоты – кислоты с большим числом ненасыщенных связей в их углеводной цепочке. Они служат наилучшим субстратом для перекисного окисления благодаря наличию в их структуре бис-аллильной метиленовой группы, CH_2 . Углерод-водородная связь в этой активированной α -метиленовой группе, которая находится в последующем положении за двойной связью ($CH=CH-CH_2$), имеет более низкую энергию диссоциации связи, чем в других группах, и является прекрасной мишенью для свободных кислородных радикалов. Поэтому, начальной стадией ПОЛ является удаление атома водорода от этого углеродного атома полиненасыщенной жирной кислоты при взаимодействии со свободным радикалом ($\bullet OH$) [13, 21].

Процессы ПОЛ в биологических системах. Окисление липидов в биологических системах протекает в виде цепной реакции, состоящей из трех фаз: инициации цепной реакции, продолжения цепной реакции и обрыва (или завершения) цепной реакции. Многие стадии этого процесса изучены недостаточно полно, но в целом процесс перекисного окисления липидов представляется в следующем.

1. Во время **фазы инициации** свободный кислородный радикал (инициатор), преимущественно $\bullet OH$, взаимодействует с **жирной кислотой (LH)**, имеющей ненасыщенные связи (т.е. с полиненасыщенными жирными кислотами, ПНЖК).

2. А). Свободный радикальный инициатор отделяет атом водорода от углеродного атома, соседнего с двойной связью



при этом углеродном атоме формируется радикальный центр. Таким образом, из жирной кислоты образуется **алкильный радикал ($L\bullet$)**. Инициатор, присоединяя атом водорода, перестает быть свободным радикалом.

Б). Фаза инициации сопровождается рядом немедленных конфигурационных изменений исходной молекулы жирной кислоты:

- перенос свободного электрона на другие углеродные атомы;

- это приводит к тому, что двойные связи располагаются ближе друг к другу, что ведет к образованию **конъюгированных двойных связей**; последнее является признаком ранней стадии свободно-радикального повреждения ПНЖК и может быть выявлено при помощи спектрофотометрических методов;

- некоторые двойные связи принимают *trans*-конфигурацию вместо *cis*-конфигурации, характерной для исходной, неповрежденной молекулы жирной кислоты.

Следующие реакции относятся к **фазе продолжения цепной реакции**.

3. К алкильному радикалу ($L\bullet$) присоединяется O_2 , в результате чего образуется **пероксильный радикал ($LOO\bullet$)**.

4. Пероксильные радикалы ($LOO\bullet$) отделяют водородный атом от близлежащих молекул, которые могут быть другими полиненасыщенными жирными кислотами, белками или нуклеиновыми кислотами, в результате чего образуются метастабильные (неустойчивые) **липидные гидропероксиды ($LOOH$)**.

Антиоксиданты, такие как α -токоферол (α -ТОФ, витамин Е), могут служить прекрасными донорами атомов водорода. Их взаимодействие с пероксильными радикалами ($LOO\bullet$) ведет к образованию липидных гидропероксидов ($LOOH$) и сравнительно

¹ Сообщение I см. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103

инертных α -токоферол-феноксильных радикалов (α -ТО $\bullet$). В отсутствие антиоксидантов или других ингибиторов ПОЛ пероксильные радикалы (**LOO $\bullet$**) могут отделять атом водорода от другой молекулы липида (**LH**), продуцируя другой высоко активный алкильный радикал (**L $\bullet$**), который затем продолжает другую цепную реакцию.

5. Липидный гидропероксид (**LOOH**) способен к спонтанной декомпозиции на **алкоксильный радикал (LO $\bullet$)** и **гидроксильный радикал ($\bullet$ OH)**

Если перекисное окисление липидов катализируется металлами с переменной валентностью (железо или медь), то декомпозиция липидных гидропероксидов (**LOOH**) сопровождается продукцией алкоксильных (**LO $\bullet$**) и пероксильных (**LOO $\bullet$**) радикалов и гидроксильного и водородного ионов. Все эти радикалы при взаимодействии с другими жирными кислотами (**LH**) способны инициировать новые радикальные цепные реакции. (При этом вышеперечисленные радикалы, присоединяя атомы водорода, восстанавливаются и, таким образом, прекращают свое свободно-радикальное существование). Такой процесс *in vivo* не может протекать неопределенно долго, однако, установлено, что при выраженном дефиците витамина Е цепные реакции ПОЛ в мембранах эритроцитов протекают патологически долго, как пишут авторы – «тревожаще долго» [17].

6. Алкоксильный радикал (**LO $\bullet$**) при продолжении свободно-радикальной атаки может распадаться с образованием **альдегидов** и алкильных радикальных фрагментов.

Фаза обрыва (или завершения) цепной реакции протекает следующим образом.

7. Алкильные радикалы (**L $\bullet$**) могут взаимодействовать с окружающими радикалами (например, с алкоксильными радикалами (**LO $\bullet$**), и на этом процесс перекисного окисления липидов завершается в результате образования кислородных мостиков между этими радикалами или алкильные радикалы образуют С-С связи с другими алкильными радикалами. Образовавшиеся соединения являются относительно инертными и не обладают свободно-радикальной активностью, но эти вещества являются высоко токсичными.

При физиологических условиях аутоокисление ПНЖК является очень медленным процессом. Однако при патологических условиях оно ускоряется, становится более интенсивным и может повреждать все основные макромолекулы. Соединения, образующиеся в процессе ПОЛ: липидные пероксиды, малоновый диальдегид, 2-алкеналы, 4-окси-2-алкеналы, главный побочный продукт перекисного окисления арахидоновой кислоты – 4-оксиналенал, липидные эпоксиды, благодаря своей сравнительной стабильности, могут проникать в достаточно отдаленные части клетки или других клеток. Поэтому, процесс ПОЛ может вызывать повреждения клеток и тканей, которые не подвергались прямому воздействию окислительного процесса.

Чувствительность каждой в отдельности полиненасыщенной жирной кислоты к перекисному окислению повышается с увеличением числа ненасыщенных связей в углеродной цепочке липида. Главными жирными кислотами, которые подвергаются перекисному окислению в клеточных мембранах, являются линолевая (18:2), арахидоновая (20:4), докозагексаеновая (22:6) и ряд других кислот (в приведенных отношениях первая цифра означает число углеродных атомов в молекуле жирной кислоты, вторая цифра – число ненасыщенных связей). Если перекисному окислению подвергаются 18:2-, 20:4-, 22:6- жирные кислоты, то, соответственно, образуется 2, 6 или 10 различных гидропероксидов (**LOOH**) [40].

Процесс перекисного окисления липидов является главным источником различных цитотоксических продуктов, например, альдегидов. **Малоновый диальдегид (МДА)** образуется в результате перекисного окисления жирных кислот, содержащих три или более двойных связей (линоленовая и арахидоновая кислоты, соответственно). Реакция МДА с первичными аминами приводит к образованию **шиффовых оснований**. Имеются предположения, что пигменты, откладывающиеся при старении (липофусцин), являются результатом аккумуляции в лизосомах нерастворимых конъюгированных шиффовых оснований, образованных в реакции МДА с липидами и белками. МДА может способствовать перекрестному связыванию и полимеризации компонентов мембран, повреждая их важнейшие свойства и функций, такие как текучесть, ионный транспорт, ферментативная и рецепторная активности, агрегирующая способность детерминантов клеточной поверхности и другие. МДА может также связываться с азотистыми основаниями ДНК. Вышесказанное объясняет, почему малоновому диальдегиду приписывается роль мутагенного, генотоксического и канцерогенного соединения [14].

Процессы восстановления липидных компонентов мембран. Продукты ПОЛ модифицируют физико-химические характеристики биологических мембран. Например, включение LOOH изменяет физическую структуру мембран и повреждает их фундаментальные свойства – текучесть и проницаемость, что в конечном итоге ведет к нарушению их многочисленных функций. После прекращения свободно-радикальной атаки для восстановления поврежденной мембраны необходимо удалить из нее продукты ПОЛ. Процесс восстановления сопровождается действием двух отдельных ферментативных систем: 1) последовательным действием фосфолипазы A_2 и глутатион-пероксидазы и 2) фосфолипидгидропероксид-глутатион-пероксидазы [21].

Процесс перекисного окисления липидов активирует фосфолипазы. Фосфолипаза A_2 (PLA_2) проявляет субстратную специфичность в отношении

переокисленных фосфолипидов мембран и катализирует гидролиз фосфолипидных пероксидов в гидропероксиды жирных кислот. После высвобождения последние подвергаются действию глутатионпероксидазы и в результате образуются стабильные восстановленные гидрокси-соединения. Эти реакции способствуют обрыву процесса ПОЛ.

Вторая ферментативная система удаляет фосфолипидные гидропероксиды из липидов мембран путем прямой реакции между фосфолипидгидропероксид-глутатион-пероксидазой и эстерифицированными фосфолипидными гидропероксидами. Это восстановление *in situ* фосфолипидных гидропероксидов в фосфолипидные гидроксиды, все еще находящихся в структуре мембраны, также способствует завершению процесса ПОЛ.

Затем благодаря работе двух антиоксидантных систем, включающих в себя α -токоферол и аскорбиновую кислоту (см. ниже), происходит удаление радикалов и их продуктов из липидной фазы в водную среду.

Роль ионов металлов с переменной валентностью в свободно-радикальных процессах

Среди металлов с переменной валентностью, которые могут участвовать в реакциях, связанных с метаболизмом кислорода, главными являются железо и медь.

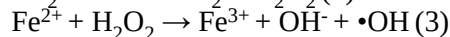
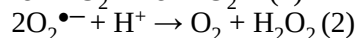
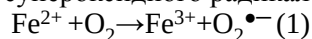
Железо играет очень важную роль в организме человека и животных; от него зависит транспорт (гемоглобин), хранение (миоглобин), и использование (цитохромы, цитохромоксидаза, негемовые железо-содержащие белки) кислорода для дыхания. Оно также является абсолютно необходимым компонентом активных центров многих ферментов (аконитаза, пролин-гидроксилаза), включая фермент антиоксидантной защиты – каталазу.

Железо способно с большой скоростью акцептировать и отдавать электроны, превращаясь, соответственно, в двухвалентную (Fe^{2+}) или трехвалентную (Fe^{3+}) формы. Именно эта способность железа делает его абсолютно необходимым компонентом указанных выше белков.

Железо (Fe) является важнейшим элементом практически для всех типов клеток, включая и нервные клетки. Единственным исключением являются представители семейства *Lactobacillus* и *Bacillus*, которые поддерживают жизнь без железа. Способность железа к окислительно-восстановительной реакции между Fe(II) и Fe(III) формами широко используется во многих биологических процессах. Как компонент гемма железо участвует в транспорте кислорода гемоглобином и детоксикации лекарственных препаратов при помощи цитохрома P450 в печени. Находясь в кластере белков в связанном с серой состоянии, железо способствует прохождению электронов в митохондриальной цепи терминального окисления

с образованием аденозинтрифосфата. Входя в состав рибонуклеотид-редуктазы, железо является важным фактором в синтезе ДНК. Кроме того железу приписывается важная роль в иммунном ответе [35].

