

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ РИСПЕРИДОН

Е.Г. Корнетова, Ф.Ф. Микилев, О.А. Лобачева,
Ю.Н. Бородюк, А.С. Бойко, А.В. Семке

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья»
(НИИ психического здоровья)*

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [14, 17, 31]. Кроме основного антипсихотического действия, длительная терапия нейролептиками сопровождается различными побочными эффектами и явлениями, в том числе медикаментозной гиперпролактинемией (МГ), затрудняющей терапию [21]. Нередко МГ воспринимается клиницистами как второстепенное явление, несмотря на ее сопряженность с рядом нежелательных симптомов (лактация, нарушения менструального цикла, кожные проявления, состояние ангедонии, сексуальная дисфункция и др.) и риском возникновения отдаленных побочных эффектов, таких как остеопороз и повышение вероятности онкологической патологии [9, 25].

Эффект МГ в большей или меньшей степени свойственен практически каждому антипсихотику [8, 24]. Появление атипичных препаратов позволило отодвинуть проблему двигательных нарушений при антипсихотической терапии на второй план, а на первом плане оказываются эндокринные проблемы, значимое место среди которых принадлежит МГ. Последняя осложняет течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных [14], когнитивных [22] и аффективных нарушений [18], приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов, развитию аддиктивного поведения [3], ухудшает качество их жизни и часто является причиной отказа пациентов от проводимой терапии [20].

Вероятность развития МГ зависит от фармакологических свойств антипсихотика, его дозы, схемы и длительности приема, а также индивидуальной чувствительности и генетических особенностей пациента [7, 12]. Одним из препаратов, наиболее часто используемым психиатрами в лечении шизофрении,

является рисперидон [1], при этом в ряде исследований показано, что МГ наблюдается более чем у половины пациентов, принимающих данный нейролептик [4, 26]. Рисперидон может увеличивать уровень пролактина даже в большей мере, чем конвенциональные антипсихотики и нередко даже в низких дозах способен оказывать сильное влияние на содержание в крови этого гормона [2].

Нервная, иммунная и эндокринная системы являются связанными между собой компонентами системы гомеостаза, а особенности нейроиммунноэндокринных взаимодействий в значительной мере определяют тип индивидуальной стратегии адаптации организма. Побочные эффекты и резистентность к психофармакотерапии формируются на фоне дефицита и функциональных нарушений основных популяций иммунокомпетентных клеток, активации гуморальных факторов иммунитета, дисбаланса продукции цитокинов мононуклеарными клетками больных [5]. В литературе накапливаются данные по сравнительному влиянию длительного применения конвенциональных и атипичных антипсихотиков на гомеостатические системы организма [10, 15, 23, 28]. В меньшей степени освещены аспекты влияния отдельных атипичных антипсихотиков на систему иммунитета. Между тем такие исследования являются актуальными, поскольку иммунным механизмам отводится значимая роль в патогенезе шизофрении [6, 27].

Целью исследования являлось изучение клинических особенностей и нейроиммунноэндокринных взаимоотношений при гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией, принимающих рисперидон.

Материал и методы исследования

Было проведено обследование 57 пациентов с шизофренией, находившихся на лечении в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психи-

ческого здоровья, принимавших в качестве антипсихотической терапии рисперидон. Перед поступлением в стационар пациенты получали рисперидон не менее 6 месяцев в качестве базисной противорецидивной терапии. В исследование включались лица от 18 до 65 лет с давностью катмнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ-10. Из исследования исключались лица с эндокринными и онкологическими заболеваниями, сопровождающимися гиперпролактинемией. При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия, исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НИИ психического здоровья.

На всех пациентов заполнялся модифицированный вариант Базисной карты стандартизированного описания больного шизофренией и родственника [16], Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) [29], Шкала оценки побочного действия (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale – UKU) [30].

Исследование уровня пролактина в сыворотке крови пациентов проводили обычно сразу после госпитализации. Забор венозной крови у всех обследованных лиц осуществлялся в одно и то же время суток, с 8:00 до 9:00 утра; определение пролактина проводили иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США) для количественного определения содержания гормона в сыворотке крови. Результаты представлены в нг/мл. У женской части выборки репродуктивного возраста забор крови производился в первую фазу менструального цикла.

Исследуемые пациенты были распределены на две группы. В группу с МГ вошло 47 человек с повышенным уровнем пролактина (выше 25 нг/мл у жен. и 20 нг/мл – у муж.), в группу без МГ вошло 10 человек с нормальным уровнем пролактина крови.

На оценку иммунного статуса дали согласие 46 пациентов. При обследовании применялся комплекс иммунологических методик [19], включавший общий анализ крови, определение различных фенотипов иммунокомпетентных клеток (кластеров дифференцировки CD) методом проточной цитометрии

(цитофлюориметр FacsCalibur, Becton Dickinson, USA), концентрации сывороточных иммуноглобулинов М, G, А иммуноферментным методом, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарную активность лейкоцитов в тест-системе с меламина-формальдегидным латексом. Контролем служили разработанные в лаборатории клинической психонейроиммунологии НИИ психического здоровья данные иммунного статуса 200 практически здоровых людей (региональные иммунологические нормы).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ Statistica for Windows (V. 6.0). Применяли критерии χ^2 Пирсона и U-критерия Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Поскольку большинство изучаемых иммунологических показателей не подчинялось нормальному закону распределения, применяли непараметрические критерии, их описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом. За критический уровень значимости p при проверке гипотез был принят 0,05.

Результаты исследования

Проведено изучение клинических показателей, характеризующих течение заболевания, для выявления значимых отношений между ними и риском развития гиперпролактинемии. Психометрическая оценка выраженности симптомов шизофрении на момент поступления в стационар осуществлялась с помощью PANSS (табл. 1).

Анализ показателей шкалы выявил, что статистически значимые отличия по среднему баллу позитивных симптомов между группой с МГ и группой без МГ отсутствовали ($18,6 \pm 6,0$ баллов и $22,9 \pm 8,3$ баллов соответственно, $p > 0,05$). Сходная картина наблюдалась и при оценке степени выраженности негативных симптомов у пациентов исследованных групп ($21,2 \pm 6,8$ балла и $25,6 \pm 5,1$ балла соответственно, $p > 0,05$). У лиц с МГ средний балл общепсихопатологических симптомов по PANSS на момент поступления в стационар был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы без МГ ($38,3 \pm 11,5$ балла и $47,3 \pm 10$ балла соответственно, $p = 0,01462$); общий балл у них также был статисти-

Таблица 1

Показатели PANSS у исследуемых пациентов на момент поступления в стационар

Показатели PANSS	Больные шизофренией с МГ	Больные шизофренией без МГ
	Средний балл	Средний балл
Позитивные симптомы	$18,6 \pm 6,0$	$22,9 \pm 8,3$
Негативные симптомы	$21,2 \pm 6,8$	$25,6 \pm 5,1$
Общепсихопатологические симптомы	$38,3 \pm 11,5$	$47,3 \pm 10,4^*$
Общий балл	$78,1 \pm 19,6$	$95,8 \pm 18,4^{**}$

Примечания: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

чески значимо ниже, чем в группе без МГ ($78,1 \pm 19,6$ балла и $95,8 \pm 18,4$ балла соответственно, $p=0,00807$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с МГ отмечается меньшая, чем в группе без МГ степень выраженности всех показателей PANSS.

Среди комплекса факторов, характеризующих клинику, течение и прогноз шизофрении, значимыми являются частота госпитализаций в психиатрические стационары в связи с обострением заболевания и длительность приема антипсихотической терапии. В обеих группах преобладали лица, госпитализирующиеся в течение последних двух лет в стационар чаще одного раза в год ($31,9\%$ и $40,0\%$ соответственно), при этом различия между группами по этим показателям не имели статистической значимости ($p>0,05$).

Продолжительность, дозирование, сочетанный прием антипсихотической терапии являются факторами риска развития МГ, которая может быть сопряжена с целым рядом нежелательных клинических проявлений, что, в свою очередь, отрицательным образом сказывается на адаптационных возможностях и комплаентности пациентов.

При анализе длительности приема рисперидона статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$). Большинство пациентов в группе с МГ и в группе без МГ принимали рисперидон в суточной дозе менее 6 мг ($59,6\%$ и $70,0\%$ соответственно), при этом статистически значимых различий между исследуемыми выборками выявлено не было ($p>0,05$).

При анализе показателей индекса массы тела статистически значимых различий по его значениям между пациентами исследуемых групп не наблюдалось ($p>0,05$): большая часть пациентов в обеих группах имели нормальную массу тела – в пределах $18,5$ – $24,99$ по индексу массы тела ($59,6\%$ и $50,0\%$ соответственно, $p>0,05$). При анализе данных UKU были получены следующие результаты. Среди пациентов с МГ отмечалось статистически значимо меньшее число лиц, чем в группе без МГ, у которых прибавка в весе составила 3–4 кг за последний месяц ($6,4\%$ и $30,0\%$ соответственно, $p=0,0315$). При сравнении выраженности потери в весе за последний месяц, галактореи, усиления или ослабления сексуального влечения, выраженности нарушений оргазма, интенсивности головных болей, гинекомастии, эректильной дисфункции, нарушений эякуляции у мужчин и частоты встречаемости меноррагии у женщин в исследуемых группах не было отмечено статистически значимых отличий между ними ($p>0,05$). Результаты исследования показали, что среди женщин в группе с МГ отмечалось статистически значимо большее число лиц с гипоменореей (0% против $70,0\%$, $p=0,0224$) и статистически значимо меньшее число лиц с аменореей ($6,7\%$ и $66,7\%$ соответственно, $p=0,0049$), чем в группе без МГ. Также было выявлено, что среди женщин в группе с МГ отмечалось достоверно большее количество лиц, у которых не регистрировалась вагинальная сухость и статистически значимое меньшее количество женщин с умеренной выраженной сухостью влагалища, вызыва-

Таблица 2

Параметры иммунитета в группах больных шизофренией, получавших рисперидон и здоровых лиц

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		p
	Контроль (n=200)	Больные шизофренией (n=46)	
L, 10 ⁹ /л	5,60 (4,70–6,38)	7,90 (6,25–8,20)	0,001
Lf, абс.	1,87 (1,54–2,12)	1,70 (1,52–2,44)	0,682
Lf, %	33,30 (28,00–39,50)	26,00 (20,00–30,00)	0,001
CD3 ⁺ , %	66,84 (62,00–71,00)	64,00 (58,00–70,00)	0,031
CD4 ⁺ , %	36,50 (36,00–36,50)	39,00 (33,33–43,50)	0,002
CD8 ⁺ , %	25,32 (25,00–26,00)	23,54 (18,96–29,00)	0,047
ИРИ CD4/CD8	1,44 (1,40–1,44)	1,60 (1,39–2,24)	0,001
HLADR ⁺ , %	18,41 (15,50–21,00)	18,00 (9,00–20,16)	0,051
CD16 ⁺ , %	9,30 (7,00–10,50)	10,00 (7,00–14,00)	0,153
CD95 ⁺ , %	11,65 (11,65–12,00)	17,00 (5,00–19,48)	0,015
CD19 %	9,00 (7,00–11,00)	13,00 (10,00–15,50)	0,001
Ig M, г/л	1,24 (1,00–1,50)	1,86 (1,43–2,90)	0,001
Ig G, г/л	15,91 (13,07–19,16)	17,83 (9,57–23,19)	0,425
Ig A, г/л	2,08 (1,47–2,74)	1,57 (1,47–2,62)	0,303
ЦИК, ус.ед.	87,00 (60,00–110,00)	47,00 (34,00–146,00)	0,007
ФИ, %	71,44 (61,44–72,00)	52,00 (34,00–146,00)	0,001

Примечания: p – достоверность по отношению к контролю по U-критерию Манна-Уитни; LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

ющей беспокойство при сексуальной стимуляции, чем в группе без МГ (6,7% и 66,7% соответственно, $p=0,0049$). Таким образом, МГ не всегда ассоциирована с полным спектром специфических клинических проявлений.

При иммунологическом обследовании установлено, что клиническая симптоматика шизофрении на фоне противорецидивного лечения рисперидоном сопровождается иммунным дисбалансом с достоверным отклонением ряда параметров иммунной системы от значений региональной иммунологической нормы (табл. 2). Выявлен количественный дефицит в периферической крови общего количества лимфоцитов, популяций зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$ -фенотипа, нарушение соотношения субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов с повышением количества хелперов/индукторов $CD4^+$ -фенотипа и снижением цитотоксических $CD8^+$ -лимфоцитов, что привело к значимому повышению иммунорегуляторного индекса $CD4/CD8$ (ИРИ). Т-клеточный иммунодефицит отмечен на фоне повышения количества клеток с Fas-рецепторами готовности к апоптозу $CD95$ и снижения фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов пациентов. Выявлена активация факторов гуморального иммунитета с достоверным повышением по отношению к контролю количества В-лимфоцитов $CD19^+$ -фенотипа, концентрации сывороточного иммуноглобулина класса М и тенденцией к повышению сывороточного иммуноглобулина G (табл. 2).

В результате проведенного обследования выявлено, что пациенты с МГ по сравнению с пациентами

без МГ характеризуются более низкими значениями относительного количества зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$ ($p=0,028$), В-лимфоцитов $CD19^+$ ($p=0,014$) и хелперов-индукторов $CD4^+$, которое не достигало уровня достоверности (табл. 3). В этой группе отмечено также более высокое количество лимфоцитов с рецепторами поздней активации $HLADR^+$ -фенотипа и клеток с Fas-рецепторами готовности к апоптозу $CD95$, не достигающими, однако, уровня достоверности ($p=0,068$).

В группе пациентов с МГ проведен сравнительный анализ параметров иммунитета у лиц мужского и женского пола (табл. 4). Результаты исследования выявили у больных мужского пола по сравнению с лицами женского пола более высокие значения общего количества лейкоцитов ($p=0,036$), хелперов/индукторов $CD4^+$ -фенотипа ($p=0,040$), лимфоцитов с рецепторами поздней активации $HLADR^+$ -фенотипа ($p=0,040$), а также более низкие концентрации сывороточного иммуноглобулина класса М ($p=0,018$).

Таким образом, в результате исследования выявлены особенности действия атипичного нейролептика рисперидона в ходе противорецидивной терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия МГ, а также гендерные отличия функционирования системы иммунитета у лиц с МГ.

Обсуждение и выводы

Изучение клинических факторов, ассоциированных с риском развития МГ у пациентов, страдающих

Таблица 3

Показатели иммунитета в группах больных шизофренией с МГ и без МГ

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		p
	Больные шизофренией с МГ (n=36)	Больные шизофренией без МГ (n=10)	
$L, 10^9/л$	7,75 (6,40–8,20)	8,15 (4,80–8,60)	0,925
Lf, абс.	1,63 (1,52–2,43)	2,46 (1,84–3,10)	0,049
Lf, %	26,00 (20,00–30,00)	25,00 (25,00–36,00)	0,017
$CD3^+$, %	62,00 (57,00–68,00)	70,50 (60,00–72,00)	0,028
$CD4^+$, %	38,00 (33,00–42,00)	42,00 (39,00–45,00)	0,083
$CD8^+$, %	23,77 (17,00–28,00)	27,00 (22,00–30,00)	0,146
ИРИ $CD4/CD8$	1,60 (1,37–2,30)	1,45 (1,40–1,77)	0,542
$HLADR^+$, %	19,08 (13,50–24,08)	10,00 (3,00–18,00)	0,049
$CD16^+$, %	9,00 (7,00–14,00)	10,00 (7,00–18,00)	0,666
$CD95^+$, %	8,00 (6,00–15,48)	4,00 (2,50–7,00)	0,068
$CD19^+$, %	11,60 (10,00–14,00)	15,00 (12,00–16,00)	0,014
Ig M, г/л	1,73 (1,43–3,31)	2,28 (1,70–2,90)	0,546
Ig G, г/л	14,80 (8,88–23,19)	23,13 (13,05–26,40)	0,121
Ig A, г/л	1,57 (1,47–2,62)	1,65 (1,33–2,73)	0,863
ЦИК, ус.ед.	50,00 (40,00–76,00)	53,50 (42,0–80,0)	0,635
ФИ, %	50,00 (40,00–76,00)	59,00 (46,00–66,00)	0,606

Примечания: p – достоверность между группами с МГ и без МГ; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; МГ – медикаментозная гиперпролактинемия.

Показатели иммунитета у лиц мужского и женского пола в группе больных шизофренией с медикаментозной гиперпролактинемией

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		P
	Больные шизофренией с МГ		
	Мужчины (n=12)	Женщины (n=24)	
L,10 ⁹ /л	8,05 (7,55–8,45)	7,00 (6,10–8,10)	0,036
Lf, абс.	1,93 (1,39–2,69)	1,63 (1,56–1,74)	0,446
Lf, %	23,50 (18,50–32,00)	26,00 (20,00–30,00)	0,446
CD3 ⁺ , %	63,00 (57,50–72,00)	62,00 (54,00–64,00)	0,312
CD4 ⁺ , %	48,00 (32,09–53,00)	38,00 (33,00–40,00)	0,040
CD8 ⁺ , %	24,55 (23,00–30,00)	20,92 (12,00–28,00)	0,154
ИРИ CD4/CD8	1,60 (1,31–2,30)	1,61 (1,37–3,47)	0,541
HLADR ⁺ , %	23,00 (18,00–28,00)	14,58 (9,00–20,16)	0,040
CD16 ⁺ , %	8,50 (6,50–19,00)	9,00 (8,00–14,00)	0,501
CD95 ⁺ , %	8,00 (6,00–20,00)	9,50 (5,00–15,48)	0,355
CD19 %	11,50 (8,00–13,50)	12,10 (10,00–17,00)	0,128
Ig M, г/л	1,34 (1,17–2,45)	1,86 (1,50–3,31)	0,018
Ig G, г/л	11,03 (9,64–17,34)	17,83 (8,88–37,44)	0,178
Ig A, г/л	1,75 (1,49–3,22)	1,57 (1,32–2,62)	0,613
ЦИК, ус.ед.	58,50 (33,00–110,00)	38,00 (30,0–147,2)	0,736
ФИ, %	56,00 (36,00–88,00)	44,00 (40,00–76,00)	0,541

Примечания: p – достоверность между группами; LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

шизофренией, длительно принимающих антипсихотическую терапию, крайне актуально, так как позволяет прогнозировать ее возникновение, а также разработать мероприятия по профилактике и коррекции ее проявлений. Необходимо продолжение исследований в данной области, полученные результаты которых следует учитывать при совершенствовании оказываемой терапевтической помощи пациентам, а также использовать при разработке образовательных программ по психиатрии.

Анализ результатов, полученных в исследовании, показал действие атипичного антипсихотика рисперидона в отношении развития нейроэндокринных дисфункций, который включает влияние препарата у ряда больных на прибавку массы тела, развитие гипоменореи у обследованных женщин. У женщин с МГ отмечалось достоверно большее число лиц с гипоменореей, меньшее число лиц с аменореей и реже регистрировалась вагинальная сухость, чем у женщин без МГ. В группе с МГ средний балл общепсихопатологической симптоматики, зарегистрированный по PANSS, оказался менее выраженным, чем у пациентов без МГ, что отразилось в показателях общего балла по данной шкале.

Известно, что важнейшим патогенетическим механизмом при шизофрении является не только дофаминергическая активация, но и изменение нейромедиаторной активности мозга и нейроиммунного взаимодействия, которое может быть обусловлено ослаблением регулирующего влияния ЦНС на иммунитет [11]. Кроме того, пролактин

секретируют клетки гипофиза, однако рецепторы к пролактину присутствуют в клетках большинства тканей организма, в том числе клетках иммунной системы. Секреция пролактина гипофизом находится под сильным регулирующим влиянием гипоталамуса и биогенных аминов (серотонина, дофамина), в связи с чем пролактин участвует практически во всех регуляторных процессах при воздействии различных факторов [13]. В механизмах поддержания гомеостаза организма изменения иммунной и гормональной систем представляют собой своеобразный каскад тесно взаимосвязанных реакций. Более выраженные иммунологические отклонения, выявленные в группе пациентов с МГ, могут быть связаны с особенностями нейроиммуноэндокринной регуляции в приспособительных механизмах больных шизофренией в процессе клинической динамики и терапии.

В результате проведенного исследования получены новые данные об особенностях действия атипичного нейролептика рисперидона в процессе терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной гиперпролактинемии, а также гендерные отличия функционирования системы иммунитета у лиц с МГ. Полученные данные подтверждают необходимость регулярного мониторинга уровня пролактина в процессе длительной терапии больных шизофренией и могут быть использованы в практическом здравоохранении для выбора оптимального антипсихотика для

конкретного пациента и позволят обосновать подходы к иммунокоррекции побочных эффектов применяющихся препаратов с целью оптимизации нейроиммунного взаимодействия и повышения адаптационных возможностей пациентов.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

ЛИТЕРАТУРА

- Алтынбеков К.С. Открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование препаратов рилептид и рisperид при лечении психотических расстройств шизофренического спектра // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 2. С. 70–73.
- Бородин В. И. Сперидан (рисперидон) при терапии шизофренических психозов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 4. С. 37–41.
- Бохан Н.А. Клиническая гетерогенность алкоголизма и коморбидность: парадигма мультиаксиальной сопряженности проблем // Наркология. 2002. Т. 1, № 2. С. 31–37.
- Бурчинский С.Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2010. № 5. URL: <http://neuronews.com.ua/page/problema-bezopasnosti-v-strategii-farmakoterapii-atipichnymi-nejroleptikami>.
- Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Найденова Н.Н., Семке А.В. Клинико-динамические аспекты психонейроиммунологии (на модели шизофрении) // Патофизиология психических расстройств. Томск: Изд-во ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН, 2006. С. 143–154.
- Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. 172 с.
- Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Бохан Н.А., Чомский А.И., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф. Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2014. № 3. С. 8–13.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007.
- Горобец Л.Н., Узбеков М.Г. Динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у женщин с шизоаффективным расстройством при терапии атипичными антипсихотиками // Российский медико-биологический вестн. им. акад. И. П.Павлова. 2008. № 3. С. 71–78.
- Горобец Л.Н., Матросова М.И., Шмуклер А.Б. Динамика клинко-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физических показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертиндолом // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 25, № 3. С. 59–67.
- Девоино Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». Новосибирск: Изд-во «Наука», 2009. 167 с.
- Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Смирнова Л. П., Семке А. В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 12–16.
- Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин // Вестник РАМН. 2014. № 1–2. С. 38–45.
- Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 10. С. 646–652.
- Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 3. С. 75–90.
- Рицнер М.С., Логвинович Г.В., Корнетов Н.А., Красик Е.Д., Залевский Г.В. Базисная карта стандартизированного описания пробанда и родственника. Томск, 1985.
- Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А. Биологические и клинко-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 4. С. 19–23.
- Семке В.Я., Краснов В.Н., Корнетов А.Н. Депрессивные расстройства вне психиатрической сети: медико-психологический аспект // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. № 4. С. 70–75.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. № 4. С. 4–6.
- Цыганков Б.Д., Солоненко А.В., Косенко В.Г. Влияние стигматизации родственников пациентов с первым психотическим эпизодом на комплаентность больных и посещаемость ими психоневрологического диспансера в межгоспитальном периоде // Психическое здоровье. 2009. Т. 7, № 5. С. 20–24.
- Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 9. С. 64–70.
- Цымбал А.В., Корнетов А.Н. Исследование нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при лечении классическими и атипичными нейролептиками // Современные подходы в биомедицинской, клинической и психологической антропологии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Томск, 22–24 апреля 2008 г. в 2-х частях. Часть I. Вопросы биомедицинской, клинической и психологической антропологии / Под ред. Н.А.Корнетова. Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2008. С. 339–342.
- Щигорева Ю. Г., Смирнова Л. П., Иванова С. А., Фаттахов Н. С., Гончикова И. А., Попова Т. А., Бурдовицина Т. Г., Семке А. В. Динамика биохимических показателей белкового и углеводного обмена в сыворотке крови больных шизофренией в процессе фармакотерапии атипичными антипсихотиками // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 3. С. 65–68.
- Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., Колесникова Г.С. Гончаров Н.П., Рытик Э.Г., Кудряшкина Г.Н., Тулинцева Е.Н., Кессельман Л.Г., Баранов П.А., Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014. № 4. С. 12–23.
- Dickson R.A., Seeman M.V., Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61, Suppl. 3. P. 10–15.
- Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A., Jolley I.E., Trivella M., Dudley C.A., Anand E., White S.J., Hammond C.V., Hockney R.A., Barrow B., Shakir R., Goodwin G.M. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability // Br. J. Psychiatr. 2011. Vol. 199, N 4. P. 289–295.
- Girgis R. R., Kumar S. S., Brown A. S. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies // Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 75, N 4. P. 292–299.
- Ivanova S. A., Smirnova L. P., Shchigoreva Yu. G., Boiko A. S., Semke A. V., Uzbekov M. G., Bokhan N. A. The activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase in the erythrocytes of schizophrenia patients subjected to pharmacotherapy with traditional antipsychotic drugs // Neurochemical J. 2014. Vol. 8, N 1. P. 66–70.
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987. Vol. 13, N 2. P. 261–276.
- Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1987. Vol. 334. P. 1–100.
- Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // J. Clin. Psychiatry. 2011. Vol. 72, Suppl. 1. P. 4–8.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ РИСПЕРИДОН

Е.Г. Корнетова, Ф.Ф. Микилев, О.А. Лобачева, Ю.Н. Бородюк, А.С. Бойко, А.В. Семке

Проведено исследование клинических факторов и параметров иммунного гомеостаза, находящихся в статистически значимой связи с риском развития медикаментозной гиперпролактинемии у пациентов, страдающих шизофренией и принимающих рисперидон. Установлены особенности клиники и нейроиммунноэндокринных взаимоотношений во время лечения. Выявлены особенности действия атипичного антипсихотика рисперидона в процессе противо-

рецидивной терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной гиперпролактинемии, а также гендерные отличия функционирования системы иммунитета у лиц с медикаментозной гиперпролактинемией.

Ключевые слова: шизофрения, психофармакотерапия, рисперидон, гиперпролактинемия, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF HYPERPROLACTINAEMIA IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATED WITH RISPERIDONE

E.G. Kornetova, F.F. Mikilev, O.A. Lobacheva, Yu.N. Borodyuk, A.S. Boiko, A.V. Semke

The authors have investigated the clinical factors and parameters of immune homeostasis that show significant association with the risk of medication-related hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with risperidone. The authors report about specific clinical characteristics and neuro-immune-endocrinological relations in the course of treatment. The authors describe the effects of atypical antipsychotic risperidone in

the course of maintenance treatment on basic immunological parameters irrespective of presence or absence of hyperprolactinaemia caused by medication as well as gender differences in immune characteristics of patients with hyperprolactinaemia.

Key words: schizophrenia, psychopharmacotherapy, risperidone, hyperprolactinaemia, cell immunity, humoral immunity.

Корнетова Елена Георгиевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: kornetova@sibmail.com

Микилев Филипп Филиппович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: mikilev@mail.ru

Лобачева Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: oalobacheva@sibmail.com

Бородюк Юлия Николаевна – младший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: y_borodyuk@mail.ru

Бойко Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Семке Аркадий Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ психического здоровья, Томск, заведующий отделением эндогенных расстройств, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России; e-mail: asemke@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. Симонова³

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

²Клиника «Психическое здоровье», Москва;

³Клиника 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. Tauber, 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 диалектической (аутоантитела есть всегда и у всех здоровых и больных, а вторичные изменения в их составе 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, направ-

ленных 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 (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 субпсихоти-

ческой 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 специфичности, 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»).

Таблица 1

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 вольтаж-зависимому Са-каналу	11	15,7	7	10	3	3	1	1
АТ к Н-холино-рецепторам	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 бета 2-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).

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. Превалирующим 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 глияльному фибриллярному кислом белку (GFAP), основному белку миелина (MBP) 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 активации астроцитов, характеризующейся обратимыми изменениями в экспрессии генов и гипертрофией клеток с сохранением интактной структуры ткани до необратимого формирования глияльного рубца и изменением тканевых структур [см. обзор 9]. Как известно, процесс активации астроцитарной глии запускается в тканях головного мозга в ответ на повреждение нейронов различного генеза (ишемического, инфекционно-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 процессами возбуждения и торможения 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 вирусов – в частности, вируса папилломы человека) [21]. Кроме того, поскольку S100-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [32], которые экспрес-

сируются 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 бета2-гликопротеину может отражать интенсификацию их взаимодействий с белково-фосфолипидными комплексами клеточных мембран, а также процессы, связанные с возможным повреждением эндотелия сосудистых стенок («васкулопатия») и повышением свертываемости крови (антифосфолипидный синдром) [21]. Указанные процессы у пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к бета-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 указанных 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 аномалиями 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.

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-100, VGCC), а также нарушение проницаемости ГЭБ. В настоящей работе в значительной части случаев было также отмечено повы-

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 бета2-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 бета2-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: * – $p \leq 0,05$.

шение содержания ауто-АТ к двуспиральной ДНК и бета-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 астроглии 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 катанестических 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 совокупности 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 исследова-

ний 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 [58]. S100 – это группа иммунологически тождественных кислых кальций-связывающих белков, различающихся по молекулярной массе и заряду. Концентрация белков S100 в мозге в 100 000 раз превышает его 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 S100 (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 дисфункции 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 (повышение иммунореактивности к антигенам MBP и NF-200, бета-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, т.е. не обусловленное нуждами организма, патоген-

ное 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. Ca²⁺ (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 // Ж. невропатол. и психиатр. 1990. № 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 межполушарного 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 // Ж. невропатол и психиатр. 2014. № 5. С.92–99.
10. Лакуста В., Литовченко А., Гыля А., Череш В. Морфо-функциональное состояние мозжечка при заболеваниях, сопровождающихся когнитивно-аффективными расстройствами // Medicina Alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament. 2010. Vol. 15. 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.И. и соавт. МРТ-признаки аномалий головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. № 13. № 1. http://vestnik.mcr.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. № 2. С. 67–79.
20. Орлова В.А., Щербакова Н.П., Корсакова Н.К., Т.Д. Савина, И.Л. Ермаков, С.А. Судаков. Характеристики корково-подкорковых зон головного мозга как многомерные нейропсихологические 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 Иммунологус, 2011. 64 с.
23. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛЮШ, 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., Коломеев Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д. Д. Ультраструктурная патология миелиновых волокон при шизофрении // Ж. неврол. и психиатр. 2013. № 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. V. 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 psychiatric Research, 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., Schroder 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. Mental 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, N5. 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) / Ed. by H.U.Lutz. Landes Biosci. & Springer Sci.+Business Media Publ., 2012. P. 198–212.
 45. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim KO, Pfefferbaum A. (1997): 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. In: Y. Shoenfeld, Gershwin M. E., Meroni P.L., eds. Autoantibodies. 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. f BioMedicine. 2013. Vol. 3, N4. P. 251–257.
 48. Murray P.M., Jones P., o'Collaghan 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. In: Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine (Ed. A.B.Poletaev), Bentham Science Publishers, Sharjah, Oak Park, Bussum, 2013. P. 3–20.
 50. Poletaev A. - Autoantibodies: Serum Content or Profiles? In: Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine (Ed. A.B.Poletaev), Bentham Science Publishers, Sharjah, Oak Park, Bussum, 2013. P. 199–207.
 51. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). // Autoimmunity Review. 2003. Vol. 2, N5. P. 264–271.
 52. Rimón R.H., Ahokas A. and Palo J. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia. // Acta Psychiatrica Scandinavica, 1986. Vol. 73. P. 642–644.
 53. Prasad KM, Eack SM, Goradia D, Pancholi KM, Keshavan MS, Yolken RH, Nimgaonkar VL. 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, N8. 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. N3 (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. and 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, 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, № 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. N11 (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 (F20.01–03 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 «Иммунолюс», 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 кислом белку (GFAP), основному белку миелина (МБП) 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 n-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 метабо-

лизма 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 корреля-

ции 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, GFAP, MBP, NF-200, 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 the 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 ЭЛИ-Н-Тест 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, autoantibodies, ЭЛИ-Н-Тест, GFAP, MBP, NF-200, VGCC, β -2-glycoprotein, double-helix DNA

Орлова Вера Александровна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «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 ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, Москва; 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

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕЙТИНГОВОЙ ШКАЛЫ СИСТЕМНОЙ КАЧЕСТВЕННО-КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРОЦЕССА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Р.Д. Тукаев^{1, 2}, В.Е. Кузнецов¹, К.А. Срывкова¹, А.В. Дебрянская¹

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

²Российская медицинская академия последипломного образования

Оценка процесса и эффективности клинической психотерапии, несомненно, является «трудной проблемой», которая вряд ли найдет свое «конечное» решение в обозримом будущем [12, 14, 18, 27, 29, 24]. Однако, невозможность однозначного решения не может остановить поиск приемлемых инструментов этапной и итоговой оценки результатов клинической психотерапии. И, поскольку развитие оценки результатов терапии в современной медицине определяется доказательным подходом, клинически оправданной альтернативы его адаптации к области психотерапии в настоящее время не существует.

За десятилетие, со времени нашего обращения к проблемам и ограничениям доказательного подхода [13, 14], дизайн клинического исследования эффективности психотерапии заметно улучшился. Во-первых, вопрос о «двойном ослеплении» в психотерапии снят с повестки. Во-вторых, получил широкое распространение контроль листа ожидания [12, 20, 28, 31], в том числе, с перекрестной оценкой [25, 26, 33, 36], позволяющий при сохранении доказательного формата проводимого рандомизированного исследования, соблюдать этические нормы, повысить внешнюю валидность исследования [32]. В-третьих, помимо сравнения усредненных групповых психометрических данных, в оценке результатов психотерапии начинают применяться существенно более близкие к доказательным качественным оценкам – клиническим исходам, оценки на основе шкалы улучшений [3, 4, 8, 19], 50% редукции баллов оценочной шкалы [22], оценка на основе критериев N.S.Jacobson [30, 35].

Тем не менее, ряд вопросов клинко-классификационной, диагностической природы трактуется неоднозначно. Так, в российской клинической психотерапии предприняты усилия к внедрению натуралистического подхода к оценке результатов психотерапии [17, 18]. Перманентно продолжающиеся исследования развивают, дополняют,

уточняют, даже опровергают исходные клинко-классификационные представления о проявлениях психических расстройств, в конечном итоге приводя к созданию новых классификаций [10, 20, 21]. Однако логика сравнения терапий требует тождества сопоставляемых клинических групп, достижимого только при использовании идентичного клинко-критериального, классификационного аппарата. Клиническая группа для сравнений может быть выделена лишь при буквальном следовании критериям актуальной классификации, возможно ограниченной и неполной. Разумеется, описание расстройства может быть дополнено важными с позиции исследователя признаками, выходящими за пределы конкретной классификации; но даже частичное исключение классификационных критериев сделает терапевтическое доказательное сравнение неправомерным.

Описание клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии

Общие положения. Системная качественно-количественная шкала оценки эффективности психотерапии расстройств невротического регистра разработана более 20 лет назад для оценки эффективности психотерапии расстройств невротического регистра и ранее была неоднократно описана [14, 15, 34]. Помимо исследований авторов данная шкала была применена в ряде отечественных исследований, в том числе диссертационных, для оценки эффективности психотерапии невротических [3, 4, 8, 19] и соматических [2, 6] расстройств.

Данная шкала использует традиционную клинческую шкалу улучшений, но обладает характеристиками системности и достаточной клинической релевантности и адаптивности в силу того, что: 1) базируется на буквальном использовании диагностических критериев расстройства актуальной диагности-

ческой классификации (сейчас – МКБ-10, но могут быть использованы и критерии DSM-5, а, после 2017 года и будущей МКБ-11); 2) выделяет качественный результат психотерапии – полное восстановление, выздоровление, разграничивая его с количественным регрессом симптоматики; 3) включает не только оценку психотерапевта, и/или внешнего клинического эксперта, но и оценку этапных и итоговых результатов психотерапии пациентом в предлагаемых градациях шкалы; 4) учитывает (в градациях шкалы) зависимость от итогового результата психотерапии типологию динамики психотерапевтической коммуникации, включающей факторы (а) устойчивости психотерапевтического контакта и (б) степени зависимости – независимости пациента от психотерапевта. Принципиальной особенностью клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии является то, что она опирается на опыт отечественной психотерапии расстройств невротического регистра, согласно которому результатом психотерапии в значительной части случаев становится полное восстановление, выздоровление [1, 7, 9, 10], что подтверждено и в ряде собственных исследований авторов [11, 15, 16]. Поэтому первоначальная выраженность клинически диагностированного расстройства и полное восстановление состояния пациента в результате психотерапии определены как качественно различающиеся показатели. Редукция же исходной симптоматики, пусть и значительная, характеризует исключительно процесс количественного снижения интенсивности клинической картины расстройства. Процесс успешной психотерапии в невротическом регистре изначально ведет к регрессу представленной клинической симптоматики, который, лишь в части случаев, завершается ее полным купированием, прекращением. В последнем случае клиническое исследование уже не позволяет подтвердить ранее верифицированный диагноз.

Практический диапазон критериальных оценок результативности психотерапии описан нами в формате линейной последовательной шкалы – от наихудшего – к наилучшему результату. Он включает следующие исходы: 1) ухудшение состояния (УХС) – ухудшение функционирования организма и психики индивида после проведенной терапии с последующей стабилизацией ухудшения; 2) отсутствие улучшения состояния (ОУЛС) – отсутствие эффекта терапии; 3) незначительное улучшение состояния (НУЛС) – неполное, либо нестабильное, временное компенсаторное улучшение функционирования организма и психики индивида с последующим регрессивным ухудшением состояния; 4) улучшение состояния (УЛС) – стабильное неполное компенсаторное улучшение функционирования и психики индивида; 5) значительное улучшение состояния (ЗУЛС) – восстановление исходного функционирования организма и психики индивида. Очевидно,

что исходы 1–4 различаются лишь количественно, по нарастанию, либо регрессу наличествующей клинической симптоматики. Качественные разграничиваются, противостоят значительное улучшение состояния (ЗУС) и весь остальной ряд последовательных критериальных оценок от УХС к ОУЛС, НУЛС, УЛС. И, если для оценки усиления (редко), либо редукции (в большинстве случаев) клинической симптоматики критериев МКБ-10 принципиально достаточно, то для разделения ЗУЛС и УЛС необходимо привлечение критериев личностного реагирования пациента, проявляющихся в психотерапевтической коммуникации. На основе предшествующих исследований нами как критериальные выделены следующие факторы психотерапевтической коммуникации [11, 13, 14]: степень осознаваемого контроля текущего состояния; степень активности пациента в преодолении болезненного расстройства; степень независимости пациента от психотерапевта.

Только ЗУЛС при психотерапии тревожных расстройств, на фоне полного регресса клиники расстройства, характеризуется ростом степени осознаваемого контроля текущего состояния, степени активности пациента в преодолении болезненного расстройства, степень независимости пациента от психотерапевта, при сохранении устойчивого психотерапевтического контакта.

При УЛС, при значительном, редко полном регрессе клинических проявлений, не происходит возрастания степени осознаваемого контроля текущего состояния, степени активности пациента в преодолении болезненного расстройства. Степень же независимости пациента от психотерапевта, напротив, характеризуется снижением в разной степени, поскольку пациент считает, что обязан получаемым эффектом терапии психотерапевту. Психотерапевтический контакт остается устойчивым.

Исход НУЛС, помимо незначительного регресса клинических проявлений отсутствия возрастания степени осознаваемого контроля текущего состояния, степени активности пациента в преодолении болезненного расстройства, степени независимости пациента от психотерапевта, сопровождается чаще всего ухудшением психотерапевтического контакта.

Такие исходы как ОУС и УХС, помимо отсутствия позитивной клинической динамики, либо ее отягощения, характеризуются преимущественным и ожидаемым ухудшением психотерапевтического контакта.

Выделенные нами факторы типологии динамики психотерапевтической коммуникации различным образом работают во всем диапазоне терапевтического оценивания, однако становятся первостепенными при разграничении качественно альтернативных ЗУС и остальной линейки терапевтических эффектов (УЛС, НУЛС, ОУЛС, УХС). Поэтому они использованы в оценке только для различения ЗУЛС и УЛС.

Оценка степени улучшения состояния пациентом проводится в применяемом критериальном

диапазоне, ему сообщается список критериальных исходов и предлагается в рамках последнего оценить собственный результат психотерапии. Резюмирующая оценка эффективности психотерапии не может превысить оценку самого пациента.

Таким образом, качественно-количественная шкала реализуется как системный инструмент, где используется оценка терапевта, пациента, возможна дополнительная оценка внешнего специалиста-эксперта, оценка с помощью инструментальных методов, введение дополнительных критериев оценки, как качественных, так и количественных.

Описание бланка-протокола системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии для панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства на основе МКБ-10

Ниже приведены бланки-протоколы клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии для панического расстройства (Бланк 1) и генерализованного тревожного расстройства (Бланк 2).

Разделы бланка протокола

Бланк-протокол клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии для панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства включает 4 раздела: 1) персонально-информационных данных; 2) критериально-диагностических данных; 3) дополнительных критериальных данных исследователя; 4) критериальной оценки текущей/итоговой эффективности психотерапии.

Раздел 1 – персонально-информационных данных включает: ФИО; номер медицинского документа (истории болезни, амбулаторной карты); пол; образование (среднее, высшее); возраст; номер исследования; номер сессии психотерапии.

Раздел 2 (А, Б) – критериально-диагностических данных включает актуальные диагностические критерии МКБ-10 и основан на их диагностическом алгоритме, что позволяет по заполнении данного раздела бланка констатировать наличие или отсутствие клинического диагноза соответствующего расстройства.

Раздел 3 (В) – дополнительных критериальных данных исследователя предлагает исследователю включать выделенные в интересах исследования признаки и симптомы. В нашем случае он не заполнен.

Раздел 4 (Г) – критериальной оценки текущей/итоговой эффективности психотерапии включает следующие показатели: степень осознаваемого контроля текущего состояния; степень активности пациента в преодолении болезненного расстройства; степень независимости пациента от психотерапевта; оценку степени улучшения состояния пациентом.

Показатели данного раздела фиксируются во всех случаях, но применяются практически для разграничения ЗУЛС и УЛС, для которых различия носят качественный характер.

Оценка степени улучшения состояния пациентом включает: 1) краткое разъяснение пациенту применяемых критериев эффективности (УХС, ОУЛС, НУЛС, УЛС ЗУЛС); оценку пациентом в критериальных рамках полученного им психотерапевтического результата.

Как отмечено выше, для итогового разграничения УХС, ОУЛС, НУЛС, УЛС, достаточно оценки данных динамики показателей клинического раздела 2. Оценка степени улучшения состояния пациентом для случаев УХС, ОУЛС, НУЛС практически всегда совпадает с резюмирующей оценкой исследователя, эксперта и обретает критическое значение лишь при разграничении УЛС и ЗУЛС. В последнем случае итоговая критериальная резюмирующая оценка эффективности психотерапии не может превысить оценку степени улучшения состояния пациентом.

Рейтинговая оценка показателей

Показатели 2–4 разделов подлежат сквозной рейтинговой оценке психотерапевтом, экспертом, по каждому признаку/симптому списков А, Б, В, и показателям списка Г устанавливается оценка в баллах по следующему критерию: 0) отсутствие, 1) выражен в слабой степени, 2) выражен в умеренной степени, 3) выражен в значительной степени, 4) выражен в максимальной степени.

При первом опросе (диагностическом) оценивается выраженность признаков/симптомов за последний месяц и в течение последней недели. При повторных опросах (для оценки динамики) оценивается выраженность симптомов за последнюю неделю.

Установление клинического диагноза ГТР и ПР

Диагноз ГТР или ПР устанавливается при наличии критерия пункта А и 4 симптомов списка Б, причем один обязательно из пунктов 1–4, выраженных в умеренной (2 балла), значительной (тяжелой) (3 балла) и максимальной (очень тяжелой) (4 балла) степени. При первом опросе (диагностическом) оценивается выраженность симптомов за последний месяц и в течение последней недели. При последующих опросах (для оценки динамики) оценивается выраженность симптомов за последнюю неделю.

Определение степени улучшения состояния в динамике психотерапии по критериям клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии

Ухудшение состояния (УХС) диагностируется, если сумма баллов для симптомов списков Б (В – при наличии) увеличилась более, чем на 3 пункта. Показатели раздела 4 не учитываются для данной градации.

Отсутствие улучшения состояния (ОУС) диагностируется, если сумма баллов для симптомов списков Б (В – при наличии) не изменилась или изменилась в пределах 3 пунктов и симптоматика пациента соответствует критериям расстройства по МКБ-10. Показатели раздела 4 (Г) не учитываются для данной градации.

Незначительное улучшение состояния (НУЛС) диагностируется, если сумма баллов для симптомов списков Б (В – при наличии) уменьшилась более, чем на 3 пункта и симптоматика пациента соответствует критериям расстройства по МКБ-10. Показатели раздела 4 (Г) не учитываются для данной градации.

Улучшение состояния (УЛС) диагностируется, если симптоматика пациента не соответствует критериям расстройства по МКБ-10, но суммарный бал по показателям списка Г не превышает 14, при этом пациент оценивает эффект психотерапии в 4 или 5 баллов.

Значительное улучшение состояния (ЗУЛС) диагностируется, если состояние пациента не соответствует критериям расстройства по МКБ-10 и симптоматика отсутствует (допустимая сумма баллов для списков Б и В равняется 5, оценка для отдельных симптомов не должна превышать 1, суммарный бал по показателям списка Г должен быть равен или превышать 15, при этом пациент оценивает эффект психотерапии в 5 баллов.

Результаты применения клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки эффективности психотерапии тревожных расстройств

Ранее нами были опубликованы данные контролируемого исследования эффективности когнитивно-ориентированной психотерапии при генерализованном тревожном расстройстве и паническом расстройстве [16]. В нем разработанная клиническая рейтинговая шкала была использована для оценки результативности психотерапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и панического расстройства (ПР) с выделением в интересах исследования следующих подгрупп: 1) монопсихотерапии в смешанной

подгруппе ГТР и ПР (МПТ); 2) психотерапии с прекращением психофармакотерапии в смешанной подгруппе ГТР и ПР (ПТ+ПФТ); 3) ГТР; 4) ПР. Результаты клинической оценки результативности и продолжительности терапии в подгруппах даны в таблице.

По результатам исследования были получены достоверные данные о преобладающей результативности и меньшей длительности КОПТ для подгруппы МПТ в сравнении с подгруппой ПТ+ПФТ (при МПТ эффект ЗУС отмечен у 22 пациентов из 32 (68,75%) при длительности 11,5±3,07 часов – против ЗУС у 7 из 20 пациентов, с длительностью 16,7±6,05 часов). Для подгрупп ПР и ГТР, при равной клинической результативности (частота ЗУС 16 из 29 (55,17%) и 13 из 23 (56,52%) соответственно), длительность КОПТ достоверно выше для ГТР (15,64±4,09 часов против 11,93±5,61 часов).

Использование в интересах оценки клинической значимости терапевтических данных клинических системных критериев оценки эффективности психотерапии позволило нам: 1) конкретизировать эффективность КОПТ и раскрыть достоверные различия групп ЗУС и УС в сопоставляемых подгруппах; 2) отчетливо разграничить по клинической результативности группы МПТ и ПТ+ПФТ (при МПТ случаи ЗУС почти двукратно превышают таковые для ПТ+ПФТ); 3) выявить достоверные различия в длительности КОПТ, наименьшей для МПТ в сравнении с ПТ+ПФТ, и для ПР в сравнении с ГТР.

Заключение

Результаты применения клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки эффективности в очередной раз убедительно указывают на значимость учета конечных исходов (в формате шкалы улучшений) при психотерапии тревожных расстройств. В данной категории расстройств результаты психотерапии при ЗУС и УС качественно различны; учет данного обстоятельства имеет далеко идущие методические и фундаментальные последствия.

Клиническая результативность и продолжительность Клиническая результативность и продолжительность терапии в подгруппах МПТ, ПТ+ПФТ, ПР и ГТР

Клиническая рейтинговая оценка эффективности психотерапии	Группа МПТ n=32		Группа ПТ+ПФТ n=20		Группа ПР n=29		Группа ГТР n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Градация улучшения состояния								
ЗУС	22	68,75	7 ²	35	16	55,17	13	56,52
УС	10	31,25	8	40	12	41,38	6	26,09
НУС			3	15			3	13,04
ОУС			2	10	1	3,45	1	4,35
Продолжительность лечения, часов (M, SD)	11,50	3,07	16,7 ¹	6,05	11,93	4,09	15,64 ³	5,61

Примечания: ¹ – статистически значимое различие между группами МПТ и ПТ+ПФТ $p=0,0005$; ² – статистически значимое различие между группами МПТ и ПТ+ПФТ $p=0,02$; ³ – статистически значимое различие между группами ПР и ГТР $p=0,02$.

На методическом уровне при оценке эффективности психотерапии тревожных (а возможно и ряда аффективных) расстройств, важно дополнять общепринятую, компромиссную оценку по параметрическому усреднению психометрических и рейтинговых данных доказательной оценкой на основе конечных исходов. Усредненная оценка качественно различающихся исходов принципиально искажена, но... широчайше распространена, а потому позволяет соотносить получаемые результаты с результатами иных терапевтических методов и иных диагностических категорий расстройств. Однако, в области собственно психотерапии тревожных расстройств, применение клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки эффективности (и ее аналогов) является наиболее верным методически, позволяет повысить точность оценки результата психотерапии, что и было нами проиллюстрировано выше.

Выделение группы ЗУС, характеризующейся полным и устойчивым исчерпанием клиники тревожного расстройства обладает неоспоримой фундаментальной значимостью. Исследование актуализированных

психотерапией механизмов естественного восстановления мозга, психики при тревожных расстройствах не менее важно, чем изучение соответствующих механизмов действия различных психофармакологических агентов (пересекающихся с естественными мозговыми механизмами санации) при тревожных и иных психических расстройствах. Будем надеяться, что доказательная оценка с опорой на конечные исходы позволит приблизиться к пониманию и исследованию данной задачи.