К сожалению, окислительно-восстановительная способность железа способствует активации продукции свободных радикалов - гидроксильного и супероксидного радикалов:



При нейтральном значении pH и физиологических значениях напряжения кислорода Fe^{2+} очень быстро окисляется в Fe^{3+} с образованием супероксидного радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$) (реакция 1). Под действием супероксиддисмутазы две супероксидные молекулы превращаются в кислород и перекись водорода (H_2O_2) (реакция 2). Перекись водорода в реакции Фентона переводит Fe^{2+} в Fe^{3+} с образованием гидроксильного радикала ($\bullet\text{OH}$) (реакция 3). Образовавшиеся свободные радикалы – супероксидный и гидроксильный – могут атаковать липиды, белки и нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК).

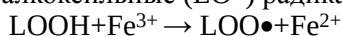
С одной стороны Fe^{2+} является высоко токсичным металлом, а с другой, низкая растворимость Fe^{3+} при физиологических значениях pH представляет собой ещё одно препятствие для включения железа в биологические системы. При нейтральных значениях pH и физиологических значениях напряжения кислорода Fe^{2+} очень быстро окисляется в Fe^{3+} . При этих условиях Fe^{3+} гидролизует и образует практически нерастворимый Fe(OH)_3 комплекс. Всё это делает малодоступным для организма такой широко распространенный металл. С этим связана ситуация, что около 66-88 % населения земного шара испытывает дефицит железа [25].

При нормальных физиологических условиях, вопреки популярному мнению, супероксидный радикал, $\text{O}_2^{\bullet-}$, не способен окислять подавляющее большинство органических соединений. H_2O_2 , являясь очень сильным окисляющим агентом, очень медленно взаимодействует с органическими веществами. Каким же образом при свободно-радикальной атаке повреждаются различные биохимические механизмы и клеточные структуры? В значительной степени ответ заключается в том, что ионы железа, катализируя реакции, в которых участвуют $\text{O}_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 , способствуют превращению их в более агрессивные свободные радикалы, например, в гидроксильный радикал. Это было установлено с использованием самого чувствительного на железо блеомицинового метода [15].

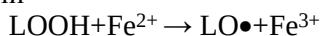
В биологических системах ионы железа никогда не находятся в абсолютно свободной форме. Любое количество высвободившегося Fe^{2+} немедленно образует в клетке хелаты с молекулами ряда органических соединений, например, с цитратом или аденозиндифосфатом. Такие хелаты и представ-

ляют собой так называемое «свободное железо» или «лабильное железо», которое, участвуя в реакциях Хабер-Вейсса и Фентона, способствует генерации $\bullet\text{OH}$ (см. уравнения 2 и 3, соответственно, Сообщение I), [5]. Гидроксильный радикал способен отщеплять атом водорода из полиненасыщенных жирных кислот и начинать перекисное окисление липидов. Однако, для этого процесса абсолютно необходимы металлы с переменной валентностью, даже если он инициируется таким мощным и агрессивным свободным радикалом, как $\bullet\text{OH}$. Так, Minotti G. и Aust S. [26], используя H_2O_2 и препараты липосом, установили, что в отсутствие ионов металлов с переменной валентностью невозможно инициировать $\bullet\text{OH}$ -активированное перекисное окисление липидов и что для ПОЛ необходимо оптимальное соотношение Fe^{3+} к Fe^{2+} , равное 1:1.

Вовлечение железа в процесс ПОЛ не ограничивается только инициацией процесса. Последующее распространение процесса ПОЛ также требует участия железа. Ионы железа активируют расщепление образующихся липидных гидропероксидов (LOOH), которые превращаются в другие свободные липидные радикалы, такие как пероксильные ($\text{LOO}\bullet$) и алкоксильные ($\text{LO}\bullet$) радикалы:



или



В результате накапливающиеся свободные низкомолекулярные и липидные радикалы могут повреждать практически все органические молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты и т.д.) и все биологические структуры.

Этим объясняется та угроза, которую несет «свободное железо» или «лабильное железо» в процессе жизнедеятельности. Избыточная продукция $\text{O}_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 , то есть оксидативный стресс, который имеет место при многих патологических ситуациях, включая все инфекционные заболевания и воспалительные процессы и все болезни, сопровождающиеся ишемией и реперфузией, повышает высвобождение «свободного железа» из мест хранения, например, ферритина [20].

Живые организмы защищены от оксидативного стресса и повреждений, катализируемых железом, при помощи двух механизмов. Во-первых, чтобы предотвратить свободно-радикальную атаку, железо связывается белками. Во-вторых, для предотвращения избыточного захвата железа в местах хранения, в организме существуют тонкие механизмы его регуляции, накопления и хранения.

У взрослого мужчины в норме содержится от 35 до 45 мг железа на кг веса тела. У женщин до менопаузы содержание железа ниже вследствие повторяющихся потерь крови при менструациях. 80% от общего количества железа в организме сосредоточено в гемоглобине развивающихся предшественников эритроцитов и в зрелых эритроцитах. От 10

до 15% железа находится в миоглобине мышц, а остальное его количество – в различных ферментах и других белках.

Железо транспортируется в плазме в комплексе с трансферрином – белком с молекулярной массой 80 кДальтон, который имеет два центра связывания железа. Взрослый человек весом 75 кг имеет в плазме около 3 мг железа, практически всего связанного с трансферрином. Плазма крови поставляет клеткам около 30 мг железа в день.

Регуляция абсорбции железа в кишечнике имеет чрезвычайно важное значение как для оптимального процесса эритропоэза, так и для функционирования организма в целом. Эта регуляция является критическим моментом потому, что у человека нет физиологических путей экскреции железа, за исключением повторяющихся потерь крови при менструациях у женщин и десквамации клеток эпителия двенадцатиперстной кишки (жизненный цикл клеток эпителия составляет приблизительно 35 час.).

Все железо, поступающее в организм, абсорбируется только клетками эпителия ворсинок двенадцатиперстной кишки на небольшом участке, прилежащем к желудку. Внутри эпителия судьба железа может быть двоякой: оно может храниться в связанном с ферритином состоянии или может транспортироваться через базальную мембрану в плазму. Детерминирующим судьбу железа фактором является программа, которая была заложена в клетку, когда она проходила цикл развития в виде клеток крипт. Железо, которое остается в форме ферритина, задерживается в эпителии, который по завершению своего жизненного цикла слущивается и выводится из организма.

Другая часть железа транспортером двухвалентных металлов переносится через эпителиальную клетку на базальную мембрану. На базальной мембране железо передается другому специальному белку – транспортеру, который был недавно охарактеризован и назван ферропортином. Процесс переноса железа через базальную мембрану является очень сложным и, кроме вышеуказанного, требует еще одного дополнительного медь-содержащего белка – хепэстина, обладающего феррооксидазной активностью. Следует отметить, что железо, идущее на синтез гемоглобина, захватывается в клетках эпителия при помощи какого-то иного, еще слабо охарактеризованного механизма.

Железо, попадая в плазму, сразу же связывается с трансферрином и переносится в места хранения, которыми служат гепатоциты печени и макрофаги. Макрофаги переваривают состарившиеся эритроциты, расщепляют гемоглобин, захватывают железо и перегружают его на трансферрин для повторного использования.

Железо, как уже отмечалось, хранится в клетке в форме ферритина [6]. Молекула ферритина обладает значительной мощностью для связывания больших

количеств железа и способностью хранить его в нетоксичной, растворимой трехвалентной форме. Ферритин состоит из ядра, в котором может находиться до 4500 атомов железа, и апопротеиновой оболочки или апоферритина, массой в 445 кДальтон, которая окружает ядро. Обычно в ферритине содержится около 2500 ионов железа, находящихся в сложном комплексе – $[\text{FeO}(\text{OH})_8, \text{FePO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, основную часть которого составляют изополиоснования – $[\text{FeO}(\text{OH})]_x$. Ферритин синтезируется во всех без исключения клетках организма, но, прежде всего в гепатоцитах и макрофагах. Молекула апоферритина состоит из 24 субъединиц в виде двух структурно различных типов: тяжелого (H) типа массой в 21 кДальтон и легкого (L) типа массой в 19 кДальтон. Различное процентное соотношение каждого типа субъединиц в молекуле ферритина способствует возникновению изоферритинов, которые имеют специфическое распределение по тканям. Соотношение между L- и H-субъединицами может регулировать высвобождение «свободного железа».

Мы не будем более подробно останавливаться на вопросах хранения железа и регуляции клеточного гомеостаза железа; по этим вопросам имеется обширная литература [15, 16, 30, 40]. Хотелось бы только отметить, что у мужчин на протяжении всей жизни, а у женщин в период постменопаузы содержание железа в местах хранения увеличивается почти линейно в соответствии с возрастом. Это дает дополнительный вклад в риск возникновения заболеваний, таких как атеросклероз, хронические воспалительные заболевания или злокачественные новообразования, в патогенезе которых оксидативный стресс играет важную роль [27].

Медь, благодаря своим физико-химическим свойствам, занимает одно из ведущих мест в обмене веществ. Захватывая или теряя электрон (при изменении валентности), ион меди может служить как донором, так и акцептором электронов в окислительно-восстановительных реакциях; например, в реакциях, катализируемых цитохромоксидазой. Медь нужна для синтеза медь-содержащих белков и ферментов. Она входит в состав активных центров множества ферментов – цитохромоксидазы, галактозидазы, дофамин- β -гидроксилазы, супероксиддисмутазы, ксантиноксидазы и других. Медь участвует в обмене железа [18, 37].

В организме взрослого человека содержится 100–150 мг меди, ее находят практически во всех органах и тканях. В крови содержится около 100 мкг% меди. В эритроцитах и лейкоцитах в составе находящейся там супероксиддисмутазы находится около 60 мкг% меди. С пищей человек получает 2–5 мг меди, из которых усваивается не более 30%. Всасывается медь в основном в тонком кишечнике. В эпителии слизистой оболочки имеется белок – металлотioneин, который образует с медью комплекс, который переносит ее в плазму.

В отличие от железа у меди имеются физиологические пути ее выведения из организма. Основная часть меди (до 80%) выводится желчью через кишечник и с мочой, соответственно, около 16 и 4% меди. Незначительное количество меди может также выводиться с потом.

Практически вся всосавшаяся в плазму крови медь (более 98%) находится в связанной с церулоплазмином форме.