Разработанная и апробированная в различных исследованиях клиническая рейтинговая шкала системной качественно-количественной оценки эффективности психотерапии тревожных расстройств проста в применении, диагностически транспарентна, методически и клинически выверена, соответствует основному тренду развития доказательного подхода в психотерапии, практична. Ее использование позволяет: 1) провести клинически релевантную оценку эффективности психотерапии; 2) при повторном применении в ходе психотерапии провести клинко-диагностически точное описание клинической динамики в ходе психотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карвасарский Б.Д. Неврозы. М., 1990. 475 с.
2. Кирюхина М.В., Цыганков Б.Д., Набиуллина Р.Р. Психотерапевтическая коррекция дезадаптивных психологических защитных механизмов в лечении больных артериальной гипертензией с пограничными психическими расстройствами // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2007. Т. 4, № 2. С. 36–48.
3. Клементьева И.С. Психотерапия обсессивно-компульсивных расстройств с учетом клинических и личностно-психологических характеристик: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.
4. Корабельникова О.П. Новые возможности гипнотерапии тревожных расстройств. Ежегодные Давиденковские чтения. Актуальные проблемы клинической неврологии // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции / Под ред. проф. Н.М. Жулева. СПб., 2009. 254 с.
5. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. ВОЗ, Женева, 1996. 208 с.
6. Набиуллина Р.Р. Результаты психотерапии больных артериальной гипертензией с различной генетической детерминированностью // Обозр. психиат. и мед. психол. 2006. Т. 15, № 2.
7. Платонов К.И. Слово как физиологический и лечебный фактор. М., 1962. 532 с.
8. Погодина М.Г. Проспективная образно-гипнотическая терапия невротических расстройств на стационарном этапе: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
9. Святош А.М. Неврозы. М., 1982. 236 с.
10. Слободяник А.П. Психотерапия, внушение, гипноз. Киев, 1982. 376 с.
11. Тукаев Р. Гипноз: Механизмы и методы клинической гипнотерапии. М.: Мед. информ. агентство, 2006.
12. Тукаев Р.Д., Кузнецов В.Е., Москаленко Д.А., Петраш Н.М. Оценка эффективности психотерапии при расстройствах невротического регистра: проблемы, ограничения, возможности // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 3.
13. Тукаев Р.Д. Оценка эффективности психотерапии с позиции медицины, основанной на доказательствах // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. Т. 14, № 1. С. 87–96.
14. Тукаев Р.Д. Проблематика оценки эффективности психотерапии психогений // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. Т. 14, № 4. С. 107–108.
15. Тукаев Р.Д. Психотерапия: теории, структуры и механизмы. М., 2007. 392 с.
16. Тукаев Р.Д., Кузнецов В.Е. Когнитивно-ориентированная психотерапия при тревожных расстройствах: оценка в контролируемом исследовании // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 2. С. 55–64.
17. Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011.
18. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Никитина И.В., Пуговкина О.Д. Научные исследования процесса психотерапии и ее эффективности: современное состояние проблемы. Часть I // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 3. С. 92–100.
19. Цай П.А. Отражение неосознаваемой установочной мотивации у родителей больных детей с неврозом на эффективность суггестивной психотерапии // Экспериментальна і клінічна медицина. 2008. № 2. С. 134–137.
20. American Psychiatric Association et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Assoc., 2000.
21. American Psychiatric Association et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub., 2013.
22. Baldwin D. et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342.
23. Brown C.A., Lilford R.J. The stepped wedge trial design: a systematic review // BMC Med. Res. Methodol. 2006. Vol. 8, N 6. P. 54.
24. Caspar F. Perspectives on psychotherapy integration // Balanced Psychother. Res. IFP Newsletter. 2010. Vol. 1. P. 11–17.
25. Cropsey K., Eldridge G., Weaver M., Villalobos G., Stitzer M., Best A. Smoking cessation intervention for female prisoners: addressing an urgent public health need // Am. J. Public Health. 2008. Vol. 98, N 10. P. 1894–1901.
26. Elliott S.A., Brown J.S.L. What are we doing to waiting list controls? // Behav. Res. Therapy. 2002. Vol. 40, N 9. P. 1047–1052.
27. Ghaemi S.N. The case for, and against, evidence-based psychiatry // Acta Psychiatr. Scand. 2009. Vol. 119, N 4. P. 249–251.
28. Handley M.A., Schillinger D., Shiboski S. Quasi-experimental designs in practice-based research settings: design and implementation considerations // J. Am. Board Fam. Med. 2011. Vol. 24, N 5. P. 589–596.
29. Herbert J.D. The science and practice of empirically supported treatments // Behav. Modification. 2003. Vol. 27, N 3. P. 412–430.
30. Jacobson N.S., Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research // J. Consult. Clin. Psychol. 1991. Vol. 59, N 1. P. 12–19.
31. Mdege N.D., Man M.S., Taylor Nee Brown C.A., Torgerson D.J. Systematic review of stepped wedge cluster randomized trials shows that design is particularly used to evaluate interventions during routine implementation // J. Clin. Epidemiol. 2011. Vol. 64, N 9. P. 936–948.
32. Samad Z., Brealey S., Gilbody S. The effectiveness of behavioural therapy for the treatment of depression in older adults: a meta-analysis // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2011. Vol. 26, N 12. P. 1211–1220.
33. Shadish W.R., Cook T.D., Campbell D.T. Experimental and Quasi-

- Experimental Designs for Generalized Causal Inference. New York: Houghton Mifflin Company, 2002.
34. Thompson N.J., Walker E.R., Obolensky N., Winning A., Barmon C., Diiorio C., Compton M.T. Distance delivery of mindfulness-based cognitive therapy for depression: project UPLIFT // *Epilepsy Behav.* 2010. Vol. 19, N 3. P. 247–254.
35. Tukaev R.D. Research on the effectiveness of the universal hypnotherapy model // Continuity versus creative response to challenge: the primacy of resilience and resourcefulness in life and therapy / M.J. Selinski, K.M. Gow (Eds.). New York: Nova Science Publishers, Inc., 2011. P. 499–520.
36. Vøllestad J., Sivertsen B., Nielsen G.H. Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: Evaluation in a randomized controlled trial // *Behav. Res. Therapy.* 2011. Vol. 49, N 4. P. 281–288.
37. Walters K.A. The use of post-intervention data from waitlist controls to improve estimation of treatment effect in longitudinal randomized controlled trials: Diss. The Ohio State University, 2008.

Бланк 1

Бланк-протокол клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии для генерализованного тревожного расстройства

Персонально-информационные данные										
ФИО										
№ мед. док.		Пол	М	Ж	Образование	Ср.	Высш.	Возраст		
Дата	ФИО и подпись исследователя									
№ исследования	1	2	3	4	5	6				
№ сессии										
Критериально-диагностические данные										
A	Шесть месяцев и более с выраженной напряженностью, беспокойством и чувством предстоящих неприятностей в повседневных событиях и проблемах					ДА		НЕТ		
B1	усиленное или учащенное сердцебиение					Оценка				
B2	потливость					0	1	2	3	4
B3	тремор или дрожь					0	1	2	3	4
B4	сухость во рту					0	1	2	3	4
Количество оценок «2» и больших для пунктов 1-4										
B5	затруднения в дыхании					0	1	2	3	4
B6	чувство удушья					0	1	2	3	4
B7	боль или дискомфорт в груди					0	1	2	3	4
B8	тошнота или абдоминальный дистресс (например, жжение в желудке)					0	1	2	3	4
B9	чувство головокружения, неустойчивости или обморочности					0	1	2	3	4
B10	чувства, что предметы нереальны (дереализация) или что собственное Я отделилось или «по настоящему находится не здесь»					0	1	2	3	4
B11	страх потери контроля, сумасшествия или наступающей смерти					0	1	2	3	4
B12	страх умереть					0	1	2	3	4
B13	приливы или ознобы					0	1	2	3	4
B14	онемение или ощущение покалывания					0	1	2	3	4
B15	мышечное напряжение или боли					0	1	2	3	4
B16	беспокойство и неспособность к релаксации					0	1	2	3	4
B17	чувство нервозности, «на взводе» или психического напряжения					0	1	2	3	4
B18	ощущение комка в горле или затруднения при глотании					0	1	2	3	4
B19	усиленное реагирование на небольшие сюрпризы или на испуг					0	1	2	3	4
B20	затруднения в сосредоточении внимания или «пустота в голове» из-за тревоги или беспокойства					0	1	2	3	4
B21	постоянная раздражительность					0	1	2	3	4
B22	затруднение при засыпании из-за беспокойства					0	1	2	3	4
Количество оценок «2» и больших для списка «Б»										
Диагноз ГТР						ДА		НЕТ		
Дополнительные критериальные данные (признаки или симптомы)										
B1-Bn						0	1	2	3	4
Критериальная оценка текущей/итоговой эффективности психотерапии										
Г23	степень осознаваемого контроля текущего состояния					0	1	2	3	4
Г24	степень активности пациента в преодолении болезненного расстройства					0	1	2	3	4
Г25	степень независимости пациента от психотерапевта					0	1	2	3	4
Г26	степень устойчивости психотерапевтического контакта					0	1	2	3	4
Г27	оценка степени улучшения состояния пациентом					0	1	2	3	4
Текущая/итоговая эффективность психотерапии (1-УХС, 2-ОУС, 3-НУЛС, 4-УЛС, 5-ЗУЛС)						1	2	3	4	5

Бланк-протокол клинической рейтинговой шкалы системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии для панического расстройства на основе МКБ-10

Персонально-информационные данные											
ФИО											
№ мед. док.		Пол	М	Ж	Образование	Ср.	Выш.	Возраст			
Дата	ФИО и подпись исследователя										
№ исследования	1	2	3	4	5	6					
№ сессии											
Критериально-диагностические данные											
А	рекуррентные приступы паники, не связанные со специфическими ситуациями и предметами, часто случающиеся спонтанно						ДА	НЕТ			
Б1	сердцебиение, повышение ЧСС						Оценка				
Б2	потливость						0	1	2	3	4
Б3	ощущение озноба, тремор						0	1	2	3	4
Б4	сухость во рту						0	1	2	3	4
Количество оценок «2» и больших для пунктов 1-4											
Б5	ощущение нехватки воздуха, одышка						0	1	2	3	4
Б6	затруднение дыхания, удушье						0	1	2	3	4
Б7	боли, дискомфорт в груди						0	1	2	3	4
Б8	тошнота, абдоминальный дискомфорт						0	1	2	3	4
Б9	ощущение головокружения, неустойчивости						0	1	2	3	4
Б10	дереализация, деперсонализация						0	1	2	3	4
Б11	страх смерти						0	1	2	3	4
Б12	страх потери контроля, страх сойти с ума						0	1	2	3	4
Б13	ощущение онемения, покалывания						0	1	2	3	4
Б14	волны жара, холода						0	1	2	3	4
Количество оценок «2» и больших для списка «Б»											
Диагноз ПР							ДА	НЕТ			
Дополнительные критериальные данные (признаки или симптомы)											
В1-Вn							0	1	2	3	4
Критериальная оценка текущей/итоговой эффективности психотерапии											
Г23	степень осознаваемого контроля текущего состояния						0	1	2	3	4
Г24	степень активности пациента в преодолении болезненного расстройства						0	1	2	3	4
Г25	степень независимости пациента от психотерапевта						0	1	2	3	4
Г26	степень устойчивости психотерапевтического контакта						0	1	2	3	4
Г27	оценка степени улучшения состояния пациентом						0	1	2	3	4
Текущая/итоговая эффективность психотерапии (1-УХС, 2-ОУС, 3-НУЛС, 4-УЛС, 5-ЗУЛС)							1	2	3	4	5

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕЙТИНГОВОЙ ШКАЛЫ СИСТЕМНОЙ КАЧЕСТВЕННО-КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРОЦЕССА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАСТРОЙСТВ

Р.Д. Тукаев, В.Е. Кузнецов, К.А. Срывкова, А.В. Дебрянская

Описана клиническая рейтинговая шкала системной качественно-количественной оценки процесса и эффективности психотерапии для генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства на основе МКБ-10. Рассмотрены клинические основания к при-

менению разработанной шкалы, раскрыты возможности практического и научно-методического использования в клинической психотерапии.

Ключевые слова: клиническая рейтинговая шкала, процесс психотерапии, системная оценка, эффективность психотерапии.

DESCRIPTION OF CLINICAL RATING SCALE FOR SYSTEMIC QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE PROCESS AND EFFICACY OF PSYCHOTHERAPY IN ANXIETY DISORDERS

R.D. Tukaev, V.E. Kuznetsov, K.A. Sryvkova, A.V. Debryanskaya

The article presents a clinical rating scale for systemic qualitative and quantitative assessment of the process and efficacy of psychotherapy in generalized anxiety and panic disorders (ICD-10). The authors describe the clinical grounds for using this scale and discuss its perspectives in

psychotherapeutic practice and also for research purposes.

Key words: clinical rating scale, the process of psychotherapy, systemic assessment, efficacy of psychotherapy.

Тукаев Рашит Джаудатович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, профессор кафедры психотерапии и сексологии Российской медицинской академии последипломного образования; e-mail: tukaevrd@gmail.com

Кузнецов Владислав Евгеньевич – аспирант Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: kuznetsov.v.e@gmail.com

Срывкова Ксения Александровна – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: ksufiko@gmail.com

Дебрянская Анна Владимировна – аспирант Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: debrianskaya@gmail.com

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ, ВНЕСЕННЫХ В ЗАКОН РФ «О ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ГАРАНТИЯХ ПРАВ ГРАЖДАН ПРИ ЕЕ ОКАЗАНИИ»

С.Н. Шишков, Н.А. Гречишкина

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии имени В.П.Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Принятый 2 июля 1992 года Закон РФ № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (далее – Закон о психиатрической помощи либо Закон) вступил в силу 01.01.1993. За время его действия было принято 15 законодательных актов, вносящих в его текст изменения, многие из которых носят сугубо редакционный или технико-юридический характер. Наиболее важные изменения вносились за период с 2004 по 2015 годы. Именно они и будут рассмотрены в настоящей статье.

1. Федеральным законом от 22.08.2004 № 122-ФЗ¹, в связи с разграничением предметов ведения между органами власти различных уровней, финансовое обеспечение психиатрической помощи (ст. 17 Закона) было отнесено к расходному обязательству Российской Федерации и субъектов РФ. Прежняя редакция статьи 17 Закона предусматривала возможность финансирования указанного вида медицинской деятельности «...из фонда здравоохранения, фонда медицинского страхования и иных источников, не запрещенных законодательством РФ...». Кроме того, контроль за деятельностью психиатрических и психоневрологических учреждений был возложен на «уполномоченный федеральный орган исполнительной власти и органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации». Таким образом, деятельность по оказанию психиатрической помощи была изъята (за отдельными исключениями) из системы муниципального здравоохранения и передана в систему государственного здравоохранения, имеющую два уровня – федеральный и «субъектный» (уровень отдельных субъектов РФ). Частная система здравоохранения была сохранена. Ныне она представлена медицинскими организациями, оказывающими психиатрическую помощь, и врачами-

психиатрами, зарегистрированными в качестве индивидуальных предпринимателей. Оказание психиатрической помощи любым ее субъектом (медицинской организацией любой организационно-правовой формы, врачом-психиатром, зарегистрированным в качестве индивидуального предпринимателя) допускается лишь при наличии лицензии на осуществление этого вида медицинской деятельности (ч. 1 ст. 18 Закона).

2. Федеральный закон от 06.04.2011 № 67-ФЗ впервые предусмотрел возможность получения от недееспособного лица согласия на оказание ему психиатрической помощи. Данное нововведение распространяется только на лиц, признанных судом недееспособными вследствие психического расстройства на основании ст. 29 Гражданского кодекса РФ (ГК РФ). До этого все решения, касающиеся медицинского (психиатрического) вмешательства, принимал за недееспособного пациента его опекун или иной законный представитель.

Теперь же законный представитель принимает решение за своего недееспособного подопечного только тогда, когда тот по своему состоянию не способен самостоятельно дать согласие. В этом случае, в соответствии с ч. 3 ст. 11 Закона, законный представитель обязан известить орган опеки и попечительства по месту жительства подопечного о том, что согласие было дано не самим недееспособным пациентом, а его законным представителем. Сделать это необходимо «не позднее дня, следующего за днем указанного согласия».

Такое же правило предусмотрено не только в отношении согласия на медицинское вмешательство, но и в отношении отказа от него. К примеру, ст. 12 («Отказ от лечения») предусматривает право недееспособного самостоятельно отказаться от предлагаемого ему лечения или прекратить его. В случае, если недееспособное лицо «по своему состоянию не способно отказаться от лечения», то за него это может сделать

¹ Список основных федеральных законов, которыми вносились изменения в Закон о психиатрической помощи, с их полным наименованием приведен в конце данной статьи.

законный представитель с обязательным извещением о принятом решении органа опеки и попечительства (см. выше). Аналогичные нормы, предоставляющие недееспособному лицу возможность самому дать согласие или заявить о своем отказе, внесены в ряд других статей Закона:

- ст. 23 («Психиатрическое освидетельствование»);
- ст. 28 («Основания для госпитализации в психиатрический стационар»);
- ст. 41 («Основания и порядок помещения лиц в психоневрологические учреждения для социального обеспечения»);
- ст. 44 («Перевод и выписка из психоневрологического учреждения для социального обеспечения или специального обучения»)².

Ранее статья 31 Закона, регулировавшая вопросы обязательного освидетельствования комиссией врачей-психиатров лиц, помещенных в психиатрический стационар по просьбе или с согласия их законных представителей, распространялась как на несовершеннолетних до 15 лет, так и на лиц, которые были признаны недееспособными по решению суда на основании ст. 29 ГК РФ. Обязательное комиссионное освидетельствование выступало гарантией защиты прав пациентов, поскольку психиатрическая госпитализация этих двух категорий «полностью» недееспособных лиц осуществлялась во внесудебном порядке.

Федеральный закон от 06.04.2011 г. № 67-ФЗ исключил недееспособных психически больных из ст. 31, целиком посвятив ее освидетельствованию несовершеннолетних до 15 лет и оставив прежний порядок их госпитализации. Для лиц с психическими расстройствами, признанных судом недееспособными на основании ст. 29 ГК РФ, данный Федеральный закон установил иной порядок психиатрической госпитализации, дополнив с этой целью ст. 28 Закона о психиатрической помощи частью 4.1. Она предусматривает, что недееспособные психически больные помещаются в психиатрический стационар по их просьбе или с их согласия. И лишь те недееспособные психически больные, которые по своему состоянию не могут дать согласие, помещаются в психиатрический стационар в судебном порядке по правилам, предусмотренным для недобровольной психиатрической госпитализации (ст. ст. 32–36 Закона).

Все лица, ограниченные судом в дееспособности вследствие пристрастия к азартным играм, злоупотребления спиртными напитками или наркотическими средствами либо вследствие психического

расстройства (пункты 1 и 2 ст. 30 ГК РФ), сохраняют свою «медицинскую дееспособность» в полном объеме и самостоятельно принимают решение о согласии на медицинское вмешательство или на отказ от него.

3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 326-ФЗ предоставил гражданам при оказании им психиатрической помощи право на получение бесплатной юридической помощи³. Данным федеральным законом был дополнен и перечень лиц, обладающих правом осуществлять защиту прав и законных интересов граждан при оказании им психиатрической помощи. Таким правом, наряду с лицами, выбранными самим больным, и его адвокатами, теперь наделены также «работники государственных юридических бюро или иные лица, уполномоченные государственным юридическим бюро оказывать бесплатную юридическую помощь» (ч. 3 ст. 7 Закона в новой редакции).

4. Федеральный закон от 25.11.2013 № 317-ФЗ выделил среди несовершеннолетних группу лиц, страдающих наркоманией, и установил для них иной возраст, с которого пациент наделяется правом самостоятельно давать добровольное информированное согласие на оказание психиатрической помощи (либо самому отказываться от нее) по сравнению с другими психиатрическими пациентами. Отныне возраст «медицинской дееспособности» в психиатрии для больных наркоманией наступает с 16 лет, оставаясь прежним (15 лет) для лиц, не страдающих наркоманией. Соответствующие изменения были внесены во все статьи Закона, посвященные оказанию психиатрической помощи несовершеннолетним.

Данный Федеральный закон внес существенные терминологические изменения в действующее российское законодательство, приведя его в соответствие с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». В частности, «психиатрические и психоневрологические учреждения» стали именоваться «медицинскими организациями, оказывающими психиатрическую помощь»; «психиатрический стационар» был переименован в «медицинскую организацию, оказывающую психиатрическую помощь в стационарных условиях» и т.п. В результате этих изменений законодательная терминология заметно усложнилась («утяжелилась»).

Федеральный закон от 25.11.2013 г. № 317-ФЗ внес также изменения в статью 26 Закона в части, касающейся определения психиатрической помощи, оказываемой в амбулаторных условиях. Ранее ст. 26 предусматривала два ее вида: консультативно-лечебную помощь и диспансерное наблюдение. Согласно ч. 1 ст. 26 Закона в новой редакции, «в амбулаторных условиях осуществляются профилактика, диагностика, лечение, медицинская реабилитация и диспансерное наблюдение в зависимости от медицинских показаний».

³ В связи с принятием Федерального закона «О бесплатной юридической помощи в Российской Федерации».

² В ныне действующей редакции Закона о психиатрической помощи ст. 28 имеет название «Основания для госпитализации в медицинскую организацию, оказывающую психиатрическую помощь в стационарных условиях», ст. 41 «Основания и порядок помещения лиц в стационарные учреждения социального обслуживания для лиц, страдающих психическими расстройствами», ст. 44 «Перевод и выписка из стационарного учреждения социального обслуживания для лиц, страдающих психическими расстройствами». Эти терминологические изменения были внесены Федеральным законом от 25.11.2013 г. № 317-ФЗ (см. ниже).

Рассматриваемое законодательное нововведение фактически сохранило два основных вида амбулаторной помощи, которая теперь подразделяется:

- на психиатрическую помощь в амбулаторных условиях (за исключением диспансерного наблюдения), оказываемую при добровольном обращении пациента в соответствии со статьей 4 Закона;

- на диспансерное наблюдение, устанавливаемое за лицами с наиболее тяжелыми психическими расстройствами (больными, страдающими «хроническим и затяжным психическим расстройством с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями»), без их собственного согласия либо согласия их законных представителей.

5. 08.03.2015 г. был принят Кодекс административного судопроизводства Российской Федерации⁴ (КАС РФ), регламентирующий, в частности, судебный порядок недобровольной психиатрической госпитализации и недобровольного психиатрического освидетельствования. Ранее указанные судебные процедуры регулировались положениями главы 35 Гражданского процессуального кодекса (ГПК РФ), которая после введения в действие КАС РФ утратила силу. КАС РФ предусмотрел несколько иной порядок рассмотрения вопросов, связанных с применением недобровольных психиатрических мер, по сравнению с порядком, который ранее был предусмотрен положениями главы 35 ГПК РФ.

Нормы нового административного Кодекса наложили на представителей граждан при оказании им психиатрической помощи дополнительное ограничение, отсутствующее и в Законе, и в ГК РФ. Ст. 55 КАС РФ требует, чтобы представитель в суде по административному делу имел высшее юридическое образование. Названное ограничение распространяется только на административно-судебные процедуры рассмотрения дел о недобровольном психиатрическом освидетельствовании и недобровольной психиатрической госпитализации. В рамках иных процедур и в сфере иных правоотношений, связанных с психиатрической деятельностью, оно не действует.

6. Федеральный закон от 08.03.2015 г. № 23-ФЗ дополнил ст. 34 Закона о психиатрической помощи частью 4. Содержащаяся в ней новая законодательная норма обязывает психиатрические стационары «обеспечить участие в судебном заседании (в помещении суда или в помещении данной медицинской организации) лица, в отношении которого решается вопрос о госпитализации в данную медицинскую организацию в недобровольном порядке или о продлении срока такой госпитализации, в случае, если такая обязанность возложена на указанную медицинскую организацию судом». Появление этого нововведения обусловлено передачей вопросов недобровольной

психиатрической госпитализации из гражданского судопроизводства в административное.

Подводя итог перечисленным законодательным новеллам, которые мы считаем наиболее существенными изменениями, внесенными в Закон о психиатрической помощи за все время его действия, можно отметить следующее.

Эти нововведения не изменили концепции Закона и не затронули его фундаментальных основ. Тем не менее, некоторые из них следует признать достаточно важными. Наибольшего внимания заслуживают, в частности:

- изъятие психиатрической службы из системы муниципального здравоохранения;

- наделение некоторых «полностью» недееспособных психически больных правом принятия самостоятельных решений, касающихся согласия на оказание психиатрической помощи или отказа от нее;

- судебный порядок психиатрической госпитализации психически больных, признанных судом недееспособными на основании ст. 29 ГК РФ, в случаях, когда госпитализация производится по просьбе или с согласия законного представителя недееспособного (а не его самого);

- регламентация судебных процедур применения недобровольных психиатрических мер беспрецедентным для нашей страны Кодексом административного судопроизводства вместо прежнего регулирования этой судебной деятельности нормами ГПК РФ.

К сожалению, не все законодательные новеллы можно признать удачными. Так, наделение недееспособных психически больных правом на самостоятельное принятие медицинских решений не подкреплено нормами, необходимыми для практической реализации данного права. Отсутствуют критерии, по которым можно было бы провести разграничение между двумя группами недееспособных – теми из них, кто смог бы воспользоваться таким правом, и теми, кому предоставить право на принятие самостоятельных решений в сфере оказания психиатрической помощи нельзя. Отсутствуют юридические процедуры, в рамках которых решаются подобные вопросы, не вполне ясны правовые последствия возможных нарушений. К примеру, какие правовые последствия должны наступать, если опекун, принявший решение за своего подопечного, не сообщил об этом в орган опеки и попечительства или сообщил, но позже установленного Законом срока («не позднее дня, следующего за днем указанного согласия»)?

Явно неудачными следует признать изменения законодательной терминологии. Многие ключевые термины существенно усложнились, что затрудняет пользование текстом Закона. В ряде случаев терминологические нововведения, не претендовавшие на изменения содержательной стороны изменяемой нормы, затронули, тем не менее, ее смысловые связи, нарушили их. Например, прежнее членение амбулаторной психиатрической помощи на

⁴ В соответствии с Федеральным законом от 08.03.2015 г. № 22-ФЗ «О введении в действие Кодекса административного судопроизводства Российской Федерации» КАС РФ введен в действие с 15.09.2015 г.

«консультативно-лечебную» и «диспансерное наблюдение» (ч. 1 ст. 26 Закона в предыдущей редакции) было заменено на гораздо менее четкую и логически порочную законодательную конструкцию. В ч. 1 ст. 26 Закона в новой редакции поначалу перечисляются элементы, свойственные всем видам амбулаторной психиатрической помощи (профилактика, диагностика, лечение, медицинская реабилитация), а непосредственно вслед за ними и в одном с ними ряду упоминается «диспансерное наблюдение».

Вносимые в Закон изменения, имевшие целью улучшить качество его норм, в ряде случаев дали противоположный результат. Во многом это объясняется тем, что в последнее время работа по подготовке изменений, подлежащих внесению в Закон о психиатрической помощи, ведется без своевременного привлечения к ней ведущих ученых и специалистов по правовым и организационным вопросам психиатрии.

Перечень основных федеральных законов, которыми вносились изменения в Закон РФ от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»

1. Федеральный закон от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных)

и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».

2. Федеральный закон от 6 апреля 2011 г. № 67-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» и Гражданский процессуальный кодекс Российской Федерации».

3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 326-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «О бесплатной юридической помощи в Российской Федерации».

4. Федеральный закон от 25 ноября 2013 г. № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

5. Федеральный закон от 8 марта 2015 г. № 23-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с введением в действие Кодекса административного судопроизводства Российской Федерации».

6. Кодекс административного судопроизводства Российской Федерации от 8 марта 2015 г. N 21-ФЗ; введен в действие 15 сентября 2015 года.

КАС РФ непосредственно не внес изменений в Закон о психиатрической помощи, однако некоторые изменения были внесены в него в связи с принятием этого Кодекса.

**ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ, ВНЕСЕННЫХ В ЗАКОН РФ
«О ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ГАРАНТИЯХ ПРАВ ГРАЖДАН ПРИ ЕЕ ОКАЗАНИИ»**

С.Н. Шишков, Н.А. Гречишкина

В статье рассматриваются наиболее значимые изменения, внесенные в Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» за последние 10 лет его действия. В результате их анализа и оценки авторы статьи пришли к выводу, что появившиеся в Законе о психиатрической помощи законодательные новеллы не изменили его концепцию и не затронули его фундаментальных основ. Тем не менее, ряд законодательных нововведений имеет достаточно существенное значение для психиатрической практики. По мнению авторов статьи, не все они являются

удачными. Во многом это объясняется тем, что в последние годы работа по подготовке изменений, подлежащих внесению в Закон о психиатрической помощи, ведется без своевременного привлечения к ней ведущих ученых и специалистов по правовым и организационным вопросам психиатрии.

Ключевые слова: Закон о психиатрической помощи, Кодекс административного судопроизводства РФ, федеральный закон, законодательные новеллы, дееспособность и недееспособность лиц с психическими расстройствами.

**CONCERNING AMENDMENTS IN THE RF LAW ON PSYCHIATRIC CARE AND GUARANTEES OF
CITIZENS' RIGHTS IN ITS PROVISION**

S.N. Shishkov, N.A. Grechishkina

The authors focus on the most important amendments in the RF law On Psychiatric Care and Guarantees of Citizens' Rights in its Provision in recent decade. As a result of analysis and evaluation, the authors conclude that recent novelties in this law have not dramatically changed its concept nor corroded its fundamentals. However, a number of amendments happen to be significant for psychiatric practice. Not all of them seem beneficial and that could be explained

by the fact that in the course of development of amendments in recent years, the leading experts and specialists on legal aspects and organization of psychiatric care were to a great extent excluded from this process.

Key words: Law on Psychiatric Care, Code of Administrative Court Procedure, Federal law, legal novelties, competence and incompetence of persons with mental disorders.

Шишков Сергей Николаевич – кандидат юридических наук, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shishkov50@mail.ru

Гречишкина Наталья Алексеевна – старший специалист, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nagrechishkina@yandex.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ В СТАЦИОНАРНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЗВЕНЕ

О.В. Лиманкин, А.А. Спикина, Ю.А. Парфенов, А.П. Отмахов

*Городская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко
Психоневрологический диспансер №9, Санкт-Петербург*

Высокая распространенность шизофрении [6, 7, 18, 20], а также тяжесть ее последствий, включая медицинские [1, 12, 19, 22], социальные [24, 25] и экономические факторы [4, 23], определяют необходимость разработки эффективных методов лечения и организационных подходов к ведению больных.

Современные авторы, подводя итоги последним достижениям в лечении шизофрении, все чаще высказывают мнение о необходимости определения новых «биохимических» и иных мишеней воздействия на патологический процесс, создания новых групп лекарственных средств и разработке новых методов терапии [7, 13, 21]. Эта точка зрения основывается на представлении об исчерпанности потенциала современной нейролептической терапии, невозможности в большом числе случаев предотвращать развитие повторных обострений и формирование дефекта. Неблагоприятный прогноз определяется различными механизмами, но ведущая роль при этом отводится нарушению комплаентности больных. При анализе факторов, влияющих на комплаенс, доказано, что первоочередное значение имеют два из них - фактор врача и фактор лекарственного препарата; причем оба этих фактора наиболее отчетливо проявляются при переходе пациента из стационарного в амбулаторное звено.

Что касается фактора препарата, то в настоящее время утвердилось представление о том, что для сохранения преемственности в терапии шизофрении предпочтение следует отдавать антипсихотическим препаратам нового поколения [20, 22] в силу селективности их действия и минимальных побочных эффектов, что способствует соблюдению больными режима терапии. Но эффективность лечения зависит не только от чувствительности заболевания к нему, но и от ряда других факторов, к которым относится преемственность в оказании психиатрической помощи [7], которая обеспечивается тесной функциональной связью психиатрических учреждений разных ступеней. Это позволяет осуществлять непре-

рывное наблюдение за больным и его лечение при переходе из одного лечебного учреждения в другое [5, 12]. Несмотря на важность достижения своих узких организационных задач каждой медицинской организацией, общей целью для всей системы психиатрической службы в ведении больных с шизофренией является максимизация качества оказания психиатрической помощи в наиболее широком понимании этого понятия [3, 5, 15].

Фрагментация деятельности медицинских учреждений является одной из «проблемных» ситуаций, когда их недостаточное взаимодействие на разных этапах оказания психиатрической помощи не только приводит к потере драгоценного времени, но и снижает достигнутые на предыдущем этапе терапевтические успехи. Так, в настоящее время в психиатрии отмечается отчетливая тенденция к сдвигу акцента в оказании помощи во внебольничные условия [2, 7, 16]. Вместе с тем, особенности комплексного подхода (психофармакотерапия и психосоциальное вмешательство) в отдельных звеньях психиатрической службы остаются недостаточно разработанными [14–16].

Нами ранее, в период активного внедрения в клиническую практику антипсихотических препаратов нового поколения, было проведено катamnестическое наблюдение за пациентами, принимавшими ряд таких препаратов в период лечения в Санкт-Петербургской психиатрической больнице №1 им.П.П.Кащенко и выписанных затем для продолжения лечения в амбулаторных условиях в разные районы города. Было установлено, что около 40% пациентов практически сразу (в течение 1-й недели после выписки) были переведены на лечение традиционными нейролептиками (в 30% случаев лечащими врачами диспансеров это мотивировалось отсутствием соответствующих препаратов в бесплатном отпуске; в 10% случаев – ухудшением состояния пациентов и необходимостью усилить терапию). Около 20% пациентов полностью прекра-

тили лечение (причем, в ряде случаев больные были готовы продолжать прием препаратов, но категорически отказывались от возврата к прежним схемам лечения традиционными нейролептиками из-за побочных действий последних). Лишь 40% выписанных пациентов продолжали принимать препараты, назначенные в стационаре, в течение 6 месяцев и более. Очевидно, что цена такого ограниченного по времени курса стационарного лечения вряд ли была оправдана, имея в виду, что наиболее существенные социально-психологические выигрыши от продолжения лечения дорогостоящими препаратами оказались упущенными [9].

В настоящее время вопросы преемственности остаются в поле активного внимания практических врачей, и в этой связи пациенты с первым вторым приступами шизофрении составляют одну из наиболее важных групп. Они часто повторно госпитализируются в течение года; нарушение в преемственности терапии ведет к тому, что больные отказываются от лечения, у них снижается комплаенс и растет уровень частоты рецидивов. Другим следствием нарушения в преемственности может быть развитие полирезистентности, в связи с тем, что субъективные предпочтения при назначении различных препаратов у врачей-психиатров, работающих на разных этапах оказания психиатрической помощи, часто приводят к кардинальной смене терапии.

Актуальность настоящей работы определило отсутствие систематизированных данных о взаимодействии различных звеньев психиатрической службы и их преемственности в ведении больных шизофренией. Целью ее было повышение эффективности терапии шизофрении за счет улучшения преемственности между стационарным и амбулаторным звеньями. В процессе работы нами было проведено сравнение качества ведения выписанных из стационара пациентов с первым приступом в амбулаторных условиях – до и после разработки ступенчатой программы взаимодействия стационарной и амбулаторной службы.

Предварительно были проанализированы 84 медицинские карты больных с диагнозом параноидной шизофрении, с длительностью заболевания менее 5 лет, выписанных из психиатрического стационара под диспансерное наблюдение в психоневрологическом диспансере. Было установлено, что в течение трех месяцев после выписки в 66% случаев терапия была изменена в связи с отсутствием в льготном отпуске рекомендованных в стационаре препаратов, либо в связи с отказом от продолжения терапии больных, которым был выставлен «реабилитационный диагноз»; в 27% случаев пациенты продолжали прием лекарств в дозировках, рекомендованных в стационаре; в 7% случаев дозировки были скорректированы амбулаторными врачами. В течение года после выписки 49% пациентов были госпитализированы повторно. Анализ результатов

лечения данной группы больных показал, что субъективное мнение врачей-психиатров об эффективности того или иного препарата влияет на выбор назначаемых антипсихотических препаратов; игнорирование принципов преемственности приводит к неадекватным ожиданиям и завышенным требованиям пациентов на последующих этапах оказания психиатрической помощи.

В группу исследуемых больных были включены 26 пациентов с диагнозом параноидной шизофрении (рубрика F20); длительностью заболевания менее 5 лет; в возрасте от 18 лет на момент начала исследования; 16 мужчин (61,5%) и 10 женщин (38,5%); работающие или учащиеся – 22 (84,6%), ничем не занятые – 4 (15,4%); выписанные из психиатрического стационара с рекомендацией продолжения лечения палиперидоном таблетированным и инъекционным (кسهплион в дозировке 100 мг – 9 больных (34,6%), в дозировке 75 мг – 8 больных (30,8%), и инвегой в дозе 9мг, с рекомендацией последующего перевода на кسهплион – 9 больных (34,6%). Следует отметить, что назначению пациентам инъекционного палиперидона пальмитата в психиатрическом стационаре предшествовал приём этими пациентами пероральной формы палиперидона или терапия инъекционным рисперидоном пролонгированного действия (активным метаболитом которого является палиперидон). Получение ответа на указанную предшествующую терапию является предиктором успешной последующей терапии инъекционным палиперидоном пальмитатом.

В течение года после выписки из стационара все пациенты, получавшие препарат кسهплион в дозировке 100 мг, продолжили терапию, не изменяя дозировки; 2 пациента (из 8), принимавших препарат кسهплион в дозировке 75 мг, были переведены на дозировку 100 мг в связи с появлением продуктивных симптомов; 4 пациента, получавшие препарат палиперидон, были переведены на препарат кسهплион с дозировкой 100 мг, в соответствии с рекомендациями стационара; 2 пациента, получавших палиперидон таблетированный, были переведены на препарат оланзапин в дозировке 15мг; 3 пациента продолжили терапию палиперидоном в таблетированной форме, в связи с личным отказом от инъекционного введения препарата.

В течение года из числа пациентов, получавших кسهплион в дозировке 75 мг, 1 – был госпитализирован в психиатрический стационар в связи с ухудшением состояния; 3 пациента были направлены в дневной стационар, из них 1 пациент с целью подбора дозировки, 2 пациента в связи с ухудшением состояния (в дневном стационаре дозировка была увеличена с 75 до 100 мг).

Анализ антипсихотической терапии палиперидоном (3 пациента) и кسهплионом (21 пациент) показал наличие устойчивого функционирования обеих групп больных (табл. 1–3, рис. 1–3).

Таблица 1

Динамика показателей по шкале PANSS и PSP у больных, получавших палиперидон пальмитат (75 мг)

Шкалы для оценки клинической картины	Средний показатель при выписке из стационара	Средний показатель через 6 мес.	Средний показатель через год
PANSS, общ.	68±0,61	61±0,091***	54±1,11***
PSP	69±1,12	73±0,89*	82±1,34***

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями при выписке из стационара; *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями при выписке из стационара

Таблица 2

Динамика показателей по шкале PANSS и PSP у больных, получавших палиперидон пальмитат (100 мг)

Шкалы для оценки клинической картины	Средний показатель при выписке	Средний показатель 3 мес	Средний показатель через год
PANSS	69±0,71	65±0,83	52±1,24***
PSP	71±0,92	70±1,14	84±1,39***

Примечание: *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями при выписке из стационара.

Таблица 3

Динамика показателей по шкале PANSS и PSP у больных, принимавших палиперидон

Шкалы для оценки клинической картины	Средний показатель при выписке	Средний показатель через 6 мес	Средний показатель через год
PANSS	72 ± 1,13	67 ± 1,14**	67 ± 1,47**
PSP	73 ± 1,46	72 ± 1,68	80 ± 1,92***

Примечание: ** – $p < 0,01$ по сравнению с показателями при выписке из стационара; *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями при выписке из стационара.

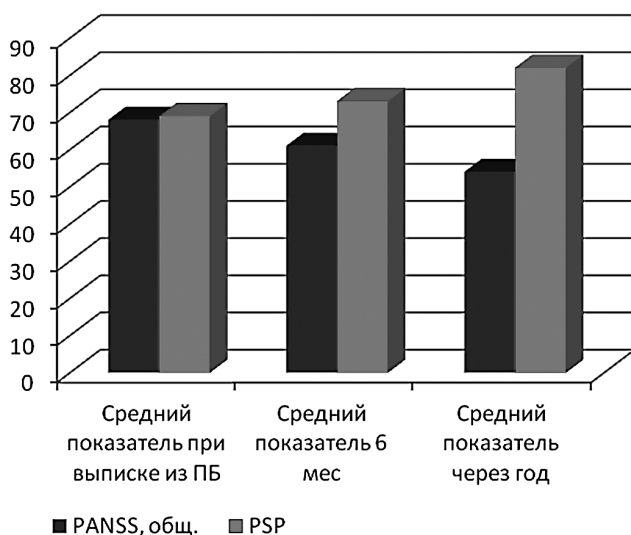


Рис. 1. Динамика показателей по шкале PANSS и PSP у больных, получавших палиперидон пальмитат (75 мг)

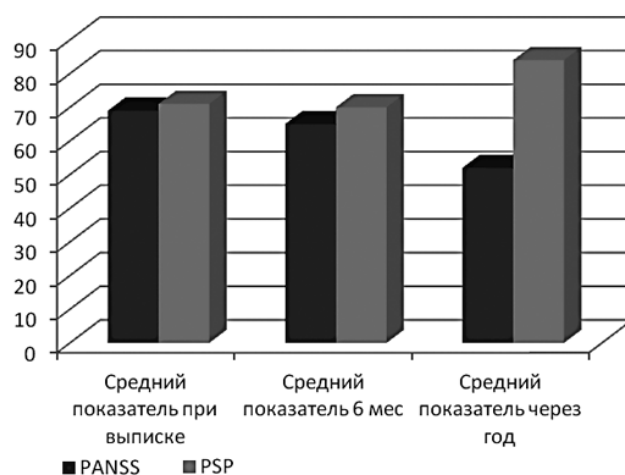


Рис. 2. Динамика показателей по шкале PANSS и PSP у больных, получавших палиперидон пальмитат (100 мг)

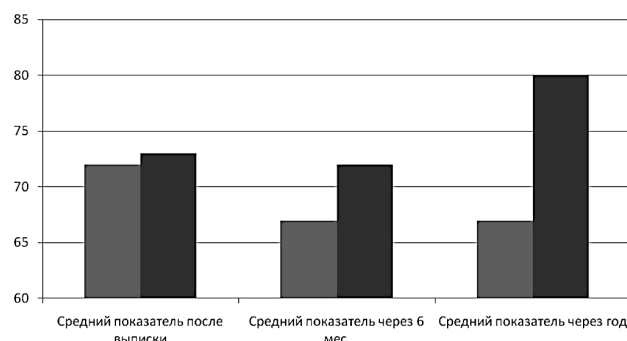


Рис. 3. Динамика показателей по шкале PANSS и PSP у больных, принимавших палиперидон

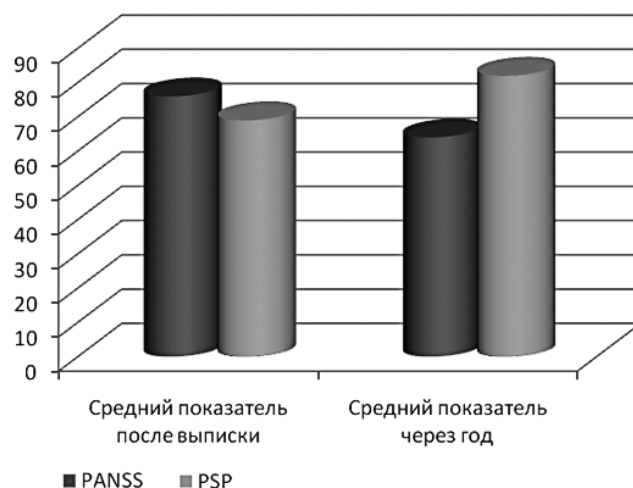


Рис. 4. Обобщенная динамика данных по шкалам PANSS и PSP у больных, получавших палиперидон и ксеплион

На рис. 4 представлена обобщенная динамика данных по шкалам PANSS и PSP у больных на фоне терапии палиперидоном и ксеплионом. Как следует из представленных данных, при различных дозировках наблюдались идентичные показатели социального функционирования и клиническая картина.

По данным литературы известно, что процент достоверно-значимой редукции суммарного балла по PANSS в группе пациентов, получающих поддерживающую терапию атипичными антипсихотиками, составляет 15,7%, а в группе пациентов, получающих терапию типичными антипсихотиками—7,1% [25]. Межгрупповые различия на 12 месяце статистически значимы ($p < 0,01$).

Однако, клиническую эффективность ксеплиона и палиперидона целесообразно оценивать также в различных формирующих ее сферах: не только привлекая показатели работы психиатрических служб (уровень регоспитализации как весьма приблизительный показатель частоты обострений и рецидивов), но и оценивая безопасность и переносимость лечения, а также приверженность ему, социальное функционирование и качество жизни (КЖ) пациентов.

Наиболее распространенная количественная единица измерения «полезности» терапии, вытекающая из предпочтения пациента достичь благополучного состояния здоровья, QALY (сохраненные годы качественной жизни), объединяет и взвешивает клинические и гуманистические (качество жизни и предпочтения пациента) результаты терапии [4, 25].

Анализ «затраты-полезность» позволяет получить всеобъемлющую оценку результатов любого медицинского вмешательства с позиции пациента как целостной личности, с учетом его предпочтений, общей для всех людей потребности в независимой и не сопряженной со страданиями жизнью. Изучать эффективность медицинских вмешательств таким методом рекомендуется, когда КЖ является принципиально важным результатом терапии при недостаточно информативных клинических критериях сравнительной оценки [10], приводимых в мета-анализах атипичных антипсихотиков (ксеплион и палиперидон).

В результате анализа общей годовой стоимости, затраты при применении ксеплиона составили 123 354,65 руб. Приращение QALY в исследуемой группе составило 0,327QALY, что, таким образом, позволяет нам говорить, что отношение затраты – полезности в течение 12 месяцев в исследованной группе составляло 377 231,34 руб.

Анализ безрецидивного периода у больных на фоне терапии ксеплионом и палиперидоном позволил выделить 2 важных фактора, которые способствуют поддержанию ремиссии: лекарственная антипсихотическая терапия; преемственность при оказании психиатрической помощи на госпитальном этапе и в амбулаторном звене. Распределение веса этих факторов представлено в табл. 4 и рис. 5.

В группу фактора – лекарственная терапия были включены показатели, связанные с характеристиками препаратов, условий их применения, спектра побочных и нежелательных эффектов, в группы – преемственность психиатрической помощи включа-

лись – уровень функциональной связи между психиатрическим учреждениями (нами было разработано, в зависимости от тесноты функциональной связи, 3 степени – сильная, умеренная, слабая), комплексный подход к лечению на каждом этапе (показатель характеризовался уровнем сохранения базовой поддерживающей терапии, назначенной на предыдущем этапе), степень полноты информации (своевременное и полное получение информации о терапии и особенностях ведения пациента на каждом этапе). Критериями успешности терапии атипичными антипсихотиками являлись:

- купирование симптоматики;
- улучшение качества жизни и уровня функционирования;
- обеспечение процесса выздоровления до максимально возможного уровня.

Таблица 4

Факторы, влияющие на успешность терапии атипичными антипсихотиками

Факторы	Общее влияние (%)
Лекарственная терапия	64
Преемственность психиатрической помощи	31
Другие	5

При анализе степени влияния различных факторов на комплаенс, установлено, что первое ранговое место делят между собой фактор врача (коэффициент детерминации $R=0,51$; $p=0,05$) и фактор лекарственного препарата (коэффициент детерминации $R=0,51$; $p=0,05$). Коэффициент детерминации обоих факторов достигает максимума при преемственности перехода пациента из стационарного в амбулаторное звено (коэффициент детерминации $R=0,54$; $p=0,05$). Больные, получавшие лечение в едином континууме преемственности горизонтального взаимодействия специалистов обоих организационно-методических звеньев психиатрической помощи (стационар и амбулатория), обнаруживали достоверно более короткие сроки купирования психотиче-

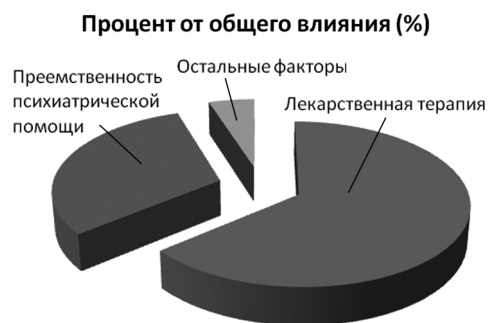


Рис. 5. Распределение факторов, влияющих на успешность терапии атипичными антипсихотиками

ской симптоматики. Они реже попадали в больницу при последующих обострениях/приступах, проходя лечение в полустационарных и амбулаторных условиях. На протяжении катамнестического наблюдения они более длительное время продолжали прием поддерживающей терапии, обнаруживая тем самым более высокую комплаентность, и, как следствие, более качественные ремиссии – достоверно реже обнаруживали бредовое поведение в ремиссии. Ещё одним показателем высокого уровня горизонтальной преемственности амбулаторного и стационарного звеньев явилось более короткое время от

начала обострений до обращения за помощью при последующих обострениях/приступах.

Выводы

Тесная функциональная связь амбулаторных и стационарных психиатрических учреждений позволяет осуществлять непрерывное наблюдение за больными и их лечением при переходе пациента из одного звена службы, что способствует соблюдению больными режима терапии, лучшему комплаенсу и, в конечном счете, определяет успешные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении /В.П. Волков // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - № 5. - С. 14-19.
2. Данилов Д.С. Эффективность терапии шизофрении атипичными нейролептиками (значения различных клинико-социальных факторов): автореф. дис. ... канд. мед. наук. /Д.С. Данилов Д.С. - М., 2011.
3. Гурович И.Я. Социальная психиатрия и социальная работа в психиатрии /И.Я. Гурович, Я.А. Сторожакова //Социальная и клиническая психиатрия. - 1998. - Т. 8, №4. - С. 5-20.
4. Гурович И.Я. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. /И.Я. Гурович, Е.Б. Любов - М.: Медпрактика, 2003.
5. Гурович И.Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация психически больных /И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Я.А. Сторожакова //Российский психиатрический журнал. - 2006. №2. -С. 61-64.
6. Краснов В.Н., Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. /В.Н. Краснов - М.: Медпрактика-М, 2007. - С. 260.
7. Краснов В.Н. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. /Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера - М., 2006.
8. Критская В.П. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. / В.П. Критская, Т.К. Мелешко, Ю.Ф. Поляков - М.: Изд-во МГУ, 1991. - 278 с.
9. Лиманкин О.В. Актуальные проблемы использования психотропных препаратов нового поколения в психиатрической практике /О.В. Лиманкин // Российский психиатрический журнал. - 2004. - № 6. - С. 48-52.
10. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическая модель антирецидивного лечения сероквелом, rispипептом и zipрексой пациентов в первом эпизоде шизофрении. Том 07/№ 4/2005
11. Магомедова М.В. О нейрокогнитивном дефиците и его с уровнем социальной компетентности у больных шизофренией. /М.В. Магомедова //Социальная и клиническая психиатрия. - 2000. - № 1. - С. 92-99.
12. Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М., 2005. — 24
13. Незнанов Н.Г. Психиатрия. - М.: ГЭОТАР-Меди, 2009. - С. 512.
14. Султанов М.Г. Качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией с длительными сроками госпитализации (клинические и социальные аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. / М.Г. Султанов - М., 2005.
15. Холмогорова А.Б. Психотерапия шизофрении: модели, тенденции. / А.Б. Холмогорова //Московский психотерапевтический журнал. -1993. - №2. - С. 77-112.
16. Шевский В.И., Шейман И.М. Проблемы формирования интегрированной системы здравоохранения. / В.И. Шевский, И.М. Шейман //Вопросы государственного и муниципального управления. - 2013. - № 3.
17. Шендеров К.В. Клинико-социальные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях дневного стационара психоневрологического диспансера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. /К.В. Шендеров - М., 2011.
18. Alam D.A., Janicak P.G. The role of psychopharmacotherapy in improving the long-term outcome of schizophrenia. //Essent. Psychopharmacol. 2005; 6(3):127-40.
19. Babinkostova Z., Stefanovski B. Forms of antipsychotic therapy: improved individual outcomes under personalised treatment of schizophrenia focused on depression. //EPMA J. 2011, Dec; 2(4):391-402.
20. Beary M., Wildgust H.J. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. //J. Psychopharmacol. 2012; 26(Suppl. 5):52-61.
21. De Berardis D. et al. Efficacy and safety of long acting injectable atypical antipsychotics: A Review. //Curr.Clin.Pharmacol. 2013, Jan 4.
22. Fu D.J., Bossie C.A., Sliwa J.K., Ma Y.W., Alphas L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects. //Clin. Schizophr. Relat. Psychoses. 2013, Feb, 27:1-31.
23. Furiak N.M., Gahn J.C., Klein R.W., Camper S.B., Summers K.H. Estimated economic benefits from low-frequency administration of atypical antipsychotics in treatment of schizophrenia: a decision model. //Ann. Gen. Psychiatry. 2012, Nov 16; 11(1):29.
24. Mangalore R., Knapp M., Jenkins R. Income-related inequality in mental health in Britain: the concentration index approach. //Psychol. Med. 2007;37:1037-45.
25. Nasrallah H.A., Targum S.D., Tandon R. et al. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2005. Vol. 56. P. 273-282.
26. Tandon R., Jibson M.D. Comparing efficacy of first-line atypical antipsychotics: no evidence of differential efficacy between risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2005. Vol. 9, N 3. P. 204-212.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ В СТАЦИОНАРНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЗВЕНЕ

О.В. Лиманкин, А.А. Спикина, Ю.А. Парфенов, А.П. Отмахов

В статье обсуждаются вопросы преемственности психиатрической помощи в амбулаторных и стационарных условиях. Показано, что тесная связь амбулаторных и стационарных психиатрических учреждений позволяет осуществлять непрерывное наблюдение за больными и их лечением, что способствует соблюдению больными режима тера-

пии, лучшему комплаенсу и, в конечном счете, определяет успешные результаты лечения.

Ключевые слова: шизофрения, лечение, внебольничная психиатрическая помощь, стационарная психиатрическая помощь

EVALUATION OF THE MANAGEMENT EFFECTIVENESS OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA IN INPATIENT AND OUTPATIENT SETTINGS

O.V. Limankin, A.A. Spikina, Y.A. Parfenov, A.P. Otmakhov

The article discusses the issues of continuity of mental health care in outpatient and inpatient settings. It is shown that a close relationship of outpatient and inpatient mental health facilities allows continuous observation of patients and their treatment that promotes adherence to the

patients mode of therapy, better compliance and, ultimately, determines the success of the treatment.