Другим важным белком плазмы крови, наряду с трансферрином, который принимает участие в обмене металлов с переменной валентностью и, таким образом, вовлекается в свободно-радикальные процессы, является церулоплазмин. Он является медь-связывающим гликопротеином с молекулярной массой в 130 кДальтон. При физиологических условиях церулоплазмин связывает 6–7 ионов меди на молекулу. Медь является прооксидантным катализатором, который активирует реакции образования гидроксильных радикалов из перекиси водорода или супероксидного радикала. Однако тонкие молекулярные механизмы его обмена и формы участия в процессах ПОЛ изучены очень слабо. Так, например, В.Н. Halliwell [15] указывает, что мозг содержит медь, но отсутствует какая-либо информация о ее молекулярной природе и о том, где находятся места ее хранения и как происходит ее мобилизация для активации свободно-радикальных реакций.

Считается, что функционально церулоплазмин проявляет антиоксидантные свойства. Во-первых, связывание меди церулоплазмином снижает ее прооксидантные свойства. Во-вторых, роль церулоплазмينا как антиоксиданта объясняется его свойствами как нейтрализатора свободных радикалов, например, супероксидного радикала. Хотя эта нейтрализующая активность выражена слабее, чем у супероксиддисмутазы, она может, как считают, играть значительную роль в антиоксидантной защите во внеклеточных компартментах [40]. В-третьих, имеется ряд данных, что церулоплазмин обладает ферроксидазной активностью, катализирующей окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} и что, благодаря этой активности, происходит загрузка Fe^{3+} в ферритин и на трансферрин [9].

Методы выявления свободно-радикальной активности в организме

Приведем краткий обзор ряда методов (естественно не всех), применяемых для детекции свободных кислородных радикалов, веществ, отражающих выраженность перекисного окисления липидов, а также компонентов антиоксидантной защиты. Более подробную информацию по этому вопросу можно почерпнуть в специальной литературе [1–3, 13, 14, 21, 22, 28, 31, 32, 34, 36, 38, 39].

Изучение свободных радикалов представляет значительную трудность, связанную с их низкой стационарной концентрацией *in vivo*, являющейся следствием их высокой химической активности.

Однако к настоящему времени разработаны методы, позволяющие дать прямую характеристику кислородных радикалов; к ним относятся следующие:

1) метод электронно-парамагнитной резонансной (ЭПР) спектроскопии;

2) метод спиновых ловушек с дальнейшим использованием ЭПР-спектроскопии;

3) метод темновой хемилюминисценции (для выявления синглетного кислорода);

4) спектрофотометрический метод, основанный на реакции восстановления супероксидным радикалом цитохрома до ферроцитохрома ($O_2^{\bullet-}$ выступает в качестве восстановителя);

5) спектрофотометрический метод, основанный на восстановлении супероксидным радикалом нитросинего тетразолия до формазана ($O_2^{\bullet-}$ выступает в качестве восстановителя);

6) спектрофотометрический метод окисления супероксидным радикалом адреналина ($O_2^{\bullet-}$ выступает в качестве окислителя);

7) спектрофотометрический метод, основанный на определении скорости окисления НАДФН (для выявления H_2O_2);

8) метод выявления $\bullet OH$ при помощи салицилата, который является их высокоэффективной и селективной ловушкой. При их взаимодействии образуются аддукты бензойной кислоты, которые определяются методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Так как прямой анализ эндогенных первичных продуктов перекисного окисления липидов представляет большие трудности, то обычно выраженность ПОЛ оценивают путем определения вторичных продуктов процессов окисления. Для оценки состояния процесса ПОЛ используют различные методы; укажем на ряд из них:

1) метод определения антиокислительной активности (АОА) с использованием метилолеатной модели по торможению реакции термического окисления метилового эфира олеиновой кислоты;

2) метод определения уровня малонового диальдегида при помощи тиобарбитуровой кислоты. Перекисное окисление жирных кислот, содержащих три или более двойных связей, ведет к образованию гидроперекисей. Последние подвергаются декомпозиции с образованием вторичных продуктов, и в частности, малонового диальдегида. Хотя это соединение не является специфическим продуктом перекисного окисления жирных кислот, тем не менее, его содержание коррелирует со степенью выраженности ПОЛ;

3) реакция малонового диальдегида с первичными аминами дает флуоресцирующие конъюгированные Шиффовы основания, которые определяются спектрофлуориметрически при 470 нм после возбуждения при 365 нм. Продукт вышеуказанной реакции является хорошим коррелятом ПОЛ;

4) спектрофотометрическим методом оценки выраженности ПОЛ является определение при 230–235 нм

уровня конъюгированных диенов, которые образуются из полиненасыщенных жирных кислот;

5) определение уровня полиненасыщенных жирных кислот методом газо-жидкостной хроматографии, а также содержания витамина Е и восстановленного глутатиона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии служит косвенным показателем выраженности процессов ПОЛ;

6) для определения липидных гидропероксидов в крови используются иодометрический метод, ксиленол-оранжевый метод или ультрафиолетовая спектрофотометрия;

7) Выраженность перекисного окисления липидов может быть охарактеризована при количественном определении этана и пентана в выдыхаемом воздухе. Эти летучие углеводороды являются побочными продуктами обмена гидропероксидов в клетке и могут быть определены при помощи чувствительного (и неинвазивного) метода газожидкостной хроматографии. При этом предпочтительнее определение этана, т.к. он, в отличие от пентана, не метаболизируется в печени;

8) Определение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы – в форменных элементах крови и жидкостях организма является косвенным показателем интенсивности и тяжести свободно-радикальных реакций и процессов ПОЛ или состояния антиоксидантной защиты;

9) Микроэлементы – селен, цинк, медь, марганец – являются абсолютно необходимыми кофакторами антиоксидантных ферментов. Их определение методами атомно-абсорбционной спектрометрии дает информацию об антиоксидантном статусе организма.

Малоновый диальдегид (МДА) составляет приблизительно 70% от общего количества альдегидов, образующихся при перекисном окислении липидов мембран [12]. Одним из самых давно употребляемых, простых и широко распространенных методов определения МДА является тиобарбитуровый метод [4, 12]. Однако тиобарбитуровая кислота вступает в реакцию и с другими соединениями, не связанными с процессами ПОЛ. Они могут давать вклад в общую величину абсорбции, что не соответствует реальной концентрации МДА *in vivo*, а более относится к сумме так называемых TBARS соединений (TBARS – substances reacting with thiobarbituric acid, вещества, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой). Тиобарбитуровый метод часто критикуют за недостаточную специфичность по отношению к МДА. Однако, несмотря на критику, этот метод до настоящего времени остается одним из самых востребованных и часто применяемых методов [29].

Молекулярные мишени свободных радикалов

Белки и свободные радикалы. В литературе накапливается все большее количество данных, что белковые молекулы подвергаются значительной

модификации под действием свободных радикалов. Чувствительность белков к повреждающему действию зависит от их аминокислотного состава, от локализации и функциональной важности аминокислот, определяющих конформацию белковой молекулы и ее активность, а также подверженность к окисляющему действию оксидантов. В этой ситуации важную роль играет способность поврежденного белка самостоятельно ликвидировать нарушения (например, восстановить образовавшиеся дисульфидные связи). Клеточная локализация белков и природа воздействующего свободного радикала также влияют на выраженность повреждения этих макромолекул [19, 23, 33].

Известно, что молекулы, содержащие ненасыщенные связи, а также серу-содержащие соединения с готовностью реагируют со свободными радикалами. Поэтому аминокислотные остатки триптофана, тирозина, фенилаланина, гистидина, метионина и цистеина, относящиеся к вышеуказанным типам молекул и входящие в состав белков, могут подвергаться модификации под действием оксидантов. Например, такие ферменты, как папаин и глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа, чья активность зависит от этих аминокислотных остатков, ингибируются при действии свободных радикалов [14].

В последние годы было выявлено, что ряд ферментов, у которых в активном центре имеются кластеры железо-сера, очень чувствителен к инактивирующему действию $O_2^{\bullet-}$. Так, аконитаза митохондрий человека инактивируется под действием свободных радикалов как *in vitro*, так и *in vivo*, что усиливает генерацию $O_2^{\bullet-}$ в митохондриях. Так как аконитаза участвует в цикле трикарбоновых кислот (цитратном цикле), то ее ингибирование может иметь полидирекционные (плейотропные) эффекты. Более того, торможение активности аконитазы под действием $O_2^{\bullet-}$ инициирует механизмы, способствующие высвобождению свободного железа из состава фермента. Это наблюдение явилось основанием для выдвижения гипотезы о токсическом действии супероксидного радикала на генетический аппарат [7].

В отличие от липидов и нуклеиновых кислот белки представляют собой очень разнообразную группу высокомолекулярных соединений – мишеней для свободно-радикальной атаки. Наверное, этим обусловлено то, что в настоящее время различия между белками по их чувствительности к действию оксидантов изучены очень слабо. Имеющиеся результаты в основном связаны с исследованием чувствительности белковых пептидных цепей и отдельных аминокислот к свободным радикалам. Так, детальное сравнительное количественное исследование бычьего сывороточного альбумина и глутаминсинтетазы показало, что в молекуле альбумина остатки метионина и ароматических аминокислот, наиболее чувствительных к действию оксидантов, окисляются приблизительно в 2 раза

быстрее, чем те же остатки аминокислот в молекуле глутаминсинтетазы. Эти факты свидетельствуют о том, что все четыре уровня организации белковой структуры чувствительны к окисляющему действию свободных радикалов [8].

Нельзя исключить такую возможность, что избирательная чувствительность белков к окисляющему действию свободных радикалов может явиться тем краеугольным камнем, который обуславливает нарушение гомеостаза и определенную биохимическую специфичность различных патологических процессов.

В результате взаимодействия свободных радикалов с белками могут генерироваться побочные продукты, которые утяжеляют повреждение, вызываемое начальной реакцией. Например, окисление остатка триптофана ведет к образованию H_2O_2 и N-формилкинурина. Последний, взаимодействуя с соединениями, содержащими амино-группы, образует шиффовы основания. Тем самым под его воздействием могут формироваться перекрестные связи между липидами и/или белками. В то же время перекись водорода может реагировать непосредственно с клеточными компонентами или инициировать новые реакции, в которых генерируются дополнительные свободные радикалы [14].

В своей работе В.Р.Ю [40] попытался сгруппировать физико-химические изменения, происходящие в белковых молекулах под действием оксидантов, на три категории: 1) фрагментация, 2) агрегация и 3) изменение чувствительности к действию протеолитических ферментов.