Key words: schizophrenia, treatment, outpatient psychiatric care, inpatient psychiatric care

Лиманкин Олег Васильевич – кандидат медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко»; e-mail: Limankin@mail.ru

Спикина Анна Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И.Мечникова; e-mail: a-spikina@yandex.ru

Парфенов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры геронтологии Северо-Западного Медицинского Университета им.И.И. Мечникова; e-mail: myinternety@yandex.ru

Отмахов Андрей Павлович – заместитель главного врача СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко»; e-mail: otmakhov@kaschenko-spb.ru

Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи

Индекс журнала 73358

Адрес редакции:

107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ МЗ РФ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»

Тел. 963-76-63

УДК 616.89(616.8-085.2/.3)

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗАТЯЖНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫХ ОБСЕССИВНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РИСПЕРИДОНА ОРГАНИКА

Д.В. Ястребов

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства здравоохранения РФ

Тревожно-фобическая и обсессивная симптоматика (обсессивно-фобические расстройства – ОФР) входит в число наиболее распространённых психопатологических нарушений, проявляющихся при различных синдромальных состояниях. Важной особенностью этой группы нарушений является предрасположенность к длительному течению в виде коморбидно усложнённых затяжных клинически оформленных синдромокомплексов как невротического, так и аффективного или психотического уровней, а также в рамках динамики личностных расстройств. Следствием этой тенденции к хронификации является характерная для таких усложнённых ОФР неэффективность традиционной монотерапии антидепрессантами с доказанным антиобсессивным и противотревожным действием при курсовом применении.

В широком понимании эта терапевтическая устойчивость определяется не только собственно отсутствием достаточного ответа на терапию в приемлемые сроки, но и склонностью к рецидивам, несмотря на соблюдаемую поддерживающую терапию. До 40–60% всех пациентов с ОФР остаются в том или ином варианте резистентными к активной или поддерживающей терапии [13, 15, 32, 34].

J.Zohar выделяет следующие варианты резистентных ОФР, с которыми приходится иметь дело в практике: а) так называемые «психотические» или «субпсихотические» ОФР, отличающиеся низким уровнем критики с отсутствием осознания чужеродности (дистонности) и иррациональности содержательной составляющей; б) ОФР при шизофрении; в) полиформные ОФР, например, усложнённые другими расстройствами двигательной сферы (тики); г) истинная лекарственная резистентность клинически чистых ОФР [38].

Такое понимание причин лекарственной резистентности в числе прочего подразумевает учёт взаимодействия ОФР с расстройствами личностного круга и шизофренического спектра. Как пример, в качестве внедиагностических (син. внеие-

рархических) единиц описаны особые клинические варианты тревожных и обсессивных состояний при шизотипии: психотические обсессии, обсессивно-компульсивная шизофрения, шизообсессивное расстройство, шизопаническое расстройство, шизофрения с тревожно-фобическими расстройствами и др. [2, 12, 16, 33, 36].

С позиций концепции коморбидности соотношения шизофрении/шизотипии и ОФР могут реализовываться в одном из двух вариантов: одновременном сосуществовании либо в виде последовательной смены или путём трансформации ведущего синдрома на очередном этапе заболевания. В последнем случае ОФР у больных шизофренией играют роль продромальных нарушений, которые впоследствии либо полностью трансформируются в симптоматику психотического уровня, определяющую картину заболевания в последующем (например, галлюцинаторно-бредовые расстройства при параноидной шизофрении), либо могут в той или иной степени сохранять свою выраженность и характерную феноменологическую автономность и в последующем манифестном периоде [6].

Первоначальное выделение обсессивно-фобического синдрома из множества разнородных нарушений, регистрируемых у больных с шизофренией, было основано на способности к редукции некоторых шизообсессий при терапии кломипрамином, эталонным препаратом для терапии ОФР [37]. Дальнейшее изучение этих форм показало, что их обособленность от автономного ОКР подтверждается как рядом клинических характеристик, так и значительно худшим ответом на классическую антиобсессивную терапию. Тем не менее, назначение серотонинергических антидепрессантов больным с шизообсессиями в ряде случаев действительно приводит к «расщеплению» синдромокомплекса: психотическая симптоматика остаётся интактной, либо может обостряться, в то время как обсессивные расстройства в той или иной степени

редуцируются. Также описан и обратный эффект: редукция психотических расстройств при сохранении или усилении обсессивных после отмены антидепрессантов [25].

Иное понимание проблемы коморбидности ОФР с расстройствами шизофренического спектра учитывает особенности клинической картины и динамики симптомов непсихотического уровня. Таким образом, делается акцент на клинике автономных обсессий, развивающихся при отсутствии элементов борьбы и преодолевающего поведения и сопровождающихся формированием выраженного ограничения активности, социальной отгороженности и массивного избегания. В качестве дополнительной особенности указывается изменение личности пациентов с появлением парадоксального поведения, подозрительности, конфликтности. Своеобразие невротической симптоматики проявляется в преобладании стойких, зачастую стереотипизированных фобий и навязчивостей (например, навязчивого счёта), последовательно усложняющихся за счёт формирования обширной системы замысловатых ритуалов, глубоко встраиваемых в общие поведенческие схемы. Такое представление о шизообсессиях предполагает наличие самостоятельных расстройств шизофренического круга с собственным «невротическим манифестом». Клиническая картина на всём протяжении заболевания ограничивается внепсихотическими рамками, а конвергентные соотношения этих расстройств (шизотипные обсессии по М.Розенблюм [27]) с шизофренией проявляются лишь в отношении непрерывного течения с постепенным формированием личностных изменений, сходных с процессуально негативными, но при этом тесно переплетённых с продуктивной ОФР-симптоматикой [37].

Говоря о клинических особенностях шизообсессий, М.Розенблюм отмечает, что, хотя в целом ОФР и континуум «шизофрения–шизотипия» представляют собой существенно различающиеся в феноменологическом плане категории, многие группы симптомов могут быть объединены по принципу гомологического подобия, что, возможно, приоткрывает реальные механизмы взаимодействия рассматриваемых нарушений [29].

Предложено различать следующие варианты ОФР, коморбидных с расстройствами шизофренического спектра и соответствующими личностными расстройствами: а) шизофрения, коморбидная с ОФР, б) ОФР с нарушением критического осмысления, в) ОФР, коморбидное с личностной патологией, г) шизофрения с отдельными ОФ-симптомами и д) шизофрения, коморбидная с клинически самостоятельным ОФР. Ряд этих форм может быть расположен на линии континуума «ОФР – шизофрения» с последовательным изменением ведущей симптоматики и её способности к ответу на специфическую антиобсессивную терапию [27, 29, 31].

Резистентные формы ОФР

Лечение различных форм ОФР связано с рядом существенных проблем. Помимо высокого уровня лекарственной резистентности в целом, стоит отметить неполноту лекарственных ремиссий, с сохраняющимися остаточными симптомами. Также, действенные дозы антидепрессантов оказываются достаточно высокими (до 300 мг клонидина в сутки, до 200 мг сертралина в сутки), а время, необходимое для становления терапевтического эффекта, является весьма продолжительным (до 8–12 нед.) в сравнении с депрессивными расстройствами [15, 20, 22, 35].

Хотя проблеме терапии резистентных ОФР уделено большое количество публикаций, существующие данные об эффективности отдельных препаратов разных классов при их лечении достаточно невелики и не позволяют сформулировать чёткие рекомендации по применению. Сказанное в особой мере касается алгоритмов комбинированной терапии. Небольшое количество данных о лечении таких состояний может являться следствием не только «поглощения» диагнозов, заложенного в основу современных иерархически построенных диагностических систем, но также и стремлением клиницистов избежать полифармакотерапии, при предположении, что, например, антипсихотическая терапия не должна иметь точкой приложения менее клинически значимые расстройства [7, 8].

При решении задачи оптимизации лечения резистентных ОФР основным вопросом является: достаточно ли оправданным может оказаться комбинирование антидепрессантов с антипсихотическими препаратами с точки зрения улучшения терапевтического эффекта и сокращения сроков его становления? Теоретические предпосылки и данные клинических исследований приводят достаточно убедительную базу для положительного ответа [9].

Первоначально в качестве дополнительных препаратов при лекарственной резистентности предлагалось использовать такие высокопотентные блокаторы D₂-рецепторов, как галоперидол. Дополнительный аргумент в пользу их выбора состоит в том, что дисрегуляция взаимного действия дофаминергической и серотонинергической систем также играет существенную роль в патогенезе обсессий [22].

Появление новых антипсихотических препаратов, обладающих комбинированным дофамин-серотонинергическим действием и не вызывающих побочной экстрапирамидной симптоматики, обратило внимание клиницистов на эти их преимущества. Данные исследований свидетельствуют о том, что дополнительное назначение антипсихотических препаратов с преимущественным дофаминергическим действием (арипипразол от 5 мг в сутки, рисперидон в диапазоне 0,5–2,0 мг в сутки) улучшает лекарственный ответ у пациентов с резистентными ОФР. Особенностью назначения атипичных антипсихотиков в составе комбинированной терапии с серотони-

нергическими антидепрессантами при лечении ОФР является использование минимальных терапевтических доз [10, 11, 23, 32].

В то же время вопрос о назначении атипичных препаратов с преобладающим серотонинергическим действием (клозапин, оланзапин, кветиапин) для лечения ОФ-симптомов вне зависимости от их нозологической оценки до настоящего момента оценивается как спорный. Многие исследователи, соглашаясь в отношении возможности их использования, отмечают, что существует ряд теоретических предположений, позволяющий оценить их применимость как ограниченную. Основной довод состоит в том, что антагонистическая активность в отношении серотониновых рецепторов предположительно должна не только не привести к улучшению, но и напротив, вызвать усиление выраженности ОФ-нарушений [4, 5, 14, 24].

Известные общие терапевтические алгоритмы могут быть разделены на две основные группы: монотерапия антипсихотическими препаратами и сочетанное назначение антипсихотических средств и серотонинергических антидепрессантов. Антидепрессивную монотерапию шизообсессий и обсессий, коморбидных с личностными расстройствами, не рекомендует практически никто из авторов из-за способности антидепрессивных средств провоцировать ухудшение психотической симптоматики, а также приводить к росту агрессивности и импульсивных поведенческих реакций [21, 28].

Более детальные терапевтические рекомендации могут использовать в качестве ключевого параметра первичный или сопутствующий характер ОФ-симптоматики:

а) к первоначальной основной терапии серотонинергическими антидепрессантами, назначенными по поводу первичных ОФР, при выраженной резистентности, появлении отдельных (суб)психотических признаков или при наличии коморбидной личностной патологии присоединяется рисперидон в дозе 1–2 мг в сутки; это назначение проводится по принципу сопутствующей терапии, то есть, гибко меняется в зависимости от особенностей текущего состояния и не является обязательной частью поддерживающего или профилактического этапов;

б) при выявлении ОФ-симптомов в структуре шизофренического состояния к базовой терапии препаратами антипсихотического действия добавляются серотонинергические антидепрессанты, дозировка и длительность применения которых определяются выраженностью и динамикой коморбидной ОФ-симптоматики [29].

Исследования эффективности комбинированной терапии показали, что подобные терапевтические схемы могут быть достаточно эффективными. Использование антипсихотических препаратов в дополнение к флувоксамину (до 200 мг в сутки) или кломипрамину (50–300 мг в сутки) позволяло

достичь быстрой редукции идеообсессий в виде навязчивых сомнений и уменьшить активность ритуального поведения. Эта положительная динамика также коррелировала с улучшением отдельных показателей негативной симптоматики и профиля реагирования [26, 30].

Существующие на текущий момент рекомендации по назначению атипичных антипсихотических препаратов сформулированы следующим образом [28]:

1. Атипичные антипсихотические препараты являются средствами первого выбора для терапии шизообсессивного и шизопанического расстройств. При этом эффективность ряда этих средств требует уточнения.

2. При комбинированной терапии к антипсихотическим препаратам присоединяются селективные серотонинергические антидепрессанты. Их назначение должно учитывать необходимость стабильного состояния в отношении продуктивной психотической симптоматики. Аналогичным образом, следует проявлять осторожность при назначении антидепрессантов пациентам с расстройствами импульсного контроля и агрессивным поведением в анамнезе.

Достаточно часто упоминается способность препаратов антипсихотического действия при монотерапии провоцировать усиление ОК-симптоматики. Тем не менее, в большинстве работ, посвящённых тактике терапии, данные об этом до настоящего времени базируются на отдельных наблюдениях [3, 5, 14, 17, 30]. Вероятность этого осложнения предположительно повышается при назначении низкопотентных традиционных нейролептиков, а также таких препаратов как клозапин и оланзапин. Для потентных блокаторов D2-рецепторов (галоперидол, рисперидон), возможно, существует «окно риска» при переходе из диапазона низких доз к высоким. Оба варианта тактики: отмена препарата, равно как и дальнейшее повышение его дозировки (для рисперидона до 3–4 мг в сутки) приводят к редукции ОК-симптомов, обострившихся на меньших дозировках [18].

Как видно из представленных данных, многие вопросы коморбидности ОФР с расстройствами шизофренического спектра требуют дальнейшего уточнения. В особенности это касается мало освещённой проблемы терапии этих состояний. Для уточнения алгоритма терапии осложнённых и резистентных ОФР с определением эффективных доз и сроков терапии, нами было предпринято пилотное исследование эффективности дополнительной терапии рисперидоном, с учётом анализа влияния препарата на резистентные обсессивно-фобические нарушения, характеризующиеся недостаточным лекарственным ответом на монотерапию антидепрессантами, не приводящую к стойкому улучшению состояния. **Целью** исследования было изучение эффективности рисперидона при обсессивно-фобических расстройствах в рамках шизофрении с определением эффективных доз и времени становления терапевтического ответа и анализом побочных реакций и осложнений.

Исследование эффективности комбинированной терапии затяжных обсессивно-фобических расстройств с использованием атипичного антипсихотического препарата «Рisperидон Органика»¹

Нами было предпринято открытое неконтролируемое исследование эффективности препарата «Рisperидон Органика» при комбинированной терапии затяжных ОФР с коморбидной патологией личностного круга или с непрогредиентной шизофренией (шизотипическое расстройство по МКБ-10). Выборка была сформирована из числа больных, госпитализированных в отделения санаторного профиля, и амбулаторных пациентов. Работа была проведена в отделе терапии психических и поведенческих расстройств (руководитель – профессор А.С.Аведисова) Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского на клинической базе ГПКБ №12 г.Москвы. **Целью** исследования было изучение эффективности рisperидона при обсессивно-фобических расстройствах в рамках шизофрении с определением эффективных доз и времени становления терапевтического ответа и анализом побочных реакций и осложнений.

Было включено 30 пациентов старше 18 лет, состояние которых определялось явлениями резистентных к по меньшей мере одному курсу монотерапии антидепрессантами, затяжных, длительностью более 6 мес. ОФР с коморбидной патологией личностного круга или с непрогредиентной шизофренией (шизотипическое расстройство по МКБ-10). Выборка сформирована из числа амбулаторных пациентов.

Критерии исключения: коморбидность изучаемых расстройств с расстройствами галлюцинаторно-бредового регистра, хроническим алкоголизмом, наркоманиями; сопутствующие органические заболевания ЦНС и тяжёлая соматическая патология; наличие в анамнезе тяжёлых аллергических реакций. Также исключались больные, уже проходившие ранее лечение рisperидоном по поводу данного состояния.

Проводимая терапия рisperидоном играла роль дополнительной, подразумевая его назначение в фиксированной дозе 2 мг в сутки в дополнение к уже проводимому лечению антидепрессантами. Длительность курса терапии рisperидоном составила 12 недель.

В соответствии с изложенными правилами нами было пролечено 18 женщин и 12 мужчин, в состоянии которых выявлялись симптомы генерализованного тревожного расстройства или социально-тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного и панического расстройства в соответствии с критериями МКБ-10.

Для оценки результатов использовалась шкала общего клинического впечатления (ОКВ/CGI). Критерием эффективности было достижение показателя «улучшение» или «выраженное улучшение» по шкале ОКВ. Все нежелательные явления, возникшие

в ходе лечения, заносились в форму учёта побочных реакций. Оценка состояния и нежелательных явлений проводилась до начала приёма рisperидона и на 7, 14, 28, 42, 56 и 84 дни. Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием программы GraphPad Prism 5.0. Для оценки динамики показателей шкал применялась процедура дисперсионного анализа с использованием непараметрического теста Friedman. Определение различий между группами данных осуществлялось с помощью непараметрического U-критерия Mann-Whitney.

Демографические и клинические характеристики выборки представлены в табл. 1.

На момент включения в исследование все пациенты проходили лечение по поводу ТФР/ОКР в виде антидепрессивной терапии препаратами группы СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин и циталопрам), что, однако, не привело к формированию ремиссии и значимому улучшению.

Обсессивно-фобические нарушения протекали в затяжном виде или хронически; длительность заболевания находилась в диапазоне 1–11 лет (ср. значение $4,1 \pm 2,1$ года). Выраженность тревоги варьировала в достаточно широких пределах; у всех пациентов отмечен высокий уровень социальной дезадаптации. Показатели тяжести состояния шкалы ОКВ в выборке варьировали от значений «легко выраженная болезнь» до «тяжёлая болезнь» (среднее значение соответствовало значению «болезнь средней тяжести»).

Изменение средних значений показателей «тяжесть состояния» и «улучшение» шкалы ОКВ (ОКВ-Т и ОКВ-У соответственно) в ходе лечения показано на рис. 1–2 и в табл. 2. Оба показателя на протяжении всего исследования демонстрируют заметную динамику в виде улучшения; отличия достигают уровня статистической значимости уже с 14-го и 28-го дней терапии соответственно.

Клинически улучшение проявлялось в заметном снижении уровня тревоги уже в первые две-три недели

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики выборки на момент начала исследования

Показатель	n=30
Возраст (годы): ср. знач. (станд. отклонение): мин. – макс.	28,97 (5,4): 22–41
Женщин: абс. знач. (%)	17 (56,7)
Мужчин: абс. знач. (%)	13 (43,3)
Длительность заболевания (годы): ср. знач. (станд. отклонение): мин. – макс.	4,1 (2,1): 1–11
Ведущий ОФ-синдром, абс. знач. (%): обсессивно-компульсивный пароксизмальная тревога/агорафобия генерализованная тревога социальная тревога	5 (16,7) 15 (50) 7 (23,3) 3 (10)
Исходный показатель шкалы ОКВ: ср. знач. (станд. отклонение): мин. – макс.	4,37 (0,8): 3–6

¹Препарат «Рisperидон Органика» для проведения настоящей работы предоставлен отечественным производителем, АО «Органика».

Динамика показателей разделов «тяжесть состояния» (ОКВ-Т) и «улучшение» (ОКВ-У) шкалы общего клинического впечатления при назначении рисперидона в составе комбинированной терапии

Шкала	День терапии						
	Д0	Д7	Д14	Д28	Д42	Д56	Д84
ОКВ-Т	4,37±0,8	3,97±0,5	3,43±0,8	2,97±0,7	2,43±0,6	2,27±0,6	2,07±0,6
ОКВ-У	–	3,90±0,4	3,30±0,6	2,80±0,7	2,47±0,7	2,17±0,6	2,03±0,7

терапии. Необходимо отметить, что у многих пациентов, включая принимавших до включения в настоящее исследование бензодиазепиновые транквилизаторы, не было отмечено усиления тревоги в результате их замены на исследуемый препарат. Клинически заметное повышение уровня тревоги, которое было отмечено только в трёх случаях, сохранялось в течение первых дней терапии и редуцировалось к 7 дню. Таким образом, можно оценить анксиолитическое действие рисперидона как достаточное для адекватной терапии ведущих тревожно-фобических нарушений без использования анксиолитиков.

Динамика вторичных аффективных расстройств показала, с одной стороны, достаточно заметную тенденцию к их обратному развитию при комбини-

рованной терапии, с другой — темп их редукции заметно отставал от такового для основных нарушений. Предположительным механизмом этого эффекта может быть основное антипсихотическое действие препарата, редуцирующее аффективную напряжённость, что, вкупе с противотревожным действием, приводило к «расщеплению» единого тревожно-аффективного состояния и позволяло добиться заметной редукции явлений вторичной депрессии в целом.

У 73,3% из завершивших участие в исследовании больных ответ на терапию был оценён как положительный (показатель «заметное улучшение» в разделе «улучшение состояния» по шкале ОКВ), у 13,3% — как незначительный (показатель «незначительное улучшение» там же); ещё у 13,3% положительной

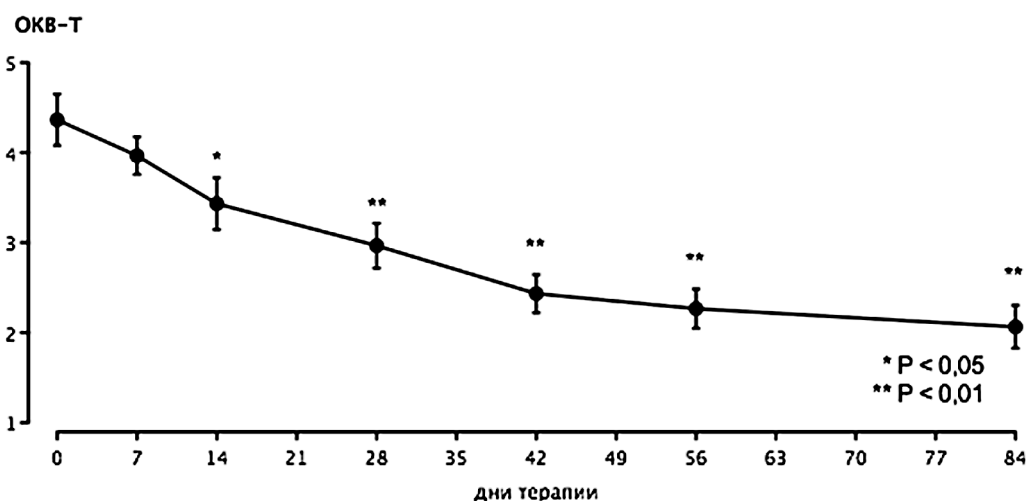


Рис. 1. Среднее значение показателя раздела «тяжесть состояния» шкалы ОКВ при лечении рисперидоном
Примечания: здесь и далее на графиках указаны границы 95% доверительного интервала.

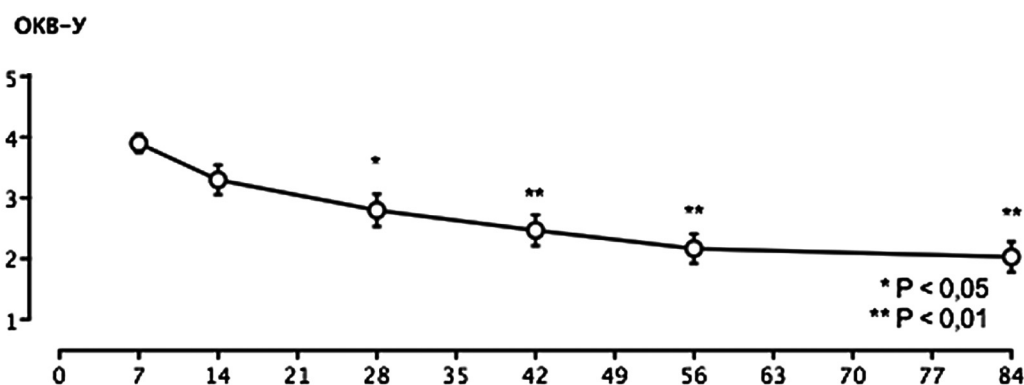


Рис. 2. Среднее значение показателя раздела «улучшение» шкалы ОКВ при лечении рисперидоном

динамики не зарегистрировано. Оценка корреляций с различными исходными показателями не показала зависимости итоговых показателей от большинства таких значений, как начальные показатели шкалы ОКВ, основной диагноз или возраст и пол пациентов. При этом было установлено, что в группе нон-респондеров и частичных респондеров симптоматика носила непрерывный характер с упорным многолетним течением (паническое расстройство и агорафобия, ОКР с преобладанием ритуального поведения, социальная фобия). В противоположность этому, в группе респондеров чаще встречались расстройства с тенденцией к фазному течению (генерализованная тревога, паническое расстройство без агорафобии, аффективно «заряженные» идеообсессии тревожного содержания с незначительной импульсивной проработкой в виде ипохондрических фобий и обсессий контрастного содержания). Таким образом, можно предположить, что именно преобладание в состоянии аффективно заряженной тревоги различной степени выраженности является прогностически благоприятным фактором, определяющим возможность раннего прогноза в отношении успешного ответа на комбинированную терапию.

Субъективная оценка состояния самими пациентами заметным образом отставала от объективных показателей по данным лечащего врача, что, с нашей точки зрения, позволяет предположить вероятность обратного ухудшения состояния при отмене терапии. С учётом этого, нами может быть высказана рекомендация не прекращать приём терапии сразу по достижении начального улучшения, а продолжить его на том же минимальном терапевтическом уровне (1–2 мг в сутки в зависимости от состояния) до появления уверенности в наличии ремиссии.

Нежелательные эффекты при терапии рisperидоном

Выраженность отмечавшихся нежелательных явлений, зарегистрированных при назначении рisperидона в большинстве случаев была клинически незначимой. Как уже говорилось выше, усиление тревоги, отмеченное у трёх больных, самостоятельно редуцировалось к концу первой недели лечения. Все трое пациентов до момента включения принимали бензодиазепиновые транквилизаторы, что позволяет

предположить у них затяжной вариант «лекарственного рикошета», связанного с их отменой.

Остальные нежелательные эффекты: транзиторная акатизия (2 наблюдения); сонливость и слабость в течение дня (3 наблюдения); сухость во рту (4 наблюдения); головная боль в первые 3–5 дней терапии (2 наблюдения). Также двое мужчин отмечали наличие стойких нарушений сексуальной сферы на всём протяжении курса терапии.

Важным аспектом безопасности препарата, которому традиционно уделяется много внимания при назначении антипсихотической терапии, является вопрос о прибавке веса, что, свидетельствует о склонности к развитию метаболических нарушений. Указывается, что для рisperидона этот эффект в целом сравним с большинством других атипичных препаратов антипсихотического действия, за исключением клозапина и оланзапина (у которых он значительно выше) и редко превышает уровень 2–3 кг даже в случае длительной терапии [1].

Показатели изменения веса пациентов при терапии рisperидоном, полученные нами при проведении настоящего исследования, подтверждают эти данные. Прибавка веса была зарегистрирована у 8 пациентов. Её степень, однако, не достигала значений, потребовавших отмены терапии: среднее увеличение веса за весь период исследования составило $0,8 \pm 0,48$ кг, что позволяет расценить выраженность этого эффекта как незначительную.