1). **Фрагментация** различных белков, в частности альбумина, коллагена и γ -глобулинов, происходящая под действием свободных радикалов, подтверждается значительным числом работ [40]. Повреждение молекул коллагена и альбумина при свободно-радикальной атаке происходит избирательно на уровне остатков пролина, так как пролин обладает повышенной чувствительностью к действию гидроксильного радикала. Отмечается также избирательная атака $\bullet OH$ радикалов на остатки гистидина и аргинина. Это обусловлено тем, что указанные аминокислоты бывают часто связаны с металлами с переменной валентностью (железо и медь), которые служат в этом случае катализаторами дальнейшей генерации $\bullet OH$.

2). Окислительное повреждение ведет к **агрегации** белков путем денатурации, что, например, показано для белков хрусталика и церулоплазмينا. Агрегация белков может быть вызвана действием $\bullet OH$, который инициирует образование перекрестных связей между макромолекулами. Электрофорез в полиакриламидном геле, предназначенном для исследования белков с различной молекулярной массой, показал, что эти агрегаты состоят из нативных перекрестно сшитых белков, а не из фрагментированных частей белков, образующих неспецифические агрегаты [40].

Цитоплазматические и мембранные белки после воздействия окисляющих агентов, например, озона или протопорфирина IX, образуют димеры или агрегаты еще больших размеров. Перекрестная сшивка таких белков происходит за счет или образования межбелковых дисульфидных мостиков (связей) или необратимого взаимодействия между аминокислотными остатками, модифицированными после свободно-радикальной атаки [14].

3). Так как окисление вызывает большие конформационные нарушения в белковых молекулах, то такие измененные белки становятся более чувствительны к *действию протеолитических ферментов*. Такая денатурация белков повышает их перевариваемость различными протеолитическими ферментами.

Углеводы и свободные радикалы. Успехи в химии свободных радикалов указывают, что нет ни одного органического соединения, которое бы не было подвержено свободно-радикальной атаке. В этом отношении глюкоза и другие родственные ей соединения не являются исключением. При изучении окисления глюкозы, было установлено [13], что углеводные соединения с α -оксиальдегидной структурой в присутствии ионов металлов с переменной валентностью подвергаются процессу енолизации и превращаются в кетоальдегиды. Эти авторы показали, что *in vivo* при физиологических условиях под действием свободных радикалов простые моносахариды могут с достаточной легкостью аутоокисляться с образованием дикарбонильных соединений и H_2O_2 . Это явление заслуживает особого внимания, потому что такие активированные молекулы могут взаимодействовать с другими молекулами, образуя новые соединения. В этом аспекте интересен факт неферментативного гликирования белков.

Этот процесс является важным и широко распространенным процессом в организме. Однако, при ряде заболеваний, особенно при диабете, этот процесс приобретает патологические черты и особенно активно протекает в почках и печени. В этом случае процесс гликирования представляет собой реакцию взаимодействия между ϵ -аминогруппой лизина, входящего в состав белка, и окисленными сахарами, оксиальдегидами или кетоальдегидами. Образующиеся при этом шиффовы основания, модифицируют белки и формируют более стабильные, функционально не активные, гликированные соединения, называемые «Amadori products». В литературе накапливается все большее количество данных, что патологический процесс гликирования белков опосредуется свободно-радикальными процессами [40].

Нуклеиновые кислоты и свободные радикалы. Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) являются одним из ключевых компонентов клетки, который особенно чувствителен к окислительному повреждению. Основным оксидантом, который ответственен за повреждение ДНК, является гидроксильный радикал, так как ни H_2O_2 , ни пероксильные ради-

калы не могут напрямую взаимодействовать с этими макромолекулами. Гетерогенность структуры ДНК создает такие условия, что $\bullet OH$ может атаковать как азотистые основания, так и углеводно-фосфатные боковые цепи. Скорость взаимодействия гидроксильного радикала с основаниями приблизительно в 5 раз выше, чем с боковыми цепями [10,11].

Свободно-радикальная атака азотистых оснований ДНК ведет к трем типам повреждений: гидроксилированию, раскрытию кольцевидной структуры основания и фрагментации. В конечном итоге образуются соединения, которые являются продуктами вторичных реакций, протекающих после начальной атаки радикалами. Атака гидроксильного радикала может вызвать более 100 повреждений в молекуле ДНК, в результате чего образуется около 20 типов поврежденных молекул ДНК. Однако основными продуктами этого повреждающего действия являются два соединения: 8-окси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) и 2,6-диамино-4-окси-5-формамидопиримидин (FapyGua) [24]. (Мы приводим сокращения, принятые в международной литературе, чтобы при изучении этой проблемы не произошло разночтения). Оба эти соединения являются результатом воздействия $\bullet OH$ на дезоксигуанозин, а дифференциация между ними происходит вследствие вторичных реакций. Эти соединения могут быть обнаружены непосредственно в препаратах ДНК или в моче, и они являются маркерами свободно-радикального повреждения нуклеиновых кислот [24]. Было проведено количественное определение 8-OHdG в цельных экстрактах ДНК из печени, почек, мозга, тонкого кишечника и яичек нормальных крыс различного возраста. Уровень поврежденной ДНК колебался от 8 до 83 азотистых остатков/ 10^6 остатков дезоксигуанозина. Этот уровень повышался с возрастом в печени, почках и тонком кишечнике, но не изменялся в мозге и яичках [40].

Кроме прямого повреждающего действия ДНК, $\bullet OH$ инициирует образование из азотистых оснований транзиторных свободно-радикальных соединений, которые могут ковалентно связываться с другими макромолекулами, образуя межмолекулярные комплексы, например, перекрестно сшитые ДНК-белковые агрегаты. Несмотря на то, что такие комплексы были обнаружены в клетке, их значение (функциональное и патологическое) пока не выяснено.

Гидроксильные радикалы могут также атаковать углеводно-фосфатные боковые цепи ДНК, вызывая различные повреждения, включая образование участков без пуриновых оснований, которые элиминируются в процессе реакций, инициированных $\bullet OH$. Индикатором такого патологического процесса является появление в моче свободных азотистых оснований.

Другим индикатором свободно-радикальной атаки боковой цепи ДНК является фрагментация дезоксирибозы. $\bullet OH$ отделяет атом водорода в положении

С-4 дезоксирибозы, что ведет к окислению сахара и, в конечном итоге, к разрыву углеводной цепи. Этот процесс может сочетаться с процессом окисления второй молекулы сахара на комплементарной углеводной цепи, вследствие чего происходит разрыв обеих цепей. Разрыв цепей в молекуле ДНК является мутагенным феноменом для клетки и даже может привести к ее гибели.

Значительный объем знаний о механизмах повреждения ДНК в результате свободно-радикальной атаки было получено из радиационной химии. Было установлено, что после радиоактивного облучения клеток млекопитающих образуется значительное количество тимин-гликоля. Из пяти главных компонентов ДНК тимин и цитозин наиболее чувствительны к повреждающему действию •ОН; чувствительность других компонентов (в порядке снижения) располагается следующим образом: аденин, гуанин и дезоксирибоза.

Повреждение ДНК может быть индуцировано различными факторами – как внешними (радиация, ксенобиотики), так и внутренними (кислородные

свободные радикалы). Однако в настоящее время отсутствуют методы, которые бы могли помочь количественно оценить вклад каждого из этих факторов в процесс повреждения. Кроме того, надо иметь в виду, что чувствительность ДНК к окислительному повреждению зависит от того, находятся ли молекулы ДНК в комплексе или в виде индивидуальных молекул. Например, ДНК, закрученная в спираль, менее чувствительна к действию оксидантов, чем изолированная молекула. Все эти факторы создают значительные сложности в изучении механизмов повреждения ДНК *in vivo*.

Особый интерес представляет собой процесс повреждения ДНК митохондрий. Во-первых, так как митохондрии являются главным источником свободных кислородных радикалов, то ДНК открыта к действию высоких концентраций свободных радикалов. Во-вторых, в митохондриях очень слабо представлены механизмы репарации ДНК. В-третьих, митохондриальные ДНК являются основными мишенями действия многих химических канцерогенов [40].

ЛИТЕРАТУРА

- Бурлакова Е.Б. Изменения антиокислительной активности липидов при старении // *Вопр. мед. химии*. 1976. Т. 22, № 4. С. 541–546.
- Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // *Итоги науки и техники, серия Биофизика*. 1991. Т. 29. 250 с.
- Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Издательство Института биомедицинской химии РАМН, 1995. 271 с.
- Коробейникова Е.Н. Модификация метода определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // *Лаб. Дело*. 1989. № 7. С. 8–10.
- Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103.
- Arosio P., Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage // *Biochem. Biophys. Acta*. 2010. Vol. 180. P. 783–792.
- Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of ageing matures // *Physiol. Rev.* 1998. Vol. 78. P. 547–581.
- Berlett B.S., Levine R.L., Stadtman E.R. Comparison of the effects of ozone on the modification of amino acid residues in glutamine synthetase and bovine serum albumin // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 4177–4182.
- Boyer R.F., Schori B.E. The incorporation of iron into apoferrin as mediated by ceruloplasmin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. Vol. 116. P. 244–250.
- Dizdaroglu M., Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA // *Free Radic Res.* 2012. Vol. 46. P. 382–419.
- Dizdaroglu M., Coskun E., Jaruga P. Measurement of oxidatively induced DNA damage and its repair, by mass spectrometric techniques // *Free Radic Res.* 2015. Vol. 49. P. 525–548.
- Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic Biol. Med.* 1991. Vol. 11. P. 81–128.
- Fehér J., Csomos G., Vereckei A. Free Radical Reactions in Medicine. Berlin: Springer, 1987. 199 p.
- Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // *Adv. Biol. Disease*. 1984. Vol. 1. P. 26–40.
- Halliwell B.H. Reactive Oxygen species and the central nervous system // *J. Neurochem.* 1992. Vol. 59. P. 1609–1623.
- Halliwell B.H., Gutteridge J.M. Free Radicals in Biology and Medicine. Fourth Edition. Oxford: Oxford Univ. Press, 2007. 888 p.
- Hebbel R.P. Erythrocyte antioxidants and membrane vulnerability // *J. Lab. Clin. Med.* 1986. Vol. 107. P. 401–404.
- Gambling L., Andersen H.S., McArdle H.J. Iron and copper and their interactions during development // *Biochem. Soc. Trans.* 2008. Vol. 36. P. 1258–1261.
- Jacobs A.T., Marnett L.J. System analysis of protein modification and cellular responses induced by electrophile stress // *Acc. Chem. Res.* 2010. Vol. 43. P. 673–683.
- Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human diseases // *Toxicology*. 2011. Vol. 283. P. 65–87.
- Kelly S.A., Havrilla C.M., Brady T.C., Abramo K.H., Levin E.D. Oxidative stress in toxicology: established mammalian and emerging piscine model systems // *Environ Health Perspect.* 1998. Vol. 106. P. 375–384.
- Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // *Toxicol. Pathol.* 2002. Vol. 30. P. 620–650.
- Medina M.E., Galano A., Alvarez-Idaboy J.R. Site reactivity in the free radicals induced damage to leucine residues: a theoretical study // *Phys. Chem. Phys.* 2015. Vol. 17. P. 4970–4976.
- Mehrdad R., Aghdai S., Pouryaghoub G. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in employees of subway system // *Acta Med. Iran.* 2015. Vol. 53. P. 287–292.
- Micronutrient Deficiencies. Available online: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>.
- Minotti G., Aust S.D. The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron (II) and hydrogen peroxide // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. P. 1098–1104.
- Nelson S.K., McCord J.M. Iron, oxygen radicals and disease // *Adv. Mol. Cell. Biol.* 1998. Vol. 25. P. 157–183.
- Nergri M., Bellavite P., Lauciello C., Guzzo P., Zatti M. A photometric assay for hydrogen peroxide production by polymorphonuclear leucocytes // *Clin. Chim. Acta*. 1991. Vol. 199. P. 305–310.
- Rauchova H., Vokurkova M., Koudelova J. Hypoxia-induced lipid peroxidation in the brain during postnatal ontogenesis // *Physiol. Rev.* 2012. Vol. 61, Suppl. 1. S. 89–101.
- Salvador G.A. Iron in neuronal function and dysfunction // *Biofactors*. 2010. Vol. 36. P. 103–110.
- Soh N. Recent advances in fluorescent probes for the detection of reactive oxygen species // *Anal. Bioanal. Chem.* 2006. Vol. 386. P. 532–543.
- Spickett C.M., Wiswedel I., Siems W., Zarkovic K., Zarkovic N. Advances in methods for the determination of biologically relevant lipid peroxidation products // *Free Radic Res.* 2010. Vol. 44. P. 1172–1202.
- Squier T.C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 1539–1550.
- Tarpey M.M., Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide and peroxynitrite // *Circ. Res.* 2001. Vol. 89. P. 224–236.
- Vashchenko G., MacGillivray T.A. Multi-copper oxidases and human iron metabolism // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 2289–2313.
- Vladimirov Y.A., Proskurina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence // *Biochemistry (Mosc)*. 2009. Vol. 74. P. 1545–1566.