Заключение

Затяжные резистентные к терапии варианты обсессивно-фобических расстройств являются предметом пристального клинического внимания в связи с большим количеством вопросов относительно их диагностики, нозологической квалификации, закономерностей их течения и терапии. Дальнейшее изучение этих расстройств позволит оптимизировать подход к их лечению. Предпринятое нами исследование показало, что рisperидон в составе комбинированной терапии – эффективный препарат для лечения большинства резистентных тревожно-обсессивных расстройств, назначение которого в дозе до 2 мг в сутки позволяет добиться быстрого и равномерного воздействия на тревожную и обсессивную симптоматику, приводя к становлению ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Шизофрения и биполярное расстройство // Вопросы клиники и терапии. М.: «Перо», 2013.
2. Захарова К.В., Ястребов Д.В. Роль антипсихотических препаратов в лечении обсессивно-компульсивного расстройства. Перспективы использования рisperидона // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 3. С. 70–77.
3. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I. M. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // J. Clin. Psychopharmacol. 2002. Vol. 22. P. 461–467.
4. Baker R. W., Bermanzohn P. C., Wirsching D. A. et al. Obsessions, compulsions clozapine and risperidone // CNS Spectrums. 1997. Vol. 2, N 3. P. 26–36.
5. Baker R. W., Chengappa K. N. R., Baird J. W. et al. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine // J. Clin. Psychiatry. 1992. Vol. 53. P. 439–441.
6. Berman I., Kalinowski A., Berman S. M. et al. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia // Compr. Psychiatry. 1995. Vol. 36. P. 6–10.
7. Bermanzohn P. C., Porto L., Siris S. G. et al. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of cooccurring syndromes // Schizophr. Bull. 2000. Vol. 26. P. 519–527.
8. Bermanzohn P. C., Porto L., Siris S. G. et al. Hierarchy, Reductionism, and «Comorbidity» in the Diagnosis of Schizophrenia // Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment. Washington DC:

- American Psychiatric Press, 2001. P. 1–30.
9. Blier P. Atypical antipsychotics for mood and anxiety disorders: Safe and effective adjuncts? // *Rev. Psychiatr. Neurosci.* 2005. Vol. 30, N 4. P. 232–233.
 10. Bloch M.H., Landeros-Weisenberger A., Kelmendi B. et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 622–632.
 11. Hollander E., Rossi N.B., Sood E. et al. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003. N 6. P. 397–401.
 12. Hwang M.Y., Opler L.A. Schizophrenia with obsessive-compulsive features: assessment and treatment // *Psychiatric Ann.* 1994. Vol. 24. P. 468–472.
 13. Fitzgerald K.D., Stewart C.M., Tawile V., Rosenberg D.R. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 9, N 2. P. 115–123.
 14. Ghaemi S.N., Zarate C.A., Popli A.P. et al. Is there relationship between clozapine and obsessive compulsive disorder? A retrospective chart review // *Compr Psychiatry*. 1995. Vol. 36. P. 267–270.
 15. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A., Delgado P.L., Heninger G.R., Charney D.S. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1989. Vol. 46, N 1. P. 36–44.
 16. Insel T.R., Akiskal H.S. OCD with psychotic features: a phenomenologic analysis // *Am. J. Psychiatry*. 1986. Vol. 143. P. 1527–1533.
 17. Khullar A., Chue P., Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS // *J. Psychiatry Neurosci.* 2001. Vol. 26. P. 55–59.
 18. Mahendran R. Obsessive-compulsive symptoms with risperidone // *J. Clin. Psychiatry*. 1999. Vol. 60. P. 261–263.
 19. Marazziti D., Catena M., Pallanti S. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry Ann.* 2006. Vol. 36. P. 454–462.
 20. Marazziti D., Mungai F., Vivarelli L. et al. Critical issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder // *Clin. Neuropsychiatry*. 2004. N 1. P. 59–64.
 21. Margetis B. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder // *Psychopharmacol. Bull.* 2008. Vol. 41. P. 9–11.
 22. McDougle C.J., Goodman W.K., Lechman J. F. et al. The psychopharmacology of obsessive-compulsive disorder: implications for treatment and pathogenesis // *Psychiatry Clin. North. Am.* 1993. Vol. 16. P. 749–766.
 23. McDougle C.J., Epperson C.N., Pelton G.H., Wasyluk S., Price L. H. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57. P. 794–801.
 24. Morrison D., Clark D., Goldfarb E. et al. Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 855.
 25. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients // *Clin. Neuropharmacol.* 1996. Vol. 19. P. 305–313.
 26. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 1993.
 27. Poyurovsky M., Koran L.M. Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications // *J. Psychiatr. Res.* 2005. Vol. 39. P. 399–408.
 28. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: clinical characterization and treatment // *Clinical obsessive-compulsive disorders in adults and children* / R.Hudak, D.D.Dougherty (Eds.). Cambridge Univ. Press, 2011. P. 71–91.
 29. Poyurovsky M. Schizo-obsessive disorder. NY: Cambridge university press, 2013. 236 p.
 30. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 20. P. 410–416.
 31. Rodriguez C.I., Corcoran C., Simpson H.B. Diagnosis and treatment of a patient with both psychotic and obsessive-compulsive symptoms // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167. P. 754–761.
 32. Saxena S., Wang D., Bystritsky A., Baxter L. R. Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 1996. Vol. 57, N 7. P. 303–306.
 33. Samuels J., Nestadt G., Wolyniec P. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 1993. N 9. P. 139.
 34. Stein D.J., Bouwer C., Hawkrige S., Emsley R.A. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders // *J. Clin. Psychiatry*. 1997. Vol. 58, N 3. P. 119–122.
 35. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – First revision // *World J. Biol. Psychiatry*. 2008. N 9. P. 248–312.
 36. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry*. 1993. Vol. 54. P. 385–388.
 37. Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype – the schizoobsessive subtype? // *CNS Spectrums*. 1997. Vol. 2, N 3.
 38. Zohar J. Atypical antipsychotics in treating anxiety disorders – focus on OCD (доклад на конференции). 4th International forum on mood and anxiety disorders. Monte-Carlo, 2003.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗАТЯЖНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫХ ОБСЕССИВНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РИСПЕРИДОНА ОРГАНИКА

Д.В. Ястребов

Тревожная и обсессивная симптоматика – часто встречающиеся нарушения, отмечаемые в структуре различных психопатологических состояний. Их характерной особенностью является склонность к затяжному течению с присоединением дополнительных симптомов невротического или психотического круга, а также поведенческих нарушений. Использование стандартной терапии препаратами серотонинергического действия может быть недостаточно эффективным из-за высоких показателей лекарственной резистентности. Одним из вариантов оптимизации лечения является назначение комбинации СИОЗС с такими современными антипсихотическими препаратами, как рисперидон. В настоящем

исследовании 30 пациентов с резистентными обсессивно-фобическими расстройствами пролечены препаратом Рисперидон Органика в дозе 2 мг в сутки в сочетании с препаратами СИОЗС. Значимое улучшение было достигнуто у 73% пациентов в течение 2–4 недель терапии. Использование комбинации препаратов отличалась оптимальной переносимостью. Применённый подход позволяет улучшить количественные показатели лекарственного ответа при лечении резистентных обсессивно-фобических расстройств наряду с сокращением сроков его становления.

Ключевые слова: обсессивно-фобические расстройства, затяжные резистентные состояния, рисперидон, комбинированная терапия.

COMBINED THERAPY OF LONG-TERM RESISTANT TO TREATMENT OBSESSIVE-PHOBIC DISORDERS USING RISPERIDON ORGANICA

D.V. Yastrebov

Obsessions and anxiety are common symptoms that occur in many psychopathological conditions. They tend to have continuous course and are frequently accompanied by other neurotic or psychotic symptoms and behaviour problems. Standard serotonergic medications may fail because of patients' therapeutic resistance. In such cases, augmentation with modern antipsychotics like risperidone seems to be a promising approach to achieve response. In this investigation, 30 patients with treatment-resistant obsessive-phobic symptoms were treated with

a combination of risperidone organica (2 mg/day) and a SSRI medication. As a result, 73% of participants showed a significant improvement during 2–4 weeks of treatment. The used combination of medications was well-tolerated. The author concludes that this approach can improve the response rate in treatment of therapeutically resistant obsessive-phobic disorders and accelerate the recovery.

Key words: obsessive-phobic disorders, long-term resistance, risperidone, combined pharmacotherapy

Ястребов Денис Васильевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: info@serbsky.ru

ИНДУЦИРОВАННАЯ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИБАВКА В ВЕСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ: МЕТА-АНАЛИЗ¹

Ц. Тек, С. Куцукгонцу, С. Гулоксуз, С.В. Вудс, В.Х. Срихари, А. Аннамалай

США

Во введении авторы отмечают, что лица, страдающие шизофренией и расстройствами шизофренического спектра умирают в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [8, 55]. Причем это обстоятельство объясняется не только суицидами пациентов, но и выявляемым у них высоким уровнем заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [24]. Отмечается, что главными факторами риска развития болезней ССС у этого контингента является курение и ожирение, приводящее ко многим соматическим расстройствам, включая диабет. В предшествующих работах авторы показали, что риск развития заболеваний ССС практически удваивается в первый год после развития психотического состояния [49]. В этот период весьма редко проводятся меры профилактики соматических заболеваний, хотя ранее было продемонстрировано, что влияние повышенного веса на кардиоваскулярную патологию у больных шизофренией почти в 2 раза выше в сравнении с общей популяцией [43]. Несомненен вклад в появление у больных избыточного веса малоподвижного образа жизни и особенностей питания, однако значительную роль играет и применение антипсихотиков [5, 30, 36].

Авторы подчеркивают, что предотвращение быстрого набора веса должно быть обязательным компонентом программы раннего вмешательства при психозах. В работе D.B. Alison и соавт. [2] было показано, что прибавка веса чаще развивается при использовании антипсихотиков второго поколения по сравнению с традиционными нейролептиками². Последующие исследования, однако, не подтвердили данного вывода: прибавка веса отмечается и при использовании антипсихотиков первого поколения [28, 38]. Единственный мета-анализ, специально посвященный индуцированной лечением (без дифференциации влияния отдельных препаратов) прибавке веса пациентов с первым психотическим эпи-

зодом, выявил рост массы тела больных в среднем на 4,85 кг при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 1,97 [53]. При этом указывалось, что вес увеличился и без использования антипсихотиков.

Авторы реферируемой статьи осуществили мета-анализ публикаций, посвященных прибавке веса у больных с первым психотическим эпизодом, появившихся в печати в период с 1950 года по август 2014 года. В исследование включались работы, касающиеся больных старше 15 лет (чтобы уменьшить влияние естественной прибавки массы тела в процессе роста организма), которые ранее не получали антипсихотическую терапию или ее длительность не превышала 16 недель и наблюдавшихся во внебольничных условиях (с целью исключить влияния фактора питания в больнице). Работа проводилась в соответствии с рекомендациями руководства по написанию обзоров и мета-анализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) [33].

Авторы указывают на отсутствие плацебо-контролируемых исследований антипсихотиков у больных с первым психотическим эпизодом, в связи с чем выборка «продромальных пациентов», получавших плацебо в рамках двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [31, 57], использовалась как контрольная. В этих случаях при длительности назначения плацебо до 12 недель, средняя прибавка в весе составляла $0,31 \pm 1,99$ кг, ИМТ изменился на $-0,1 \pm 0,72$, число лиц, у которых увеличение веса было клинически значимым ($>7\%$) – 3,4%. Для участников с длительностью приема плацебо 13–52 недели: $1,95 \pm 7,03$ кг; $0,5 \pm 2,34$ и 26,3% соответственно.

Авторы провели также отдельный анализ «западных» (США, Великобритания, Испания) и «азиатских» исследований (Япония, Китай, Корея, Сингапур).

Первоначально по теме мета-анализа было выявлено 3 059 статей (поиск в базах данных PubMed, PsycINFO и Web of Science), число которых после скрининга абстрактов сократилось до 760. Анализ полнотекстовых публикаций этих работ позволил 732 из них отклонить (в 451 работе не были отдельно выделены пациенты с первым психотическим эпизодом, в 220 – не указывались данные по динамике веса больных, в 9 – не отмечалось предшествующее лечение антипсихотиками, в 30 – терапия осуществлялась в стационарных условиях и в 22 – были пред-

¹ Расширенный реферат статьи Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S.W., Srihari V. H., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications // Early Intervention in Psychiatry. 2015. Article first published online: DOI: 10.1111/eip.12251

² Следует отметить, что, результаты этого исследования продемонстрировали также весьма заметные различия и среди атипичных антипсихотиков: при применении клозапина вес увеличивался в среднем на 4,45 кг, оланзапина – на 4,15 кг, сертиндола – на 2,92 кг, рисперидона – на 2,10 кг и zipрасидона – на 0,04 кг (ред.).

ставлены уже учтенные данные, полученные из других публикаций). Таким образом, было отобрано 28 работ, в которых описывалось 52 терапевтических подхода. Общее количество пациентов составило 4 139 человек (2 594 муж. и 1 545 жен.). Пять исследований были двойными слепыми [15, 27, 37, 47, 62], 1 – одностороннее слепое [22], и 22 – открытые [13, 14, 18, 19, 20, 25, 32, 35, 38, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 59, 61]. Двенадцать исследований (42,8%) были спонсированы фармацевтическими компаниями, шесть (21,4%) – получили финансовую поддержку институциональными или правительственными агентствами и 3 (10,7%) – совместно фармацевтическими компаниями и институциональными агентствами. Шесть исследований проводились независимо.

Анализ результатов краткосрочной терапии (не более 12 недель) базировался на изучении 21 исследования. Различие с плацебо в отношении прибавки веса для всего терапевтического пула составило 3,22 кг (доверительный интервал (ДИ) = 1,65–4,80; $p < 0,001$). Единственным препаратом, при применении которого изменение веса пациентов не отличалось от плацебо, был зипрасидон.

Значимых различий между результатами, приводимыми в публикациях, поддерживаемыми фармацевтическими компаниями и финансируемыми из других источников выявлено не было. Средний уровень прибавки веса был выше ($P = 0,002$) в «западных» исследованиях (4,17 кг; ДИ = 3,38 – 4,96) по сравнению с «азиатскими» (1,36 кг; ДИ = – 0,25–2,99). Мета-регрессионный анализ показал, что большая длительность назначения оказывает влияние на прибавку веса.

Средний уровень увеличения ИМТ (анализировался в 11 исследованиях краткосрочной терапии) при назначении антипсихотиков по сравнению с плацебо составлял 1,46 (ДИ = 0,90–2,03; $P < 0,001$). Не было выявлено различий между полученными результатами динамики ИМТ в различных регионах («западном» или «азиатском»), а также в зависимости от источника финансовой поддержки. Кроме того, не была выявлена связь между изменениями ИМТ и его исходным уровнем.

При длительности антипсихотической терапии более 12 недель (13 исследований, из которых только 3 продолжались менее 1 года) отличие увеличения массы тела от плацебо составляло в среднем 5,30 кг (ДИ = 2,87–7,74; $P < 0,001$). Набольшая прибавка веса отмечалась при использовании оланзапина – 9,34 кг (ДИ = 5,55–13,12; $P < 0,001$) и клозапина – 7,19 кг (ДИ = 0,28–14,09; $P = 0,041$). Единственным препаратом, при котором отмечалась потеря веса, был перфеназин (–0,41 кг; ДИ = –9,84 – 9,02).

В более длительных исследованиях прибавка веса пациентов была выше. Влияние региона исследования, источника его финансирования и исходного веса обследуемых на его изменение не было статистически значимым.

Среднее значение ИМТ было выше на 1,86 (ДИ = 0,89–2,83; $P < 0,001$) в группе пациентов, длительно принимавших антипсихотики, по сравнению с получавшими плацебо (8 исследований). Наибольшие различия обнаруживались в группе оланзапина – 2,71 (ДИ = 2,87–7,74; $P < 0,001$), кветиапина – 2,20 (ДИ = 0,37–4,02; $P < 0,001$) и рисперидона – 1,85 (ДИ = 0,88–2,83; $P < 0,001$). Отмечалась тенденция к увеличению ИМТ у пациентов, получавших галоперидол – 1,90 (ДИ = –0,31–4,08; $P = 0,09$).

Значимых различий исследуемых показателей в зависимости от региона исследования, источника финансовой поддержки и исходного уровня ИМТ выявлено не было.

Авторами дополнительно был проведен анализ публикаций, в которых сообщалось о пациентах, прибавка веса которых превышала 7% от исходного уровня. Подобные результаты были приведены в 3 краткосрочных [15, 59, 61] и 4 долгосрочных исследованиях [13, 37, 38, 56]. Было показано значительное по сравнению с плацебо влияние антипсихотиков на подобное изменение веса ($P = 0,002$). Из всех включенных в анализ препаратов процент изменения веса, сходный с плацебо обнаруживался только у зипрасидона. Не было выявлено влияния на полученные результаты (увеличение веса свыше 7% от первоначального) источника финансирования исследования, длительности проведения терапии, а также исходного веса.

Подводя итоги, авторы отмечают, что применение большинства антипсихотиков способствует увеличению веса пациентов с первыми психотическими приступами. При этом прибавка веса связана с длительностью использования препаратов. Кроме того, антипсихотики в большей степени способствовали прибавке веса в «западной» популяции по сравнению с «азиатской».

В краткосрочных исследованиях прибавка веса у больных, получавших зипрасидон, аналогична таковой при применении плацебо. Указывается, что для подобного заключения в отношении долгосрочного лечения необходимо проведение дополнительных исследований. При этом авторы высказывают предположение о сохранении данного результата, поскольку длительное лечение зипрасидоном больных на более отдаленных этапах шизофрении не сопровождалось существенной прибавкой веса. Возможное фармакологическое объяснение этого феномена состоит в том, что препарат блокирует обратный захват норадреналина, что отличает его от других атипсихотиков [9].

Галоперидол у больных с первым психотическим эпизодом (в отличие от длительно текущей шизофрении) способствует прибавке веса как при непродолжительном, так и при длительном назначении. Аналогично этому, арипипразол, который, по данным предыдущих исследований, был нейтрален в отношении прибавки веса, по результатам реферируемого

мета-анализа, обнаружил свойство увеличивать вес у больных с первым психотическим эпизодом (в краткосрочных исследованиях). Однако наиболее существенной является прибавка веса, обнаруживаемая у пациентов, получающих оланзапин и клозапин.

В заключение авторы подчеркивают, что оценка риска повышения веса должна в обязательном порядке осуществляться при проведении фармакотерапии больным с впервые возникшими психотическими состояниями, в том числе, имея в виду профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams K.R., Gillies C.L., Lambert P.C. Meta-analysis of heterogeneously reported trials assessing change from baseline // *Stat. Med.* 2005. Vol. 24. P. 3823–3844.
2. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 1686–1696.
3. Álvarez-Jiménez M., González-Blanch C., Crespo-Facorro B. et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal // *CNS Drugs.* 2008. Vol. 22. P. 547–563.
4. Alvarez-Jimenez M., Gonzalez-Blanch C., Vazquez-Barquero J.L. et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67. P. 1253–1260.
5. Baganz C.N., Norris J.M. A study of malnutrition in chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1943. Vol. 99. P. 534–541.
6. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. P. 1–19.
7. Birchwood M., Todd P., Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis // *Br. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 172. P. 53–59.
8. Chwastiak L.A., Tek C. The unchanging mortality gap for people with schizophrenia // *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 590–592.
9. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G., Reeves K.R., Harrigan E.P., Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group // *Neuropsychopharmacology.* 1999. Vol. 20. P. 491–505.
10. Daumit G.L., Dickerson F.B., Wang N.Y. et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 1594–1602.
11. Deng C., Weston-Green K., Huang X.-F. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34. P. 1–4.
12. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ.* 1997. Vol. 315. P. 629–634.
13. Fleischhacker W.W., Siu C.O., Boden R., Pappadopulos E., Karayal O.N., Kahn R.S. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16. P. 987–995.
14. Gasquet I., Haro J.M., Novick D., Edgell E.T., Kennedy L., Lepine J.P. Pharmacological treatment and other predictors of treatment outcomes in previously untreated patients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 199–205.
15. Grootens K.P., van Veelen N.M., Peuskens J. et al. Ziprasidone vs. olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37. P. 352–361.
16. He M., Deng C., Huang X.F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain // *CNS Drugs.* 2013. Vol. 27. P. 423–434.
17. Higgins J.P.T., Green S. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
18. Hori H., Ueda N., Yoshimura R. et al. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study // *World. J. Biol. Psychiatry.* 2009. Vol. 10. P. 741–745.
19. Huq Z.U. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24. P. 220–224.
20. Ingole S., Belorkar N.R., Waradkar P., Shrivastava M. Comparison of effects of olanzapine and risperidone on body mass index and blood sugar level in schizophrenic patients // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 53. P. 47–54.
21. Jean-Baptiste M., Tek C., Liskov E. et al. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 96. P. 198–205.
22. Josiassen R.C., Shaughnessy R.A., Filymer D.M. et al. Early intervention with second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: results of an 8-week naturalistic study // *Early Interv. Psychiatry.* 2010. Vol. 4. P. 57–63.
23. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 393–403.
24. Lahti M., Tiihonen J., Wildgust H. et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 2275–2285.
25. Lee H.Y., Ham B.J., Kang R.H. et al. Trial of aripiprazole in the treatment of first-episode schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 64. P. 38–43.
26. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* 2013. Vol. 382. P. 951–962.
27. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs. chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28. P. 995–1003.
28. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
29. Liu J., Sun J., Shen X. et al. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine // *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2014. Vol. 26. P. 88–94.
30. Lovell K., Wearden A., Bradshaw T. et al. An exploratory randomized controlled study of a healthy living intervention in early intervention services for psychosis: the INTERvention to encourage ACTivity, improve diet, and reduce weight gain (INTERACT) study // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75. P. 498–505.
31. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 790–799.
32. McGorry P.D., Cocks J., Power P., Burnett P., Harrigan S., Lambert T. Very low-dose risperidone in first-episode psychosis: a safe and effective way to initiate treatment // *Schizophr. Res. Treatment.* 2011. P. 631–690.
33. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *BMJ.* 2009. Vol. 339. P. 25–35.
34. Ninomiya Y., Miyamoto S., Tenjin T. et al. Long-term efficacy and safety of blonanserin in patients with first-episode schizophrenia: a 1-year open-label trial // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014. Vol. 68. P. 841–849.
35. Ou J.J., Xu Y., Chen H.H. et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia // *Psychopharmacology.* 2013. Vol. 225. P. 627–635.
36. Padmavati R., McCreadie R.G., Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 121. P. 199–202.
37. Patel J.K., Buckley P.F., Woolson S. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 111. P. 9–16.
38. Perez-Iglesias R., Crespo-Facorro B., Martinez-Garcia O. et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 99. P. 13–22.
39. Perez-Iglesias R., Ortiz-Garcia de la Foz V., Martinez Garcia O. et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of

- psychosis // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 159. P. 90–94.
40. Pfizer I. Goeden Prescribing Information, 2014 [Updated 2014 January, 2014; cited 8 August 2014.] Available from URL: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=584>
 41. Rasmussen H., Ebdrup B.H., Oranje B., Pinborg L.H., Knudsen G.M., Glenthøj B. Neocortical serotonin_{2A} receptor binding predicts quetiapine associated weight gain in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. P. 1729–1736.
 42. Ratliff J.C., Barber J.A., Palmese L.B., Reutenauer E.L., Tek C. Association of prescription H1 antihistamine use with obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey // *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18. P. 2398–2400.
 43. Ratliff J.C., Palmese L.B., Reutenauer E.L., Srihari V.H., Tek C. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness // *Psychosomatics*. 2013. Vol. 54. P. 67–73.
 44. Ratliff J.C., Palmese L.B., Tonizzo K.M., Chwastiak L., Tek C. Contingency management for the treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled pilot study // *Obes. Facts*. 2012. Vol. 5. P. 919–927.
 45. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms // *Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 125. P. 169–179.
 46. Sanz-Fuentenebro J., Taboada D., Palomo T. et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: results after one year // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 149. P. 156–161.
 47. Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 947–953.
 48. Sengupta S.M., Klink R., Stip E., Baptista T., Malla A., Joober R. Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 80. P. 131–133.
 49. Srihari V.H., Phutane V.H., Ozkan B. et al. Cardiovascular mortality in schizophrenia: defining a critical period for prevention // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 146. P. 64–68.
 50. Strassnig M., Miewald J., Keshavan M., Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 93. P. 90–98.
 51. Stroup T.S., McEvoy J.P., Ring K.D. et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP) // *Am. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 168. P. 947–956.
 52. Takahashi H., Oshimo T., Ishigooka J. Efficacy and tolerability of aripiprazole in first-episode drug naïve patients with schizophrenia: an open-label trial // *Clin. Neuropharmacol.* 2009. Vol. 32. P. 149–150.
 53. Tarricone I., Ferrari Gozzi B., Serretti A., Grieco D., Berardi D. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40. P. 187–200.
 54. Tauscher-Wisniewski S., Kapur S., Tauscher J. et al. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 992–997.
 55. Tihihon J., Lonnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 620–627.
 56. Vinay H.R., Sundar G.S.K., Behere R.V. et al. Effect of risperidone on metabolic parameters in antipsychotic-naïve schizophrenia: a prospective one year follow-up study // *Asian J. Psychiatr.* 2011. N 4. P. 73–74.
 57. Woods S.W., Breier A., Zipursky R.B. et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 54. P. 453–464.
 58. Yap H.L., Mahendran R., Lim D. et al. Risperidone in the treatment of first episode psychosis // *Singapore Med. J.* 2001. Vol. 42. P. 170–173.
 59. Zalsman G., Carmon E., Martin A., Bensason D., Weizman A., Tyano S. Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia: an open-label study // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 13. P. 319–327.
 60. Zhang J.Y., Kowal D.M., Nawoschik S.P., Lou Z., Dunlop J. Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms // *Biochem. Pharmacol.* 2006. Vol. 71. P. 521–529.
 61. Zhao T., Park T.W., Yang J.C. et al. Efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of first-episode psychosis: an 8-week, open-label, multicenter trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27. P. 184–190.
 62. Zipursky R.B., Gu H., Green A.I. et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187. P. 537–543.