37. Wang Y., Hodgkinson V., Zhu S., Weisman G.A., Petris M.J. Advances in the understanding of mammalian copper transporters // *Adv. Nutr.* 2011. Vol. 2. P. 129–137.
38. Wardman P. Fluorescent and luminescent probes for measurement of oxidative and nitrosative species in cells and tissues: progress, pitfalls, and prospects // *Free Radic Biol. Med.* 2007. Vol. 43. P. 995–1022.
39. Yin H. New techniques to detect oxidative stress markers: mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo // *Biofactors*. 2008. Vol. 34. P. 109–124.
40. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // *Physiol. Rev.* 1994. Vol. 74. P. 139–162.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение II

М.Г. Узбекиков

В статье (сообщение II) описан механизм перекисного окисления липидов, эти процессы в биологических системах, а также процессы восстановления липидных компонентов мембран. Рассматривается роль металлов с переменной валентностью – железо и медь – в свободно-радикальных процессах. Дан краткий обзор методов выявления свободно-радикальной

активности. В статье рассматривается влияние свободных радикалов на их молекулярные мишени – белки, углеводы и нуклеиновые кислоты.

Ключевые слова: свободные радикалы, механизм перекисного окисления липидов, железо, медь, методы, белки, углеводы, нуклеиновые кислоты.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Part II

M.G. Uzbekov

Mechanism of lipid peroxidation, these processes in biological systems and processes of re-establishment of membrane lipid components are described. The role of transient metals – iron and copper – in free radical processes is considered. A short review of methods of estimation of free

radical activity is presented. Influence of free radicals on their molecular targets – proteins, carbohydrates, nucleic acids – is considered.

Key words: free radicals, lipid peroxidation mechanisms, iron, copper, methods, proteins, carbohydrates, nucleic acids.

Узбеков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru

УДК 616.895.8(061.22)

5-я ЕВРОПЕЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ В ОБЛАСТИ ШИЗОФРЕНИИ

Н.Д. Семенова

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

24–26 сентября 2015 года в Берлине проходила 5-я Европейская Конференция по исследованиям в области шизофрении. Данная конференция, имеющая аббревиатуру ECSR, проходит каждые два года. На конференции председательствовал профессор Wolfgang Gaebel (Германия), президент Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА). Были представлены последние исследовательские проекты и обозначены направления развития в плане понимания и лечения шизофрении. Девиз конференции, «Наводя мосты, преодолевая зазоры», относился к следующим (в плане преодоления зазоров) сферам: знания о шизофрении и подходы к ее лечению, доступность и приемлемость помощи, трансляция (от науки к практике), эффективность и комплаенс. Формат научной программы конференции предусматривал пленарные лекции, симпозиумы, дебаты «за и против», устные выступления и постерные сессии.

Были представлены три пленарные лекции. Первая, «Интегративная социально-когнитивная модель шизофрении», с которой выступил О.Н.Ховес (Институт психиатрии, Лондон, Великобритания), посвящена теоретико-гипотетическому подходу к шизофрении, с выдвижением когнитивной модели как ключевой в плане симптомообразования. Подчеркивалось, что именно на данную модель следует ориентироваться при разработке психосоциальных методов лечения. Рассматривались психологические факторы риска развития психоза, а также особая роль нарушений «когнитивной схемы», когда пациенты еще в продроме, а уж тем более при наличии болезни, отвечают на нерелевантные стимулы внешней среды, выстраивая особую «картину мира» (мир как угрожающий, не поддающийся контролю). Была предложена интегративная модель шизофрении, позволяющая осуществлять прицельные вмешательства в плане лечения и превенции.

Вторая лекция, «Перспективы развития лекарственного лечения шизофрении», с которой выступил J.Rabinowitz (Израиль), представляла собой методологические соображения, касающиеся клинических

испытаний (clinical trials) и их достоверности. Процедуры выработки консенсуса касательно клинических испытаний (как, напр., в приводимом автором исследовании негативных симптомов шизофрении) должны строиться на научно-доказательной базе с привлечением соответствующих методов (Murphy и соавт., 1998). Рассказывалось о результатах такого консенсуса, на основе встречи экспертов во Флоренции, в апреле 2012 – под руководством Marder & Rabinowitz (Schizophr Res. 2013 Nov;150, 2–3, 328–33). Среди экспертов – представители академических медицинских кругов, фарминдустрии, агентства EMA (European Medicines Agency). Далее – предлагались методы по улучшению процедуры оценки негативных симптомов, по развитию рейтинговых шкал – «от PANSS до MADRS» (Montgomery-Asberg Depression Scale).

С третьей лекцией, «Предикторы и механизмы конверсии в психоз», выступил T.D.Cannon (Yale University, Факультет психологии и психиатрии, штат Коннектикут, США). Речь шла о профилактике психоза у лиц, представляющих категорию риска. Вычленились собственно предикторы, механизмы запуска и соответствующие превентивные вмешательства. Широко известная шкала BACS, экспресс-методика оценки когнитивного функционирования, использовалась в данном случае как одна из ключевых при составлении профиля, так называемого «Риск-калькулятора», охватывающего ряд показателей – вербальная память, скорость переработки информации, стрессовые жизненные события, необычные мысли и подозрительность, отклонения в плане социального функционирования, семейная история психоза.

Спектр проблем, покрываемых симпозиумами, был довольно широк: от вмешательств в ситуации высокого риска развития психоза – до мотивирующих вмешательств в плане вовлечения в терапию «трудных» пациентов-хроников. Симпозиум «Вмешательства в ситуации высокого риска развития психоза» представляла группа исследователей, входящих

в International Early Psychosis Association (iepa.org.au), международную ассоциацию, в фокусе которой – лица с высоким риском развития психоза. Таким лицам предлагается когнитивно-поведенческая терапия (CBT), от 12 до 30 сессий в течение 6 месяцев, сообразно известным руководствам (Addington и соавт., 2011, French & Morrison, 2004). Суть такой работы – поддержка и регуляция стресса и аффекта. Индивидуальная и групповая CBT дополняется когнитивной ремедиацией (CRT) и работой с родственниками.

Симпозиум «Социальные когниции и по ту сторону социальных когниций» включал круг важных вопросов: от результатов новых экспериментов на социальную когницию (по типу «белый шум» с наложением голосов) (M.Gonzalez-Torres и соавт., Испания) до результатов мета-анализа свыше 100 исследований, охвативших более 4 000 пациентов и соразмерную группу контроля (W.Woelmer, Германия). Один из выводов симпозиума – антипсихотическое лечение слабо влияет на улучшение социальных когниций, CBT влияет недостаточно, тогда как терапия когнитивного восстановления (CRT), в виде повторяющейся практики, улучшает нейрокогнитивные способности пациентов (внимание, рабочая память, когнитивная гибкость и планирование, исполнительская функция), что, в свою очередь, ведет к улучшению социального функционирования. Далее, продвигаясь от «молекулярного» к «молярному» подходу, и следует выстраивать клиническую практику вмешательства: от фокусированных на конкретных навыках – к вмешательствам более широкого охвата. Следует комбинировать подходы, реализовать их не столько в последовательности, сколько как бы «накладывая» один на другой.

Симпозиум «Психосоциальные вмешательства при шизофрении, осложненной посттравматическим стрессовым расстройством (PSTD)» привлек особое внимание. Коморбидность в данном случае достаточно высока и составляет 20,8%. Следует разорвать механизм «порочного круга» (с одной стороны, PTSD, способствующий манифесту заболевания, ухудшающий течение болезни, с другой стороны – сам больной, «притягивающий» неприятности, часто становящийся жертвой травматического стресса) и идти по пути разработки особых вмешательств, предваряемых тщательной и всесторонней диагностикой, например, с включением опросника Technion Sleep Questionnaire (TSQ) в дополнение к уже имеющимся диагностическим инструментам.

Симпозиум «Роль психотерапии в лечении шизофрении» проходил под руководством M.van der Gaag (University of Amsterdam, Голландия) – признанного авторитета в области клинической психологии. Наиболее работающей психотерапией в данном случае традиционно признается CBT, направленная на преодоление так называемой социальной демотивации, с соответствующими доменами: активация (развитие инициативы), когнитивный и гедонистический домен, ожидания и интеракции. Особая роль придается работе с ангедонией (на что еще указывал Gard, в известной публикации 2007 г.) с соответствующими рекомендациями больным по типу долженствования: «Расширяйте социальные контакты, несмотря на ангедонию. Мозги – это те же мускулы, их следует нагружать, тренировать...».

Ключевым докладом симпозиума «Политика в области оказания психиатрической помощи» был доклад председателя конференции, W.Gaebel (Германия), касающийся качества оказания психиатрической помощи – от классических концептуальных подходов (Donabedian, 1966), включающих структурные, процессуальные и результирующие показатели, до современных, выделяющих 12 индикаторов качества помощи при шизофрении.

Весьма насыщенными по содержанию были дебаты «за и против». Одним из вопросов, поставленных на обсуждение, был вопрос: Надо ли переименовывать «шизофрению»? Участники, в своем большинстве, склонялись к отрицательному ответу. Так, против переименования шизофрении выступил S.Priebe (Великобритания), отнюдь не оспаривая стигматизирующей коннотации данного диагноза. Попытки переименования то и дело встречались в недавней истории психиатрии. В марте 2002 года Японское общество психиатрии и неврологии предложило, взамен прежнего, новый термин – *togo shicho sho*, означающий «нарушение интеграции психической деятельности». Психиатрия как научная дисциплина требует четкого, ясного, и, главное – честного языка. Для переименования требуется научная доказательная база, которой в доводах японских коллег не просматривается.

В работе конференции приняли участие сотрудники Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» – проф. М.Г.Узбеков, ведущие научные сотрудники института О.О.Папсуев и Н.Д.Семенова, выступившие с докладами на постерной сессии конференции.

Семенова Наталья Дмитриевна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: niyami2020@gmail.com

ПЯТЫЙ СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ, НАРКОЛОГОВ, ПСИХОТЕРАПЕВТОВ, ПСИХОЛОГОВ ЧУВАШИИ

Е.Л. Николаев, А.В. Голенков

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары

В последние 20 лет в Чувашии стало хорошей традицией периодически проводить съезды медицинских специалистов, посвятивших свою профессиональную деятельность охране психического здоровья населения [1–3, 6, 7]. До этого времени психиатры республики имели лишь небольшой опыт проведения тематических научно-практических конференций [4] и собственного участия в конференциях и съездах всесоюзного и российского уровней.

Съезды психиатров, как значимые для практикующих врачей и других специалистов, деятелей науки и образования, стали проводиться в Чувашии с 1995 года раз в пять лет по инициативе регионального отделения Российского общества психиатров – Чувашской ассоциации психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов и при содействии Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики [5]. Большую помощь в организации и проведении таких важных событий традиционно оказывают руководители государственных и негосударственных медицинских организаций психиатрического и наркологического профилей, представители медицинской и психологической общественности республики.

Очередной, Пятый съезд психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов Чувашии состоялся в столице республики г.Чебоксары 25–26 июня 2015 года. Съезд открыли член Правления Российского общества психиатров, Председатель Правления Чувашской ассоциации психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов доктор мед. наук Е.Л.Николаев и начальник отдела медицинской помощи Минздравсоцразвития Чувашии доктор мед. наук Е.А.Гурьянова.

Всего на рабочих площадках съезда собрались более 200 врачей, психологов, специалистов по социальной работе, организаторов здравоохранения, ученых, представляющих медицинские организации, образовательные и научные учреждения, органы власти, частные медицинские и психологические центры. Своим профессиональным опытом с участниками съезда поделились не только специалисты Чувашской Республики, но и представители Москвы,

Казани, Нижнего Новгорода, Екатеринбурга, Воронежа, Йошкар-Олы, Кирова, Новосибирска, Пензы, Самары, Саранска.

В своем приветствии участникам и гостям съезда Председатель Российского общества психиатров, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института проф. Н.Г.Незнанов (Санкт-Петербург) отметил, что «психиатрическая служба Чувашской Республики, организованная в 50-х годах прошлого века, прошла в своем развитии несколько этапов – создание стационарных учреждений, внебольничной системы помощи, специализированных служб и подразделений. Позже организовались и выделились наркологическая и психотерапевтическая службы, тесно взаимодействующие с системой психиатрической помощи». Он подчеркнул, что «в настоящее время развитие психиатрической службы республики отличает успешное развитие узкоспециализированных направлений, стационарзамещающих технологий, современных форм сестринского обслуживания, судебной психиатрии, укрепление материально-технической базы психиатрических учреждений, организация научной школы и системы подготовки специалистов психиатрического профиля. Прогрессивной тенденцией является также реализация целевых программ совершенствования психиатрической помощи, развитие профилактического направления ее деятельности». Проф. Н.Г.Незнанов, отмечая достижения специалистов, участвующих в оказании психиатрической помощи населению Чувашской Республики, нацелил их на «создание современной системы охраны психического здоровья, призванной обеспечить высокое качество психиатрической помощи, лечение, реабилитацию и качество жизни пациентов».

Участников Пятого съезда психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов Чувашии также поздравили коллеги из стран ближнего зарубежья и международных организаций – Председатель Правления Белорусской психиатрической ассоциации проф. О.А.Скугаревский (Минск), Председатель Правления Белорусской ассоциации психоте-

рапевтов проф. С.А.Игумнов (Минск), Президент Кыргызской психиатрической ассоциации доцент Т.И.Галако (Бишкек), заведующий кафедрой коммуникативных навыков, основ психотерапии, общей и медицинской психологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова проф. М.А.Асимов (Алматы), глава регионального представительства Международной Федерации обществ Красного Креста и Красного Полумесяца в России доктор мед. наук Д.М.Мухамадиев (Москва).

Теплые пожелания съезду передал митрополит Чебоксарский и Чувашский Варнава. Его послание обращало внимание присутствующих на то, что «течение современной жизни ставит человека в непростые условия. Обществом утрачены общепризнаваемые нравственные ценности, практически отсутствуют или ослаблены общественные институты, призванные их формировать, поддерживать и контролировать, негативно влияние некоторых СМИ, пропагандирующих разрушительные нормы поведения, культ материального благополучия, денег и многое другое, что не может не вызывать озабоченность, особенно за неокрепшие души молодых людей. Церковь всегда говорила о том, что материальные проблемы, болезни являются следствием неправильного духовного поведения человека, в частности, и общества, в целом. Особенно тяжело приходится детям, подросткам и молодым людям». В заключение митрополит Чебоксарский и Чувашский Варнава напомнил, что «психическое здоровье нации – зона совместной ответственности Церкви и медицинских работников». Он также выразил «особое пожелание об обоюдном сотрудничестве, совершенствовании знаний и практических навыков, которыми можно поделиться друг с другом, учитывая многовековой опыт душепопечения Православной Церкви и душепопечения как медицинской сферы».

С докладом о работе ассоциации за предшествующий съезду период и перспективах развития выступил ее председатель доктор мед. наук Е.Л.Николаев. В соответствии с итогами прошедшего профессионального конкурса «Лучший по профессии» были торжественно награждены его победители по четырем направлениям. Лучшим специалистом в номинации «Психиатрия» была признана Л.Н.Дементьева, врач-психиатр Республиканской психиатрической больницы (Чебоксары), лучшим специалистом в номинации «Наркология» – Е.В.Петрова, врач психиатр-нарколог Чебоксарской ЦРБ (п.Кугеси), лучшим специалистом в номинации «Психотерапия» – Ф.В.Орлов, врач-психотерапевт Республиканской психиатрической больницы (Чебоксары), лучшим специалистом в номинации «Медицинская психология» – С.О.Шепилова, медицинский психолог Республиканской психиатрической больницы (Чебоксары). Памятными подарками «За верность профессии» были также награждены 22

врача-специалиста психиатрической и наркологической службы, проработавшие в системе здравоохранения более тридцати лет.

Пленарное заседание съезда продолжилось выступлением члена Правления Российского общества психиатров, зав. кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии Чувашского государственного университета проф. А.В.Голенкова (Чебоксары). Его доклад был посвящен итогам научно-практической деятельности психиатрического сообщества Чувашии за 20 лет и перспективам развития. Характеристику состояния и перспектив развития психиатрической службы Чувашии дала главный специалист психиатр Минздравсоцразвития Чувашии, главный врач Республиканской психиатрической больницы М.Н.Макарова (Чебоксары). Об особенностях организации наркологической службы в Чувашской Республике рассказала главный специалист психиатр-нарколог Минздравсоцразвития Чувашии доцент И.Е.Булыгина (Чебоксары).

Проф. Ю.П.Сиволап (Москва) привлек внимание слушателей новыми данными о трудностях в диагностике и лечении депрессии, а также некоторыми практическими рекомендациями по их преодолению. Выступление проф. В.В.Чубаровского (Москва) затрагивало актуальные проблемы состояния психического здоровья учащихся подростков в современной России. Им были обозначены ближайшие задачи по организации межведомственного взаимодействия при организации первичной и вторичной психопрофилактики в данном контексте.

Кандидат психологических наук О.Ф.Семенова (Москва) познакомила участников съезда с основными принципами гештальт-терапии, успешно развивающейся в Чувашии на протяжении последних десяти лет, ориентировала на работу в индивидуальной, семейной и групповой формах с людьми различного возраста, страдающими от неврозов, пограничного расстройства личности, психозов в стадии ремиссии, зависимостей.

Никого не оставило равнодушным выступление проф. А.М.Карпова (Казань) об аддиктивной составляющей мирового идеологического кризиса, в котором он обозначил также стратегии профилактики.

Повестка заседания второго дня работы съезда была сформирована докладами гостей: проф. В.В.Чубаровского (Москва) – о ранней диагностике психических расстройств у детей, проф. А.Н.Боголеповой (Москва) – о проблеме брендов и дженериков, доцента А.М.Валеевой (Казань) – о преемственности психиатрической помощи и вопросах рационального выбора препаратов в психиатрии, проф. Л.Н.Касимовой (Нижний Новгород) – о современных подходах в лечении шизофрении, доцента Е.В.Акимовой (Нижний Новгород) – об актуальных вопросах клиники и психофармакотерапии нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией,

зам. главного врача Республиканского наркологического диспансера Н.В.Трифонов (Йошкар-Ола) – об опыте трудотерапии в реабилитации химически зависимых.

Завершилось заседание докладом специалиста химико-токсикологической лаборатории Республиканского наркологического диспансера А.Б.Васильева (Чебоксары) о новых психоактивных веществах на территории Чувашской Республики.

Большой интерес у участников съезда вызвала психотерапевтическая секция, прошедшая в форме мастер-классов по различным направлениям. Их вели специалисты медицинских организаций и психологических центров г. Чебоксары – «Работа с рисунком при соматических нарушениях и пищевых расстрой-

ствах» (медицинский психолог О.Н.Емельянова), «Возможности символдрамы в краткосрочной психотерапии» (психолог А.Р.Хирин), «Песочная терапия – многообразие подходов» (детский психолог Н.В.Майорова), «Ресурсные мотивы символдрамы» (врач-психотерапевт Н.В.Гарнова).