ИНДУЦИРОВАННАЯ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИБАВКА В ВЕСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ: МЕТА-АНАЛИЗ

Ц. Тек, С. Куцукгонцу, С. Гулоксуз, С.В. Вудс, В.Х. Срихари, А. Аннамалай

Всесторонний поиск литературы позволил выявить 28 статей, посвященных динамике веса и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с первыми психотическими эпизодами (ППЭ), получающими антипсихотическую (АП) терапию. Авторы осуществили мета-анализ влияния краткосрочного и долгосрочного лечения на средний вес и ИМТ больных, получающих АП по сравнению с плацебо. Кроме того, было проведено сравнение между подгруппами пациентов и мета-регрессионный анализ влияния на динамику веса и ИМТ региона («азиатский» или «западный»), источника финансовой поддержки, а также исходного веса и ИМТ.

По сравнению с плацебо индуцированная АП средняя прибавка веса для краткосрочных исследований составила 3,22 кг, ИМТ – 1,4 пункта;

для долгосрочных – 5,30 кг и 1,86 пункта ИМТ. Прибавка веса коррелировала с длительностью терапии. При проведении АП терапии большее увеличение веса отмечалось у пациентов из «западной» выборки по сравнению с «азиатской». Применение большинства АП препаратов, за исключением ziprasidone, было связано со статистически значимой прибавкой веса и увеличением ИМТ у больных с ППЭ. Оланзапин и клозапин обуславливали наиболее высокую прибавку веса по сравнению с плацебо. Рано возникающий и длительный эффект увеличения веса и ИМТ у различных АП препаратов должен учитываться клиницистами.

Ключевые слова: галоперидол, ожирение, побочный эффект, шизофрения, этническая принадлежность.

ANTIPSYCHOTIC-INDUCED WEIGHT GAIN IN FIRST-EPISODE PSYCHOSIS PATIENTS: A META-ANALYSIS OF DIFFERENTIAL EFFECTS OF ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS

C. Tek, S. Kucukgoncu, S. Guloksuz, S.W. Woods, V.H. Srihari, A. Annamalai

A comprehensive literature search identified 28 articles that reported data on Antipsychotic (AP)-specific weight or body mass index (BMI) change in the first-episode psychosis (FEP). Authors conducted a meta-analysis of short- and long-term mean weight and BMI differences between placebo and AP medications. Authors also performed sub-group and meta-regression analysis to examine weight, BMI outcomes and their relationship with location (Asian vs. Western), sponsorship and baseline weight and BMIs.

Compared to placebo, AP-caused mean weight gain was 3.22 kg and 1.4 points BMI in the short-term, and 5.30 kg and 1.86 points BMI in the long

term. Weight gain was associated with duration of AP use. AP medications were associated with more weight gain in Western samples as opposed to Asian samples. Most AP medications were associated with significant body weight gain and BMI increase in FEP patients, except for ziprasidone. Olanzapine and clozapine caused the highest weight gain compared to placebo. Early and continuing effects of various AP medications on weight gain and BMI increase should be taken into consideration by clinicians.

Key words: ethnicity, haloperidol, obesity, schizophrenia, side-effect.

Автор для переписки:

Dr CenK Tek – Department of Psychiatry, Yale University, 34 Park Street, Room 10, New Haven, CT 06519, USA. Email: cenk.tek@yale.edu

КОММЕНТАРИИ

Мета-анализ С.Тек и соавт. систематизирует имеющиеся данные в отношении влияния антипсихотической терапии на динамику веса пациентов с впервые возникшими психотическими состояниями. Интерес данной публикации состоит в выделении подгруппы больных на начальных этапах заболевания, чувствительность которых к проводимой терапии (как в отношении ее эффективности, так и переносимости) может отличаться от таковой у длительно болеющих пациентов.

Полученные в мета-анализе результаты отчасти подтвердили это предположение, в частности, в отношении возможной прибавки веса у больных, получающих галоперидол и арипипразол (в случае арипипразола, по крайней мере, в отношении первых 12 недель лечения), что расходится с данными о переносимости подобной терапии у длительно болеющих пациентов. В остальных случаях полученные результаты соответствуют широко известным данным в отношении распределения препаратов по влиянию на вес: клозапин и оланзапин являются потенциально наиболее способствующими прибавке веса; на другом полюсе находится зипрасидон, увеличение массы тела при применении которого не отличается от плацебо.

Несмотря на однозначность сделанных выводов, некоторые из полученных в мета-анализе результатов нуждаются в более подробной интерпретации. В частности, заслуживает рассмотрения факт отсутствия значимого влияния исходного индекса массы тела на его изменение в процессе лечения антипсихотиками. Это создает дополнительные трудности в выборе препарата, поскольку лишает врача ориентира на показатели массы тела до начала терапии (оказываются несостоятельными умозрительные рекомендации не назначать наиболее «опасные» в отношении риска развития ожирения препараты пациентам с исходно высоким весом при допустимости их применения у пациентов с дефицитом массы тела).

Кроме того, обращает на себя внимание неоднородность анализируемого материала, о чем указыва-

ется в тексте обзора. Действительно, представленные в работе доверительные интервалы имеют чрезвычайно широкие границы (доверительные пределы), что указывает на потенциально выраженные колебания результатов (и, в конечном итоге, их слабую предсказуемость) в каждом отдельном случае. Таким образом, становятся очевидны сложности принятия решения о назначении того или иного психотропного средства конкретному пациенту.

Любой мета-анализ, являясь высоко доказательным методом исследования, тем не менее, имеет свои ограничения. К ним, в частности, следует отнести тот факт, что обработка приводимых в публикациях результатов ограничена представленными данными, которые могут (и зачастую являются) неполными. Анализируя потенцированную антипсихотиками динамику веса пациента, нельзя не оценивать многие другие показатели, включая особенности влияния препаратов на метаболизм углеводов и липидов, что осталось вне рамок данного обзора. Их изменение может служить ранним предиктором развивающихся негативных процессов, в том числе приводящих к ожирению, что позволяет вносить коррективы в лечение больных, в том числе на начальных этапах заболевания.

В заключение, следует отметить, что представленные в мета-анализе С.Тек и соавт. данные создают дополнительные возможности для обоснованного выбора терапии больных с впервые возникшими психотическими состояниями. Задачей дальнейших исследований является разработка индикаторов для персонализированного лечения пациентов, в том числе на основе изучения маркеров эффективности и переносимости препаратов при осуществлении комплексной биопсихосоциальной терапии, включающей как психофармакотерапию, так и широкий спектр психосоциальных лечебно-реабилитационных мероприятий.

*Профессор Шмуклер А.Б.
Московский НИИ психиатрии – филиал
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского»
Минздрава России*

УДК 616.89+614.2

ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ И ПОТРЕБНОСТЬ

Т.В. Довженко, А.Е. Бобров, В.Н. Краснов, О.С. Антипова, Д.М. Царенко

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

Введение

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что частота клинически очерченных психических расстройств в контингентах больных учреждений первичной медико-санитарной помощи составляет не менее 30%, что позволяет говорить о чрезвычайно широком, достигающем уровня эпидемии, их распространении [7]. Указанные расстройства часто сопровождают соматические заболевания, что затрудняет дифференциальную диагностику, негативно сказывается на комплаентности и приводит к снижению качества жизни больных. Кроме того, психические расстройства и неблагоприятные психосоциальные обстоятельства нередко выступают в качестве мощных патогенных факторов возникновения и прогрессирования соматических заболеваний. Они негативно влияют на медицинских работников, не готовых к контакту с психически нездоровыми лицами, что способствует их выгоранию и приводит к росту неудовлетворенности населения качеством медицинской помощи. С учетом этого задача улучшения психиатрической помощи в первичном звене здравоохранения приобретает особую остроту.

Привлечение возможностей первичной медико-санитарной помощи (близость к населению, доступность, профилактический и реабилитационный потенциал, уменьшение стигматизации) [13, 14] существенно улучшит выявление и лечение психических расстройств и окажет благоприятное воздействие на психическое здоровье населения в целом. Поэтому реформирование психиатрической помощи невозможно ограничить рамками традиционно сложившейся системы психиатрической службы [2].

О сложностях охраны психического здоровья в первичном звене здравоохранения в нашей стране свидетельствуют данные международного исследования, которое было посвящено особенностям лечения депрессивных состояний в первичном звене медицинской помощи [15]. В сравнительном аспекте оценивались соответствующие показатели в шести странах (Испании, Израиле, Австралии, Бразилии,

США и России). Установлено, что лечение депрессии в различных центрах осуществлялось с неодинаковой частотой. Наиболее часто (41,0% наблюдений) оно осуществлялось в Сиэтле (США), а реже всего (в 4,0%) в Петербурге (Россия). Наиболее часто в поле зрения психиатров или психотерапевтов такие пациенты попадали в Мельбурне (Австралия) – 31%. В нашей же стране охват пациентов консультативной работой со стороны специалистов по психическому здоровью был наименьшим.

Указанная ситуация существенно осложнилась после выхода Положения об организации медицинской помощи, утвержденного Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2005 г. №633 «Об организации медицинской помощи». В соответствии с этим Положением первичная медико-санитарная помощь была передана в управление муниципалитетам, а психиатрическая служба оставлена в федеральном ведении. В результате этого возникли предпосылки для нарастания разрыва между службами психического здоровья федерального и муниципального уровня. Главные психиатры регионов сконцентрировали свои организационные усилия на работе с психиатрическими больницами и психоневрологическими диспансерами, а психиатрические кабинеты в поликлиниках начали постепенно закрываться.

В тех территориях, где необходимость оказания психиатрической помощи населению в сфере охраны психического здоровья в достаточной мере осознавалась муниципалитетами, в структуре территориальных поликлиник были организованы психотерапевтические кабинеты. Однако создание самостоятельной психотерапевтической службы на муниципальном уровне столкнулось с существенными трудностями. Они обусловлены чрезмерно амбициозной задачей выделения психотерапии в отдельную специальность. Необеспеченность ресурсами, отсутствие надлежащих условий для подготовки квалифицированных специалистов, а также слабая развитость научных исследований только осложнили ситуацию.

Например, в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 11 марта 2008 г. №112н получение дополнительной специальности «психотерапия» оказалось возможным только через клиническую ординатуру или профессиональную переподготовку. Это означало, что психотерапевтами могли становиться либо лица, закончившие 2-годичную ординатуру по психотерапии, либо врачи, ранее получившие специальность «психиатрия» и успешно прошедшие курс профессиональной переподготовки по психотерапии. В связи с этим целый ряд психотерапевтов, не имевших первичного образования по психиатрии, были вынуждены прекратить свою деятельность в этом качестве.

Другими примерами являются трудности с разработкой единых учебных программ по психотерапии, дефицитом преподавателей, а также сложностями аттестации специалистов. Целый ряд фактов свидетельствует об общем невысоком уровне подготовки психотерапевтов и плохих условиях их работы. Серьезную проблему представляет организационно-методический разрыв с общей психиатрией, которая осталась в федеральном подчинении, а также недостаточная определенность отношений с медицинскими психологами и социальными службами.

Как представляется, причины сложившегося положения связаны не только с социально-экономическим кризисом и недостаточным финансированием психиатрической службы. В значительной мере они обусловлены сохраняющейся недооценкой значимости проблемы психического здоровья при проведении государственной политики в области здравоохранения и устаревшей системой последипломной подготовки врачей [8].

Следует учитывать, что современное здравоохранение становится все более нацеленным на повышение качества жизни пациентов. Решение связанных с этим вопросов не представляется возможным без соответствующего улучшения социально-психологических условий жизни пациентов и использования психологических факторов в лечебно-реабилитационном процессе. Первостепенное значение имеет соблюдение режима лечения и психологическая адаптация пациентов к изменению образа жизни, возникающего при развитии хронических заболеваний и сопровождающих их психопатологических состояний. В связи с этим большую значимость приобретают задачи повышения осведомленности врачей общей практики по вопросам выявления в отдельных случаях, по согласованию с консультирующим психиатром – лечения непсихотических психических расстройств, совершенствования коммуникативных навыков данных специалистов и психологической компетентности, а также усвоение принципов профессиональной этики. До настоящего времени в России не сформировалась категория врачей первичной сети, имеющих хотя бы кратковременную последипломную подготовку по проблеме психического здоровья.

В недавнем прошлом уже предпринимались попытки изменить сложившуюся в отечественной медицине ситуацию с целью повышения роли психиатров в первичном звене здравоохранения [1, 5, 6, 11, 12]. В начале 1980-х годов прошлого века Всемирная организация здравоохранения рекомендовала психиатрам расширять сеть психиатрических отделений на базе соматических лечебных учреждений и проводить подготовку специалистов в области психосоматической медицины. Особое внимание при этом было уделено депрессии, которая часто сопутствует соматическим заболеваниям. Лечение антидепрессантами и краткосрочные структурированные формы психотерапии эффективны у 60–80% больных легкими психическими расстройствами в условиях первичной медицинской сети [16].

Цель исследования: определение роли и возможностей первичной медицинской сети в оказании помощи больным с психическими расстройствами.

Методы: анализ опыта организации психиатрической помощи в первичной медицинской сети в Российской Федерации. Анкетирование сотрудников поликлиник. Сравнение обращаемости лиц с психическими расстройствами к участковым терапевтам и в терапевтические кабинеты. Катamnестическое исследование.

Результаты

В рамках научно-практической программы «Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской сети» в 1997 году в Московском НИИ психиатрии Минздрава России была разработана комплексная модель активизации взаимодействия психиатрической службы с врачами первичного звена здравоохранения [6]. Указанная модель направлена на оптимизацию консультативной и лечебной помощи лицам, страдающим депрессиями, которая оказывается вне специализированных психиатрических учреждений. Исследование, проведенное в рамках этой программы, подтвердило, что существующая в стране система организации амбулаторных медицинских служб нуждается в серьезном преобразовании, причем важнейшим звеном этой работы должно стать улучшение профессионального взаимодействия врачей интернистов и психиатров (психотерапевтов).

Следует отметить, что характер деятельности психотерапевтов муниципальных поликлиник существенно отличается от привычной работы психиатра в ПНД или в стационарном психиатрическом отделении. Это относительная изолированность от коллег, непонимание особенностей их деятельности со стороны других врачей и администрации поликлиник. Организационные и образовательные проблемы, на которые указывалось выше, еще более осложняют эту работу. В связи с этим в условиях попыток оптимизации здравоохранения, делающих упор на преимущественно экономические показатели, психотерапевтическое направление в первичном звене здра-

воохранения оказалось в весьма уязвимом положении. В результате в настоящее время в стране имеется острый дефицит кадров врачей-психиатров и психотерапевтов, которые не только имеют необходимую квалификацию, но и опыт работы в условиях поликлиник и соматических стационаров.

Динамика числа врачей-психотерапевтов представлена в табл. 1 [3, 4].

Как следует из представленных данных, наблюдавшийся в стране рост числа психотерапевтов до 2001 года сменился постепенным сокращением их числа. По сравнению с 2001 годом в 2013 году число врачей психотерапевтов уменьшилось на 282 человека (14,5%). Число занятых врачами должностей психотерапевта сократилось в 2013 году по сравнению с 2006 годом на 19,4%.

При этом изменение числа врачей-психотерапевтов в Москве имело несколько иной характер: оно увеличивалось до 2009 года, и только затем стало снижаться, причем, более плавно, чем по стране в целом (на 7,9% в 2013 г. по сравнению с 2009 г.). Однако количество занятых должностей психотерапевтов в Москве сократилось более существенно – с 400,5 в 2010 году до 336,3 в 2013 году, то есть на 19,5%.

Отмеченное сокращение количества психотерапевтов и занятых ими должностей происходило на фоне реструктуризации сети многопрофильных учреждений в Российской Федерации, которая началась в 2001 году. Число таких учреждений уменьшилось с

1 147 в 2001 году до 727 в 2013 (всего – на 36,6%). Соответствующие данные представлены в табл. 2.

Согласно официальным данным, в Москве чрезвычайно резкое сокращение числа учреждений, в которых работают психотерапевтические кабинеты, произошло в 2011 году. В 2013 году оно составило 71 кабинет, то есть 47,0% от числа кабинетов в 2010 году (уменьшилось на 53,0%).

Наглядное представление о фактическом состоянии дел с психотерапевтическими кабинетами в Москве на текущий момент дают результаты телефонного опроса сотрудников регистратуры поликлиник, которые проводились по одной и той же схеме в 2010 и 2015 годах. Телефонные опросы проводились сотрудниками Московского НИИ психиатрии Минздрава России Е.А.Кузнецовой-Моревой, О.С.Антиповой, О.А.Мирзоян. Основные результаты этих опросов приведены в табл. 3.

При обследовании в 2010 году, было установлено, что психотерапевтические кабинеты имелись в 61 из 208 поликлиник (29,3%). В 2015 году обеспеченность психотерапевтической помощью пациентов территориальных поликлиник уменьшилась до 9,2% (в 17 поликлиниках из 184 работали психотерапевтические кабинеты). В поликлиниках, в которых не работали психотерапевты, сотрудники регистратуры сообщали, что пациенты могут обратиться за помощью в психоневрологический диспансер. Запись на прием к психотерапевтам, как правило, осуществлялась регистратурой или участковыми терапевтами.

Таблица 1

Число врачей психотерапевтов (абсолютное число физических лиц)

Регион	Год														
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
РФ	1882	1898	1945	1941	1939	1931	1898	1905	1862	1836	1860	1800	1760	1717	1663
Москва	235	226	251	247	252	267	252	277	275	280	305	286	289	292	281

Таблица 2

Число учреждений, имеющих в своем составе психотерапевтические кабинеты

Регион	Год														
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
РФ	1134	1117	1147	1137	1117	1097	1095	1039	962	933	891	888	838	751	727
Москва	113	113	125	119	127	130	135	н/д	138	140	148	151	92	79	71

Таблица 3

Телефонный опрос поликлиник в 2010 и 2015 гг.

Годы	Показатели						
	Общее число обследованных поликлиник	Поликлиники, в которых работают психотерапевтические кабинеты		Работа психотерапевта на 1,0 ставки		Работа психотерапевта на 0,5 ставки и менее	
		п	%	п	%	п	%
2010	208	61	29,3	45	21,6	16	7,7
2015	184	17	9,2	7	3,8	10	5,4

Согласно результатам телефонного опроса в 2010 году в Западном и Северо-восточном округах психотерапевтическая помощь оказывалась в каждой второй поликлинике. В большинстве округов г.Москвы психотерапевты принимали в 16,0–25,0% поликлиник. В 2015 году эту помощь могли получить пациенты в 30,0% поликлиник Западного округа и в 11,8% поликлиник Северо-восточного округа. В трех округах г.Москвы психотерапевтические кабинеты отсутствовали, в остальных округах они имелись в 3,5–13,3% поликлиник.

В 2010 году в 45 поликлиниках (21,6%) был организован ежедневный психотерапевтический прием в одну смену (на 1 ставку). В 16 поликлиниках (7,7%) психотерапевты принимали пациентов 2 или 3 раза в неделю, работая от 2 до 6 часов в день (0,5 ставки и менее). В 2015 году только в 7 из 184 поликлиник (3,8%) психотерапевтические кабинеты работали ежедневно, имелась 1 занятая ставка психотерапевта, а в 10 поликлиниках (5,4%) – 0,5 ставки психотерапевта или менее.

Полученные результаты свидетельствуют, что обеспеченность психотерапевтической помощью в Москве и в 2010 году была сравнительно невелика. К 2015 году произошло еще большее снижение обеспеченности населения первичной медицинской сети психотерапевтической помощью. И это происходит несмотря на объективную существующую потребность в этой помощи пациентов первичной медицинской сети.

Таким образом, формирование трех-звеневой системы психиатрической (психотерапевтической) помощи в первичном звене здравоохранения с организацией психотерапевтических кабинетов в территориальных поликлиниках не получило дальнейшего развития и было практически прекращено [3]. В итоге попытки преобразовать систему охраны психического здоровья в первичном звене здравоохранения в который раз потерпели неудачу.

Деятельность типового психотерапевтического кабинета территориальной поликлиники

В ходе реализации подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)» было проведено исследование, направленное на изучение частоты и структуры психических расстройств, с которыми обращаются к врачам поликлиники пациенты, проживающие в зоне ее обслуживания [9].

Первая часть исследования проводилась в ходе рутинного приема терапевтами пациентов своего участка. При этом участковый врач производил оценку психического состояния пациентов на основании специальной карты. После этого пациент обследовался врачом-психиатром, проводившим диагностическую оценку состояния пациентов и, при необходимости, назначавшим терапию. В

исследовании принимали участие 10 терапевтов и 3 врача-психиатра.

Вторая часть базировалась на анализе карт пациентов, впервые обратившихся в кабинет психотерапевта поликлиники, а также изучении числа всех повторных обращений пациентов, наблюдавшихся в кабинете в течение года.

Установлено, что среди пациентов психотерапевтического кабинета преобладали женщины – 86,3%, а мужчины составили – 13,7%. Такое распределение в целом соответствует соотношению женщин и мужчин в контингенте поликлиники.

Сравнение обследованных пациентов по возрасту свидетельствует об отсутствии существенных различий между лицами, обратившимися в психотерапевтический кабинет и к участковым терапевтам.

Лица старше 60 лет составляют среди пациентов психотерапевта 41,6%, доля пациентов этой возрастной категории среди пациентов поликлиники лишь незначительно выше и составляет 51,0%. Указанные различия объясняются большей представленностью среди пациентов психотерапевтического кабинета лиц в возрасте 30–50 лет. Как известно, пациенты именно этой возрастной группы составляют значительную часть больных с тревожными и соматоформными состояниями.

Существенный интерес представляет сопоставление результатов изучения обращаемости пациентов с психическими расстройствами к участковому терапевту и в психотерапевтический кабинет. Эти данные представлены в табл. 4.

Как следует из приведенных материалов, у большого числа пациентов (42,3%), обращающихся к участковому терапевту, отмечаются непсихотические психические расстройства. Определенная часть этих больных направляется в психотерапевтический кабинет. В результате у психотерапевта концентрируются больные трех основных категорий: пациенты с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами (38,5%), с сосудистыми и органическими психическими расстройствами (36,0%), а также с аффективными расстройствами (24,8%). Самыми же частыми ведущими диагнозами являются органическое аффективное расстройство (19,3%), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (16,8%), депрессивный эпизод (9,4%).

При этом следует обратить внимание, что психопатологическое состояние многих больных характеризуется сложной полиморфной структурой и сочетанием различных психических расстройств. Тем не менее, сочетание тревожно-депрессивных и органических расстройств в значительной степени определяет «психопатологическое лицо» поликлинической практики.

Поводом для направления пациентов на консультацию к психотерапевту являлось наличие тревожных, депрессивных проявлений, нарушений сна или других симптомов непсихотических психических рас-

Таблица 4

Сопоставление частоты выявления непсихотических психических расстройств у больных, обратившихся к врачам-терапевтам и врачам-психотерапевтам (психиатрам) поликлиники

	Пациенты, обратившиеся к терапевтам		Пациенты, обратившиеся к психотерапевтам	
	п	%	п	%
1. Органические расстройства	10	4,81	58	36,03
Сосудистая деменция	2	0,96	0	0
Органическое аффективное расстройство F06.3	2	0,96	31	19,25
Органическое астеническое расстройство F06.7	3	1,44	4	2,49
Органическое тревожное расстройство F06.4	2	0,96	15	9,32
Органическое расстройство личности F07	1	0,48	8	4,97
2. Алкоголизм	1	0,48	1	0,62
3. Шизофрения	2	0,96	0	0
4. Аффективные расстройства	14	6,73	40	24,84
Биполярное расстройство F31	0	0	1	0,62
Депрессивный эпизод F32	5	2,40	16	9,94
Рекуррентное расстройство F33	6	2,89	11	6,83
Дистимия F34.1	3	1,44	12	7,45
5. Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства	61	29,32	62	38,51
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство F41.2	16	7,69	27	16,77
Генерализованное тревожное расстройство F41.1	5	2,40	4	2,49
Паническое расстройство F41.0	4	1,92	7	4,35
Социальная фобия	1	0,48	5	3,11
Обсессивно-компульсивное расстройство	1	0,48	0	0
Соматоформные расстройства	11	5,29	9	5,59
Конверсионные расстройства	4	1,92	0	0
Неврастения	2	0,96	2	1,24
Расстройства сна неорганической природы	1	0,48	0	0
Реакция на стресс (кратковременная) F43.2+F43.22	12	5,77	4	2,48
Реакция на стресс (затяжная) F43.21	2	0,96	2	1,24
Посттравматическое стрессовое расстройство	2	0,96	2	1,24
Психически здоровы	120	57,70	0	0
Общее число пациентов	208	100	161	100

стройств, а также несоответствие жалоб пациента степени выраженности имеющихся у него соматических изменений, отсутствие достаточной положительной динамики при проведении терапии соматического заболевания. Среди пациентов, направленных различными специалистами в психотерапевтический кабинет, большую часть составили лица, часто обращающиеся за медицинской помощью, длительно болеющие, настаивающие на проведении многочисленных повторных исследований. Пациенты, как правило, имели длительный срок существования симптомов тревожно-депрессивных или других психических расстройств.

Анализ обращаемости пациентов в психотерапевтический кабинет в течение года позволил установить, что общее число посещений психотерапевтического кабинета (посещения пациентов, обратившихся впервые, повторные обращения пациентов в текущем году, повторные обращения пациентов, наблюдавшихся в предыдущие годы) составило – 1 170, причем на долю пациентов старше 60 лет пришлось 622 посещения. Длительность наблюдения за такими больными составила от 1 до 8 месяцев, в среднем 2,45 месяца, количество проведенных консультаций каждого из них колебалось от двух до девяти и в среднем составило – 3,26 на одного пациента. Представленные данные свидетельствуют о большой потребности пациентов первичной медицинской сети в квалифицированной психиатрической (психотерапевтической) помощи.

Динамика и маршруты движения больных тревожно-депрессивными и легкими когнитивными расстройствами (по данным катamnестического изучения), наблюдающихся в психотерапевтическом кабинете поликлиники

Как показывают результаты исследований, от 40 до 60% больных, обращающихся в поликлиники, страдают сопутствующими психическими расстройствами.

Низкая степень обеспеченности пациентов первичной медицинской сети психотерапевтической помощью в большой степени связана с недостаточным количеством психотерапевтических кабинетов и работающих в них психиатров, а также с низким уровнем взаимодействия психиатров, работающих в поликлинике, с врачами-интернистами.

Интерес представляют также причины, по которым пациенты не обращаются к психотерапевту, либо обращаются на поздних этапах заболевания. Для выяснения этих причин было предпринято изучение особенностей маршрутов движения пациентов, страдающих непсихотическими психическими расстройствами, в поисках помощи. В процессе этой работы пациенты, впервые попавшие на прием к психотерапевту поликлиники, опрашивались по специальной методике о причинах, побудивших их обратиться в психотерапевтический кабинет, о тех эта-

пах, которые они прошли от момента появления первых психологических и соматических жалоб, о том, куда и с каким результатом они обращались в поисках помощи ранее.