В этот же день были подведены итоги съезда, решены организационные вопросы, объявлено о подготовке к предстоящему в сентябре 2015 года в Казани XVI съезду психиатров России. К началу Пятого съезда психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов Чувашии был подготовлен и выпущен сборник его материалов, в котором опубликованы 67 работ специалистов из Чувашии, других регионов России, стран ближнего зарубежья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голенков А.В. III съезд психиатров, наркологов и психотерапевтов Чувашии // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2005. № 1. С. 115–119.
2. Голенков А.В. О работе Второго съезда психиатров, наркологов и психотерапевтов Чувашской Республики // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. Т. 10, № 4. С. 108–109.
3. Голенков А.В. О работе Первого съезда психиатров, наркологов и психотерапевтов Чувашской Республики // Социальная и клиническая психиатрия. 1996. Т. 6, № 1. С. 120–122.
4. Голенков А.В. Республиканские научно-практические конференции по психиатрии, наркологии и психотерапии // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2008. № 4. С. 124–132.
5. Николаев Е.Л., Голенков А.В. История и настоящее профессионального сообщества психиатров Чувашии // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2012. № 8. С. 149–151.
6. Николаев Е.Л., Голенков А.В. Очередной форум психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов в Чебоксарах // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2011. № 7. С. 162–166.
7. Николаев Е.Л., Голенков А.В. Четвертый съезд психиатров, наркологов, психотерапевтов и медицинских психологов // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 4. С. 162–163.

ПЯТЫЙ СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ, НАРКОЛОГОВ, ПСИХОТЕРАПЕВТОВ, ПСИХОЛОГОВ ЧУВАШИИ

Е.Л. Николаев, А.В. Голенков

Дана информация о состоявшемся 25–26 июня 2015 года в г.Чебоксары Пятом съезде психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов Чувашии, собравшем более 200 участников. Подобные съезды проходят в Чувашии каждые пять лет, начиная с 1995 года. Они организовываются профессиональным сообществом психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов республики при поддержке реги-

онального министерства и руководителей больниц. Представлены приветствия участникам съезда, тематика пленарных и секционных заседаний, психотерапевтических мастер-классов.

Ключевые слова: съезд, психиатры, наркологи, психотерапевты, психологи, профессиональная ассоциация, Чувашия.

THE FIFTH CONGRESS OF PSYCHIATRISTS, NARCOLOGISTS, PSYCHOTHERAPISTS, PSYCHOLOGISTS OF CHUVASHIA

E.L. Nikolaev, A.V. Golenkov

The paper presents information on the Fifth Congress of psychiatrists, narcologists, psychotherapists, psychologists of Chuvashia, which was held on June 25–26, 2015 in Cheboksary. The Congress brought together more than 200 participants. Such congresses are held in Chuvashia every five years since 1995. They are organized by the professional community of psychiatrists, addictologists, psychotherapists, psychologists of Chuvashia

with the support of regional Health Ministry and heads of hospitals. The paper also presents greetings to the congress, key lectures, plenary reports and breakout sessions, psychotherapy workshops.

Key words: congress, psychiatrists, drug addiction experts, psychotherapists, psychologists, professional association of Chuvashia.

Николаев Евгений Львович – доктор медицинских наук, профессор Чувашского государственного университета им.И.Н.Ульянова, председатель правления Чувашской ассоциации психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов – Чувашского регионального отделения Российского общества психиатров, член правления Российского общества психиатров; e-mail: pzdorovie@bk.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии Чувашского государственного университета им.И.Н.Ульянова, член правления Российского общества психиатров; e-mail: golenkovav@inbox.ru

ДЕНЬ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СУИЦИДОВ В МОСКВЕ

Всемирный день (10 сентября) предотвращения самоубийств с 2003 года по инициативе Международной ассоциации по предотвращению самоубийств и патронатом ВОЗ и ООН привлекает внимание властей и общества к неизменно актуальной биопсихосоциальной проблеме.

Сначала хорошие новости. К 2014 году Россия на фоне относительной социально-экономической стабилизации и согласно общемировому тренду снижения уровней суицидов (на 100 000 нас.) впервые за годы открытой статистики вышла из «черной» десятки рейтинга ВОЗ. Однако бремя суицидального поведения (СП) при иллюзорно-утешительной официальной статистике касается не менее 5 млн. россиян, или >3% населения – с учетом лишь «ближнего круга» жертв суицидов и попыток самоубийства (регистрированы лишь получавшие медицинскую и в том числе – психиатрическую помощь).

Уровень суицидов растет в ряде субъектов РФ. Неизменно в зоне особого риска – социально уязвимые группы населения: сельское при малой доступности даже общемедицинской помощи, коренные народы Севера и Дальнего Востока, пожилые с сочетанными клиничко-социальными проблемами, больные депрессией и/или тревогой при малой выявляемости и охвате лечением, злоупотребляющие ПАВ (частично как средством самолечения), подростки. Отсутствуют национальная и региональные программы предупреждения СП при наличии в той или иной мере структурно-функциональных звеньев антикризисной (суицидологической) службы в 2/3 регионов страны, обычно в крупных городах и в стенах психиатрических учреждений при дефиците и малой подготовленности кадров.

Накануне Дня в столичной психиатрической клинической больнице №4 им. П.Б. Ганнушкина (далее ПБ) собрались заинтересованные и непосредственно затронутые темой активисты московского отделения общероссийского общества самопомощи «Новые возможности» (выздоровливающие и их мамы), в том числе – пережившие потерю близких; стационарные и амбулаторные пациенты, психиатры, клинические психологи, социальные работники, средний и младший медперсонал, представители социального центра обслуживания населения (З.Ф. Котова), Российской ассоциации телефонной экстренной психологической помощи (президент А.А. Камин), сотрудники Московского НИИ психиатрии (отдел суицидологии), СМИ (М. Фурсова, «Нить Ариадны»), представитель Международной ассоциации предупреждения суицидов (Л.С. Архангельская). Состав присутствующих представлял расширенную межпрофессиональ-

ную и межведомственную бригаду: шел продуктивный «триалог» пациентов и их близких, профессионалов и общества самопомощи.

Председатель ОООИ «Новые возможности» (далее НВ) Н.Б. Левина для зачина рассказала о пациенте, не справившемся с гнетом повседневных требований жизни при стихийной реабилитации и отказе от лекарств. В противовес подчеркнула роль приверженности терапии (включая психосоциальную), творческого начала, бережно развиваемого НВ, как защитных (антисуицидальных) факторов, резерва восстановления. Подтверждение тому – в публикациях НВ («Три портрета», тематические выпуски газет). НВ необходима программа предупреждения СП в рамках более широкой психосоциальной реабилитации. С гордостью показана книга Л.Алавердовой «Брат мой, брат...», изданная силами НВ и служащая не только делу предупреждения СП, но и примером жизнестойкости, совладания с бременем потери близкого через альтруистический посыл (добровольческую деятельность автора).

Главный врач ПБ А.В. Нарышкин, соучредитель встречи, поделился опытом лечения и профилактики СП в ПБ, выделив как группы-мишени бездомных (до 15%) и ВИЧ-инфицированных (6%). Важны не только надзор целенаправленно подготовленного персонала, но также адекватность психофармакотерапии вкупе с психосоциальной бригадной работой медико-реабилитационного отделения (МРО) с привлечением ОООИ «Новые возможности».

А.В. Палин, заведующий МРО, заметил, что при реорганизации психиатрической службы пациент выписывается из ПБ в кратчайшие сроки с переходом на амбулаторный этап; при этом необходима интенсивная индивидуальная и групповая работа с научно доказанной результативностью. В рамках тренингов совладания с СП уделено внимание незамедлительному обращению за кризисной помощью, распознаванию ранних признаков рецидива (обострения). Для родственников внедрен тренинг навыков взаимодействия с пациентом в группе риска СП, тренинг для резистентных к терапии пациентов.

Е.Б. Любов, руководитель отдела суицидологии МНИИП – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, выделил факторы риска СП душевнобольных на примерах жертв суицида в ПНД (до 90% жертв трагедий – амбулаторные больные). Общими чертами погибших были суицидальные попытки в анамнезе, хронические (обычно недостаточно леченные) депрессивные расстройства с отчаянием, безнадежностью (и в плане эффекта лечения), ощущением бремени для себя

и близких. Врачи видели и описывали депрессию, но не лечили ее адекватно. Последний визит суицидента к врачу состоялся не позднее двух недель до смерти. В ряде регионов РФ прослежена обратная связь между потреблением (закупками) антидепрессантов и уровнем СП населения. На необходимость целевого обучения бдительности к СП пациентов указал многоцентровой опрос персонала психиатрических учреждений; высокий риск выгорания способствует СП в профессиональной группе. Предстоит изучение бремени с привлечением позиции близких суицидента (качественный анализ).

Л.Г.Магурдумова, сотрудник отдела суицидологии, работает в кабинете социально-психологической помощи ПНД и консультирует суицидентов ПБ. Доктор особо озабочена СП пожилых, связанных с социальными (бедность, одиночество) и клиническими (физические болезни, сочетанные с многоликой депрессией) факторами. Важно сочетание фармакотерапии и психосоциальной помощи с привлечением ЦСО, необходимы психогеронтологические кабинеты при территориальных поликлиниках.

Л.С.Архангельская, психотерапевт, напомнила о больных с пограничными личностными расстройствами, обычно избегающих помощи, особо лекарственной, но привлекаемых к лечению в МРО ПБ. Даже незначительное эмоциональное переживание подчас приводит их к невыносимому отчаянию, ставящему на грань СП вследствие неконтролируемых саморазрушительных импульсов. Приоритетным методом помощи здесь становится психотерапия.

С.В.Харитонов, сотрудник отдела суицидологии, разработал программу предупреждения СП с акцентом на обучение близких суицидента доврачебному кризисному вмешательству, динамическому контролю состояния подопечного (в структурированном «дневнике»). Авторский динамический клинический тест риска СП, валидизированный в различных возрастных, профессиональных и клинических выборках, подходит для самооценки и мониторинга СП близкими (в перспективе может быть использован для онлайн-самооценки на антисуицидальном сайте). Опыт работы систематизирован в пособии для близких суицидентов (издан НВ).

К.А.Чистопольская, сотрудник отдела суицидологии, выяснила, что в остром постсуициде для совершивших первую попытку самоубийства характерна гиперактивация системы привязанности (высокая тревожность, «прилипчивый» стиль), при рецидиве СП – деактивация системы (избегание, робкий стиль) согласно классификации суицидов А.Г.Амбрумовой (1996): диалогический суицид – активно включенного в жизнь, с мотивом конфликта, монологический – сводящего счеты с жизнью, а не людьми, с мотивом неблагополучия (как пожилые в экзистенциальной западне и безнадежно больные, что не исключает депрессивный фон). Система привязанности развивается и у взрослых, она может быть изменена психотерапией на благоприятный стиль.

Лиана Алавердлова (США) видеообращением заинтересовала потенциалом невостробованного ресурса отечественной антикризисной службы – обществ самопомощи близких суицидентов, организуемых «снизу» неудовлетворенными повседневной формальной помощью людьми, формирующими и корпус добровольцев суицидологических учреждений. Соучастие в общем деле является и мощным средством самолечения, совладания с личной бедой. В День (и не только в отведенный ООН) во многих странах мира проходят многотысячные «походы против суицида» равнодушных.

Е.Ю.Соколов, научный сотрудник отдела суицидологии, остановился на оригинальном синтетическом методе обучения и самообучения приемам эмоционально-мышечной релаксации для стимуляции энергетических резервных возможностей здоровых и больных, их родственников, профилактики эмоционального выгорания. Метод успешно апробирован на контингенте контрактников МВД, в коллективе ПБ, подкупая видимой простотой и действенностью.

Татьяна Беляева, активист НВ, выступая последней в списке официальной программы, но, возможно, первой по значимости роли обученного и организованного пациента в лечебно-профилактическом процессе и кризисной помощи поделилась личным опытом совладания с болезнью и кризисными состояниями. Подробнее – сообщение в ближайшем номере газеты «Нить Ариадны».

З.Ф.Котова (столичный ЦСО) и А.Н.Паршин (отдел суицидологии) «вне плана» сообщили о нереализованных возможностях помощи пожилым и перспективах развития кризисного отделения многопрофильной больницы – детища А.Г.Амбрумовой и первого в стране.

Органично и ненавязчиво предвзяли и перемежали программу Дня музыкальные интерлюдии, пластические номера, стихи реабилитируемых пациентов и руководителей студий, задавшие необходимый камертон доверительности и теплоты, необходимой надежды и оптимизма, переносящие акцент встречи на «предупреждение», а не на трагичность и безысходность суицида.

Научно-практический уровень, состав выступлений и выступающих, акцент сообщений на предупреждении СП через активную самопомощь обученных и организованных пациентов с привлечением профессионалов разных специальностей и резервов общества соответствует стратегии Плана ВОЗ до 2020 года. Однако уже в следующем году надеемся собраться в более представительном составе и, важно – вне стен психиатрического учреждения. Дело предупреждения СП – ежедневное и всеобщее.

С полной видеOVERсией встречи можно познакомиться на сайте ОООН «Новые возможности» nvm.org.ru

Н.Б. Левина, А.В. Палин, Е.Б. Любов
Москва

РОГАЧЕВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА



23 сентября 2015 года отметила юбилей Татьяна Анатольевна Рогачева – заведующая отделением экзогенно-органических нарушений и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинических основ дефектологии и специальной психологии МГОУ, Заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Всероссийского конкурса «Лучший врач года», врач высшей категории.

Окончив с отличием в 1979 году лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института и пройдя специализацию по невропатологии на кафедре нервных болезней, возглавляемой членом-корреспондентом АМН РФ, профессором В.А.Карловым, работала врачом-невропатологом в городской клинической больнице №36 г.Москвы.

Более 30 лет трудовой и творческий путь Татьяны Анатольевны связан с Московским научно-исследовательским институтом психиатрии, где она

начала работать сначала в качестве научного сотрудника клиники эпилепсии, а с 1991 года по настоящее время заведует отделением экзогенно-органических расстройств и эпилепсии.

Обладая опытом работы как в области неврологии, так и психиатрии, Т.А.Рогачева успешно сочетает эти клинические компетенции. Как известный специалист в области пароксизмальных состояний постоянно привлекается к оказанию консультативной, экспертной, лечебно-диагностической помощи.

Татьяна Анатольевна обладает качествами эффективного, принципиального организатора здравоохранения. Она сформировала коллектив, способный на современном уровне решать сложнейшие лечебно-диагностические проблемы, создала атмосферу максимального внимания к личности больного, заботы о его информированности, комплаенсе, медико-правовой защищенности, превратила возглавляемое ею отделение в образцовую, не имеющую аналогов по уровню оснащения, качеству обслуживания и результатам лечения клинику психоневрологического профиля.

Практическую работу Татьяна Анатольевна успешно сочетает с научно-исследовательской деятельностью. Ею разработан ряд методов диагностики и оптимизации лечения нервно-психической патологии, обеспечивающих контроль над болезненными проявлениями, приемлемый уровень социального функционирования и качества жизни одних из наиболее социально уязвимых групп населения. Разработанные и апробированные в клинике подходы нашли применение в практическом здравоохранении. Она автор и соавтор более 120 научных работ, в том числе изобретений; методических рекомендаций, пособий для врачей, монографии.

Много внимания и сил Т.А.Рогачева уделяет воспитанию молодых специалистов, читает лекции врачам психоневрологических диспансеров и психиатрических больниц, преподает в МГОУ и на курсах постдипломного образования медицинских сестер. Под ее руководством защищены диссертационные и дипломные работы.

Сердечно поздравляем Татьяну Анатольевну с юбилеем. Желаем новых творческих достижений, счастья, здоровья.

МОСОЛОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

к 60-летию со дня рождения



11 сентября 2015 года исполнилось 60 лет Заслуженному деятелю науки РФ профессору Сергею Николаевичу Мосолову, руководителю отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.

Являясь лидером в области российской психофармакологии, профессор С.Н.Мосолов более двадцати лет возглавляет отдел, в котором впервые в нашей стране были опробованы психотропные средства и разработаны методы терапии психически больных. Сергей Николаевич, продолжая традиции своих учителей, выдающихся советских психиатров С.Г.Жислина и Г.Я.Авруцкого, не только сохранил их научные достижения в создании оригинальной отечественной школы клинической психофармакологии, но и развил это направление, следуя требованиям времени и достижениям современной науки. Им разработаны теоретические и методические основы современного этапа клинической психофармакотерапии. Под его руководством проходят апробацию все новые лекарственные средства для лечения психически больных, разрабатываются и совершенствуются методы нелекарственной терапии, создаются методические рекомендации по использованию новых терапевтических методик, разрабатываются современные клинические рекомендации и алгоритмы терапии. Научная деятельность Сергея Николаевича тесно спаяна с практическим здравоохранением, исследования проводятся непосредственно «у постели боль-

ного», а результаты активно внедряются в практику и широко используются врачами в повседневной работе.

Свойственное Сергею Николаевичу неуклонное стремление двигаться вперед в сочетании с неугасаемым интересом к науке и высочайшей работоспособностью позволяют ему всегда оставаться на передовых позициях мировой науки. Обширные теоретические знания современной нейронауки в сочетании с практической направленностью исследовательского поиска обеспечивают научную обоснованность и практическую направленность достигнутых результатов. Для деятельности Сергея Николаевича характерны активный интерес ко всем областям психиатрии, высочайшая научная и врачебная квалификация, постоянное консультирование пациентов и образовательная работа с врачами. Благодаря ему излечивается множество «трудных», порой кажущихся «безнадежными» пациентов, он охотно передает свой врачебный опыт молодым докторам.

Профессор С.Н.Мосолов является автором более 700 публикаций, 18 монографий, 2 учебников и 2 учебных пособий. Все его книги становятся настольными у практических врачей. Его работы являются наиболее цитируемыми не только в России. За рубежом он является самым цитируемым из отечественных психиатров.

Сергей Николаевич состоит членом ряда ведущих профессиональных международных организаций. За фундаментальный научный вклад в области биологической психиатрии профессор С.Н.Мосолов удостоен медали и диплома Всемирной федерации обществ по биологической психиатрии.

Сергей Николаевич осуществляет большую научно-организационную и общественную работу. В течение 20 лет он является председателем Московского научного общества психиатров и наркологов, членом Президиума и председателем секции терапии психических заболеваний Российского общества психиатров, основателем и президентом Российского общества биологической психиатрии, членом Совета по этике Минздрава РФ, членом Экспертного Совета ВАК РФ, а также Федеральным экспертом научно-технической сферы при Министерстве образования и науки РФ.

Сердечно поздравляем Сергея Николаевича с Юбилеем, желаем ему новых творческих достижений, здоровья и счастья.

УДК 61(092+616.89)

ШОТА АКАКИЕВИЧ ГАМКРЕЛИДЗЕ (1922–2015)



Шота Акакиевич Гамкрелидзе родился 28 февраля 1922 года в городе Тбилиси. Начало войны Шота встретил в Киеве, откуда его перевели в 14-ю авиашколу в Белоруссии. В числе группы курсантов-добровольцев был отправлен на фронт. Подразделение, в котором служил Шота Гамкрелидзе, участвовало в боях под Москвой; он получил тяжелое ранение и был демобилизован с военной службы. Как участник Великой Отечественной войны награжден орденом Славы третьей степени, орденом Отечественной войны первой степени и 12 медалями.

В 1942 году поступил в Тбилисский Государственный медицинский институт, который закончил с отличием в 1947 году и начал работать психиатром.

В 1952 году окончил клиническую ординатуру, после чего был назначен главным врачом Сухумской психиатрической больницы, где проработал несколько лет. Затем был переведен в Тбилиси заведующим судебно-психиатрического отделения Республиканской психиатрической клинической больницы, а в 1959 году был назначен главным врачом этой больницы. Защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Влияние алкоголя на нейроны и синаптические образования головного мозга». Наряду с организационной деятельностью в качестве главного врача Шота Акакиевич продолжал и научную работу.

В 1971 году защитил в Москве докторскую диссертацию на тему: «Психопатологические особенности циркулярно протекающих атипичных аффективных психозов» и вскоре получил звание профессора.

В 1973 году Ш.А.Гамкрелидзе перешел на работу в НИИ психиатрии им. М.Асатиани научным руководителем вновь созданного отдела клинической психофармакотерапии, которым руководил до 1999 года. Под его руководством на базе этого отдела выросли многочисленные ученики и последователи, которые и по сей день являются ведущими специалистами в данной области.

В 1996 году профессор Ш.А.Гамкрелидзе был избран действительным членом медицинской академии Грузии. С 1988 года по 2000 год он являлся президентом Независимой ассоциации психиатров Грузии, в 1996 году на Десятом Всемирном конгрессе ВПА в Мадриде эта организация вошла в ряды Всемирной психиатрической ассоциации. Награжден грузинским орденом Чести за длительную плодотворную деятельность на гражданском и научном поприщах.

Принимал участие в международных конференциях и конгрессах, является членом редколлегии «Журнала неврологии и психиатрии». Им опубликованы 326 научных трудов на восьми языках, из них 14 монографий, 2 учебника и одно учебное пособие. Большинство из этих работ посвящены клиническим особенностям пограничных психических расстройств. Его научные труды, написанные на русском языке, хорошо известны в России.

Для психиатров России уход из жизни Шоты Акакиевича Гамкрелидзе – невосполнимая потеря.