Всего, таким образом, было опрошено 188 пациентов в психотерапевтических кабинетах двух поликлиник Москвы, а также в Центральной поликлинике Оренбургской муниципальной ГKB. Полученные результаты представлены в таблицах.

Средний возраст опрошенных пациентов – 50,4 лет, в диапазоне от 18 до 85 лет.

Большинство пациентов, обратившихся в кабинет психотерапии, обнаруживали признаки тревожно-депрессивных расстройств, что подтверждается результатами скринингового исследования (табл. 5).

Таблица 5

Результаты скринингового исследования по выявлению тревожно-депрессивных расстройств в психотерапевтических кабинетах

Результаты скрининга	Абсолютное значение	%
Диагностически не значимые результаты	15	8,0
Диагностически значимые результаты	155	82,5
Нет данных	18	9,6

Средние показатели, характеризующие длительность психических расстройств, количество предшествующих обращений больных за помощью к врачам-непсихиатрам, количество проведенных им обследований, а также количество посещений психиатра, приведено в табл. 6.

Таблица 6

Средняя длительность заболевания (в мес.) и количество предшествующих обращений пациентов за помощью

Параметры	Количество наблюдений	Среднее значение	Стандартное отклонение
Средняя длительность психических расстройств (месяцы)	48	85,3	67,8
Количество обращений к врачам непсихиатрам	49	8,6	6,2
Количество обследований у непсихиатра	49	6,3	4,4
Количество обращений к психиатру	49	4,2	3,3

Средняя длительность заболевания составила более 7 лет. Пациенты обращались за помощью многократно. Частота посещений врачей соматических специальностей превышает обращаемость к психиатру в 2 раза.

Многие из этих пациентов неоднократно проходили обследования с целью поиска причин их плохого самочувствия.

В табл. 7 приведены оценки больными эффективности предшествующих обращений к врачам-интернистам и психиатрам.

Таблица 7

Результативность обращения к врачам соматических специальностей и психиатрам (психотерапевтам) по оценке пациентов

Обращения	Результат	Абсолютное значение	в %
К врачам соматических специальностей	Отрицательный	35	71,4
	Положительный	14	28,6
К психиатрам (психотерапевтам)	Отрицательный	11	22,5
	Положительный	38	77,6

Как следует из приведенных данных, пациенты с соматическими заболеваниями и сопутствующими психическими расстройствами в 71,4% наблюдений негативно оценивали свой опыт обращения к врачам – интернистам. В то же время, 77,6% обследованных больных, положительно оценивают результат лечения у психиатра (психотерапевта). Это коррелирует с достаточно высокой комплаентностью пациентов при лечении у психиатра. Она, по полученным данным, составляет 63,2%.

Изучение взаимосвязи стрессовых событий в жизни пациентов с возникновением соматических и психических расстройств, проведенное с использованием специальной методики (исследование совпадения по срокам наиболее значимых стрессовых событий с появлением симптомов психических и соматических расстройств), позволило выявить следующие результаты: более чем у 65% пациентов между стрессовыми событиями и появлением соматических или психологических симптомов отмечается совпадение два и более раза.

Как представлено в табл. 8, вероятность связи как соматических, так и психических расстройств со стрессовыми событиями весьма высока и составляет

Таблица 8

Вероятность совпадения стрессовых событий и возникновения соматических и психопатологических симптомов

Параметр	Количество наблюдений	Средняя вероятность	Стандартное отклонение
Вероятность совпадения соматических симптомов и стрессовых событий	45	0,48	0,41
Вероятность совпадения психопатологических симптомов и стрессовых событий	45	0,55	0,38

от 0,48 до 0,55. Возникновение стрессовых событий может не только провоцировать развитие заболеваний, но и способствовать затягиванию сроков обращения за помощью, в частности – к психиатру. Пациенты часто ошибочно считают, что психологические симптомы, появившиеся после стресса, не требуют специального лечения.

Анализ данных показал, что между частотой совпадения стрессовых событий с возникновением психологических и соматических симптомов и рядом параметров, обуславливающих более позднее обращение к специалистам, действительно существует взаимосвязь. Так, возникновение психических расстройств после стрессовых событий положительно и значимо коррелирует с попытками самолечения ($r=0,52$), а также с субъективной оценкой результата такого лечения как положительного ($r=0,62$).

Многие пациенты первичной медицинской сети с сопутствующими психическими расстройствами до обращения в психотерапевтический кабинет поликлиники посещали гомеопатов, целителей, церковь.

11,2% обследованных пациентов обращались за помощью к гомеопатам, при этом 75,0% из них оказались неудовлетворенными полученными результатами лечения.

9,6% пациентов искали помощи у целителей. Положительный эффект отметили 44,4% пациентов.

За помощью в церковь обращались 11,2% обследованных пациентов. Положительно результат оценили 81,0% обратившихся.

Для изучения взаимодействия психиатров и врачей первичного звена здравоохранения была исследована частота направления пациентов к психотерапевту в поликлинику различными специалистами. Соответствующие данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Направление к психиатру (психотерапевту) поликлиники

Кто направил	n	%
Участковый терапевт	34	33,7
Невролог	16	15,8
Гинеколог:	8	8,0
Ревматолог:	5	4,9
Отоларинголог	2	2,0
Кардиолог:	1	1,0
Самостоятельно:	27	26,7
Родственники	5	5,0
Друзья	3	3,0

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что наиболее часто на консультацию направляют к психотерапевту участковые терапевты (33,7%). Врачи других специальностей рекомендуют консультацию у психотерапевта значительно реже.

Вторым по значимости является самостоятельное обращение (26,7%).

Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости повышения компетентности врачей поликлиник в области диагностики непсихотических психических расстройств, целесообразности более раннего направления пациентов на консультацию к врачу-психотерапевту (психиатру).

Важно также указать, что имеются довольно большие контингенты больных (10–20%), которые на протяжении длительного времени, несмотря на наличие симптомов психических расстройств, не обращаются к психиатру (психотерапевту). В эту группу входят немолодые пациенты, нередко с высшим или незаконченным высшим образованием. Они отличаются стремлением к самостоятельному совладанию с симптомами психического расстройства, в частности, за счет самолечения.

Еще одну группу пациентов, пытающихся справиться с симптомами психического расстройства без помощи врачей, представляют лица, склонные к магическому мышлению. Одни из них ищут помощи у парамедиков и целителей, другие обращаются за помощью в церковь. При этом результативность «лечения» у парамедиков оценивается как самая низкая. Чуть выше – у целителей. Наиболее эффективным по мнению принявших участие в опросе пациентов, является помощь в церкви. В процессе многочисленных бесед с пациентами было выяснено, что большая группа из них при появлении первых симптомов психического расстройства ищет способы самостоятельного преодоления возникающих проблем. Поддержка для этого черпается в семье, у друзей, либо в церкви, у целителей, у гомеопатов.

При неэффективности использования этих ресурсов лица с непсихотическими психическими расстройствами обращаются к врачам в поликлинику, в первую очередь к участковым терапевтам. Этот этап является во многом определяющим для последующего маршрута пациента. В случае, если пациент направляется на многочисленное обследование и дополнительные консультации, маршрут удлиняется и сроки получения квалифицированной психиатрической помощи увеличиваются.

В тех же случаях, когда участковые терапевты активно консультируются с психиатром (психотерапевтом), пациент быстро получает необходимую помощь. В этом случае многое зависит от квалификации психиатра (психотерапевта).

Заключение

Таким образом, обеспеченность психотерапевтической (психиатрической) помощью пациентов первичного звена здравоохранения снижается. Несмотря на большую потребность в ней, происходит уменьшение количества психотерапевтических кабинетов и числа работающих в них психиатров, что свидетельствует о необходимости изменения методоло-

гии, организации, финансирования, структуры психотерапевтической (психиатрической) помощи в первичном звене здравоохранения.

До настоящего времени остаются нерешенными задачи повышения ее доступности и приближения психиатрической помощи к населению. Руководители здравоохранения различных уровней недооценивают значимость проблемы психического здоровья. В стране не сформирована специальная система обучения врачей-психиатров и психотерапевтов для учреждений первичного звена здравоохранения. Психиатры и психотерапевты мало подготовлены по вопросам соматической медицины и медицинской психологии. Уровень знаний и умений участковых терапевтов по вопросам психического здоровья еще в большей степени не удовлетворяет потребностям оказания помощи лицам с психическими расстройствами. Существенные пробелы остаются в организационных подходах к оказанию психотерапевтической (психиатрической) помощи в первичном звене здравоохранения.

Повышение роли психиатров в общей медицинской сети позволит приблизить психотерапевтическую помощь к населению, диагностировать заболевания на ранних этапах, предупреждать развитие тяжелых форм психической патологии, решать важную задачу современного здравоохранения по улучшению качества жизни пациентов. Необходимым условием является учет психологических факторов в возникновении и прогрессировании различных форм соматических заболеваний, а также использование современных психотерапевтических и психофармакологических методов в лечебно-реабилитационном процессе.

Создание новой системы психиатрической (психотерапевтической) помощи больным с неглубокими психическими расстройствами в условиях первичной медицинской сети требует изучения существующих, а также разработки новых современных форм внебольничной психиатрической работы.

В ходе реализации подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)» обоснована и разработана модель психиатрического и медико-психологического сопровождения первичного звена здравоохранения, основным компонентом которой является формирование профессионального взаимодействия между психиатром, работающим в психотерапевтическом кабинете поликлиники, и участковыми врачами – терапевтами. Важным звеном этой модели является повышение квалификации врачей первичного звена здравоохранения в диагностике наиболее распространенных непсихотических расстройств, использование приемлемых в амбулаторной практике средств, развитие у врачей коммуникативных навыков, а также освоение ими правовых, этических стандартов работы с пациентами, имеющими психические нарушения [10].

Создание психиатрической (психотерапевтической) помощи в общей медицинской сети, и особенно в первичном звене, соответствующей потребностям населения и современной методологии оказания медицинской помощи, требует значительных усилий как от организаторов здравоохранения, специалистов в области психиатрии, так и врачей соматических специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров А.Е. Методологические проблемы охраны психического здоровья // *Философия укрепления здоровья нации: Материалы конференции* / Под ред. А.И.Вялкова, Ю.М.Хрусталева, В.Д.Жирнова. М.: Российское философское общество, 2008. С. 32–48.
2. Гурович И.Я. Реформирование психиатрической помощи: организационно-методический уровень // *Материалы XIV съезда психиатров России*. 15–18 ноября 2005. М.: Медпрактика-М. 2005. С. 49–50.
3. Гурович И.Я., Голланд В.Б., Сон И.М., Леонов С.А., Огрызко Е.В. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006 гг.). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. 572 с.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Голланд В.Б., Зайченко Н.М. Психиатрическая служба в России в 2006–2011 гг. (динамика показателей и анализ процессов развития). – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. 600 с.
5. Козырев В.Н. Организация психиатрической помощи больным с психическими расстройствами в учреждениях общемедицинской сети (принципы и модели интегрированной медицины) // *Пограничная психическая патология в общемедицинской практике* / Под ред. А.Б.Смулевича. М.: Русский врач, 2000. С. 120–128.
6. Краснов В.Н. Научно-практическая программа «Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской практике» // *Социальная и клиническая психиатрия*. 1999. Т. 19, № 4. С. 5–9.
7. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Довженко Т.В., Семиглазова М.В., Рыбина Н.А. распространенность психических расстройств у больных общей медицинской практики и методы их выявления // *Актуальные вопросы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению: Избранные материалы научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург 21–22 мая 2009г.* / Под ред. Н.Г.Незванова. СПб.: Изд. СПб науч.-иссл. психоневрол. ин-та им. В.М.Бехтерева, 2009. С. 157–158.
8. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Довженко Т.В., Старостина Е.Г., Кузнецова М.В. Проблемы, предпосылки и необходимые мероприятия по улучшению взаимодействия психиатрической (психотерапевтической) службы с врачами первичного звена здравоохранения // *Психическое здоровье*. 2011. № 8. С. 3–11.
9. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Довженко Т.В. Организационные основы психиатрического сопровождения первичного звена здравоохранения. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов. М.: ИД «Медпрактика-М», 2012. 328 с.
10. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г. Психиатрия в первичном звене здравоохранения: новое решение старой проблемы // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013. Т. 23, № 4. С. 5–13.
11. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432 с.
12. Ястребов В.С. Организационные аспекты внебольничной и стационарной психиатрической помощи // *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1991. Т. 91, № 1. С. 3–6.
13. Gillies R.R., Chenok K.E., Shortell S.M., Pawlson G., Wimbush J.J. The Impact of Health Plan Delivery System Organization on Clinical Quality and Patient Satisfaction // *Health Services Research*. 2006. Vol. 41. P. 1181–1199.
14. Simoons S., Scott A. Integrated Primary Care Organizations: To What Extent Is Integration Occurring and Why? // *Health Services Management Research*. 2005. Vol. 18. P. 25–40.
15. Simon G.E., Fleck M., Lucas R., Bushnell D.M., LIDO Group» Prevalence and Predictors of Depression Treatment in an International Primary Care Study // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 626–634.
16. WHO | World Health Organization initiative on Depression in Public Health // World Health Organization, 2006, (http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition).

ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ И ПОТРЕБНОСТЬ

Т.В. Довженко, А.Е. Бобров, В.Н. Краснов, О.С. Антипова, Д.М. Царенко

В статье рассматриваются вопросы оказания психиатрической помощи пациентам первичной медицинской сети. Анализируются данные, свидетельствующие о неуклонном снижении в последние годы обеспеченности этой помощью в России в целом, и в Москве в частности. Приводятся результаты исследования, подтверждающие значительную потребность пациентов территориальных поликлиник в психо-

терапевтической (психиатрической) помощи. Предлагаются направления совершенствования этой помощи.

Ключевые слова: психотерапевтическая помощь в первичном звене здравоохранения, снижение обеспеченности, значительная потребность, направления совершенствования.

PSYCHIATRIC CARE IN PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM: ACCESSIBILITY AND DEMAND

T.V. Dovzhenko, A.E. Bobrov, V.N. Krasnov, O.S. Antipova, D.M. Tsarenko

This article deals with the issue of provision of psychiatric care for patients visiting primary health care facilities. The authors analyze the data that show persistent decrease of accessibility of this kind of care in recent years both in Russia and in Moscow. The authors present the results of investigation that confirm considerable demand for

psychotherapeutic (psychiatric) care in patients of territorial general polyclinics. The authors also propose the ways for development of such care.

Key words: psychotherapeutic care in primary health care, poor accessibility, considerable demand, directions for development

Довженко Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, 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

Бобров Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Краснов Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Антипова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Царенко Дмитрий Михайлович – старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психотерапии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

ОСОБЕННОСТИ КОНТИНГЕНТА И ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ПОЛУСТАЦИОНАРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ДИСПАНСЕРОВ (по материалам ПКБ №3 им. В.А. Гиляровского)

**К.В. Шендеров, Г.П. Костюк, Г.И. Винидиктова, Э.О. Гукасян,
Е.А. Курилович, А.О. Лапшин, Н.С. Петрухина**

*ГБУЗ Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3
имени В.А.Гиляровского ДЗМ»*

В 1933 году впервые в России при 1-й Московской (Преображенской) психиатрической больнице (сейчас это ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского) был открыт дневной стационар, который рассматривался как важная организационная форма социально-трудовой реабилитации пациентов [5, 6]. В то время дневной стационар по своим функциям приближался к лечебно-трудовым мастерским. Развитие фармакологии сделало возможным осуществлять купирование подострых состояний в дневном стационаре, минуя госпитальный этап [11, 13].

В последние десятилетия в соответствии с накопленным мировым [4, 16–18] и отечественным опытом в России полустационарная психиатрическая помощь получила свое дальнейшее развитие. Она стала более разнообразной, дифференцированной и специализированной, учитывает необходимость решения проблем реабилитации и социального восстановления больных, их адаптации в социальной среде при сохранении «стационарозамещающей» роли полустационаров [1–3].

В наше время, по истечении 80 лет с открытия первого дневного стационара, в ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского с 2013 года на базе филиалов больницы (психоневрологических диспансеров), помимо уже функционировавших дневных стационаров (ДС), были открыты как медико-реабилитационные отделения (МРО), так и отделения интенсивного оказания психиатрической помощи (ОИОПП). Их появление стало возможным благодаря утверждению «Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах» [9]. Это новые для отечественной психиатрии полустационарные формы помощи, учитывающие потребности основных

клинико-статистических групп пациентов, со специфическими лечебно-реабилитационными задачами и программами [2, 3, 8, 12].

В предыдущих работах [1, 14, 15] мы уже проводили сравнительный анализ решаемых задач, контингентов пациентов ОИОПП, ДС и МРО, применяемых лечебно-реабилитационных программ. Было показано, что во всех полустационарах проводилось комплексное вмешательство, когда помимо фармакологического лечения осуществлялась психосоциальная терапия, специфическая для каждого подразделения [14]. Однако, при подготовке указанных публикаций, освещались результаты, полученные по материалам лишь одного амбулаторного филиала (№1) ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского (до 2013 г. – ПНД №8). Сейчас появилась возможность оценить и провести сравнительный анализ основных показателей деятельности ДС, МРО и ОИОПП во всех филиалах (помимо упомянутого выше – ПНД №9, или амбулаторный филиал №2, также ПНД №14 и ПНД №15, объединенные в амбулаторный филиал №4), входящих в структуру ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского.

Целью данного исследования явилось проведение сравнительного анализа контингентов пациентов полустационарных подразделений, а также оценки применяемых психофармакологических подходов при терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в ОИОПП, ДС и МРО.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе полустационаров (ОИОПП, МРО и ДС) амбулаторных филиалов ПКБ №3 им. В.А.Гиляровского.

На первом этапе исследования были проанализированы основные показатели деятельности полустационаров за 2013–2015 годы, динамика числа пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29 по МКБ-10) среди всех поступлений, оценен спектр применяемых нейролептиков, назначавшихся при лечении указанного контингента больных. Для сопоставления доз нейролептиков использовали хлорпромазиновый эквивалент [7].

На втором этапе при помощи специально разработанной карты был проведен анализ клинико-социальных особенностей всех больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29), находившихся на лечении в полустационарах по состоянию на 24.07.2014 года (одномоментный срез). Проведен сравнительный анализ психофармакотерапии, включая дозировки используемых нейролептиков.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета компьютерных программ Statistica 7. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Нужно отметить, что на момент исследования в филиалах №1 и №2 функционировали все их указанные полустационарные подразделения, а в филиале №4 – ОИОПП и ДС. То есть всего анализ коснулся восьми полустационарных подразделений.

Результаты

В структуре психоневрологических диспансеров (ПНД) ПКБ №3 г. Москвы, помимо уже существовавших дневных стационаров, с середины 2013 года начали функционировать ОИОПП и МРО на 30 и 50 пациенто-мест соответственно.

Анализ *путей поступлений* в полустационары филиалов выявил ряд особенностей. Во все подразделения пациенты направлялись преимущественно

участковым психиатром (от 55 до 96%), причем доля данного пути поступлений в большинстве полустационаров снижалась за изучаемый период (табл. 1). В частности, в ОИОПП филиала №1 с 88,3% в 2013 году до 60,3% в 2015 ($p \leq 0,001$), филиала №2 – с 88,9% до 78,4% ($p \leq 0,05$), филиала №4 – с 94,7% до 65% соответственно ($p \leq 0,001$). Данные тенденции не были отмечены лишь для ДС и МРО филиала №1, где указанный показатель находился на стабильном уровне в изучаемый период.

Снижение доли поступлений с участка ПНД происходило на фоне увеличения доли поступлений после выписки из круглосуточного стационара психиатрической больницы (ПБ) для долечивания. Последний показатель достигал 1/3 от всех поступлений в ОИОПП филиала №1, в ДС филиалов №2 и №3. При этом в ДС филиала №1 указанный показатель лишь немногим превышал 10% от входящего потока пациентов, а в отношении МРО филиала №1 и №2 были отмечены лишь единичные случаи поступлений из ПБ.

В то время как в МРО филиала №1 треть больных поступала для включения в реабилитационные программы отделения по направлению из других полустационарных подразделений, ОИОПП или ДС после того, как было купировано обострение подострого уровня и подбора терапии, в МРО филиала №2 значение данного показателя не превышало 10%.

Таким образом, несмотря на соответствие общего числа поступлений и мощности подразделений, пути поступлений в них в разных филиалах различались. Тем не менее, для большинства подразделений было отмечено увеличение доли больных, поступавших на долечивание из ПБ. Это соответствовало принципам преемственности и этапности оказания психиатрической помощи.

Таблица 1

Пути поступлений больных в полустационары

Поступило	В ОИОПП			В дневной стационар			В МРО		
Филиал №1	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Всего (абс.)	162	220	121	486	487	249	124	231	110
Из ПБ (долечивание), %	9,9	22	32,2	16,0	12	11,6	0	0,9	1,8
С участка ПНД, %	88,3	70	60,3	80,3	83	81,9	60,48	70,6	61,8
Из полустационара, %	1,8	8	7,4	3,7	5	6,4	39,52	28,5	36,4
Филиал №2	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Всего (абс.)	90	189	102	462	516	250	98	260	136
Из ПБ (долечивание), %	0	0	19,6	16,2	22	39,6	0	0	5,9
С участка ПНД, %	88,9	97,4	78,4	82,7	75	58,8	96,9	88,5	86,8
Из полустационара, %	11,1	2,6	2	1,1	3	1,6	3,1	11,5	7,3
Филиал №4	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Всего (абс.)	95	272	130	508	525	222	-	-	-
Из ПБ (долечивание), %	5,3	6	24	16,2	12,4	34,7	-	-	-
С участка ПНД, %	94,7	86	65	88,8	79,4	55,8	-	-	-
Из полустационара, %	0	8	11	0	8,2	9,5	-	-	-

Динамика числа больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29 по МКБ-10) среди всех поступлений. ОИОПП филиала №1 находится на этапе становления контингента, когда доля больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра увеличивается ($p \leq 0,001$) с 50% в 2013 году до 80% от всех поступлений в первом полугодии 2015 года. В ДС и МРО филиала эти показатели более стабильны, 2/3 от всех поступлений приходилось на этот контингент больных.

Наоборот, в ОИОПП филиала №2 отмечено снижение доли больных с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра среди всех поступлений (с 75,5% в 2013 году до 60,8% в первом полугодии 2015 года; $p \leq 0,05$). Это происходило за счет увеличения числа поступлений больных с аффективной и органической патологией.

В целом во всех полустационарах филиала около 2/3 от поступлений происходило за счет больных с диагнозами F20–F29.

В ОИОПП филиала №4 аналогично с первым филиалом увеличивалась доля больных шизофренического спектра с 55,8% в 2013 году до практически 80% в первом полугодии 2015 года ($p \leq 0,001$). Данные больные становились основным контингентом нового для отечественной психиатрии ОИОПП.

Длительность лечения. Самой высокой средняя длительность лечения больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра была в МРО, а также в ОИОПП филиала №2 (около 60 дней), в остальных подразделениях средняя длительность лечения находилась в интервале 45–50 дней (табл. 2), что не превышало сроков терапии, рекомендованных Стандартами оказания психиатрической помощи [10].

Дозировки нейролептиков. Средние дозировки нейролептиков, применяемых в полустационарах соответствовали тяжести состояния контингентов пациентов, страдающих шизофренией (табл. 3) Средние дозировки (в хлорпромазиновом эквиваленте), используемые в ОИОПП филиала №1 (ПНД №8), достоверно ($p \leq 0,05$) превышали этот показатель в ДС и МРО и составляли 660 мг/сут., 508 мг/сут., 385 мг/сут. соответственно (на примере первого полугодия 2015 года). По мере становления психосоциальной терапии на лечение в МРО поступали больные, все более соответствующие задачам отделения (находящиеся в ремиссионном состоянии), при этом дозировки препаратов снижались от 491 мг/сут. в 2013 году до 385 мг/сут. в 2015 году ($p \leq 0,05$).

В филиале №2 (ПНД №9) дозировки нейролептиков, применяемых в ОИОПП также превышали таковые в ДС и МРО. При этом различия между ДС и МРО, отмеченные в 2013 году (360 мг/сут. в ДС и 146 мг/сут. в МРО), нивелировались, и даже несколько инвертировались в 2015 году (461 и 492 мг/сут. соответственно). Тем не менее, если в ОИОПП преимущественно назначались большие дозировки нейролептиков (свыше 600 мг/сут.), то в ДС это были средние (300–600 мг/сут.), а в МРО – малые (менее 300 мг/сут.) дозировки.

При этом в филиале №4 (ПНД №15) не было выявлено различий ($p \geq 0,1$) по дозировкам нейролептиков в ОИОПП и ДС (в 2014 г. 401 мг/сут. и 444 мг/сут. соответственно), что может свидетельствовать о схожести контингентов в этих подразделениях.

Спектр препаратов. Анализ используемых нейролептиков показал, что в МРО чаще назначались атипичные антипсихотики, нежели типичные

Таблица 2

Длительность лечения больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29) в полустационарах (дни)

Год	Подразделение							
	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
2013	38	44	43	62	56	71	34	59,2
2014	43	46	62	63	49	62	35,9	44,2
2015 (первое полугодие)	49	45	63	61	50	64	45,1	45,5

Таблица 3

Средние дозировки нейролептиков при терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29) в полустационарах (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)

Год	Подразделение							
	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
2013	579	443	491	500	360	147	455	482
2014	623	565	429	678	389	275	401	444
2015 (6 мес.)	660	508	385	658	461	492	449	419

Доля типичных нейролептиков при терапии больных шизофренией (F20–F29) в полустационарах (в %)

Год	Подразделение							
	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
2013	58	59	51	57	53	34	57	66,7
2014	58	60	33	70,2	46,5	34,5	49,3	61,9
2015 (6 мес.)	54,7	46,4	48,7	46,4	57	33	35	45,8

(табл. 4). При этом доля атипиков достигала 2/3 от всех используемых нейролептиков (хлорпромазин-новый эквивалент). В других же полустационарах (ОИОПП и ДС) данное распределение было более равномерным, с незначительным преобладанием в назначениях типичных нейролептиков.

В спектре типичных нейролептиков в ОИОПП и ДС (Филиал №1) чаще других назначались высокопотентные препараты, такие как галоперидол, зуклопентиксол, флуфеназин, трифлуоперазин (до 75% от числа всех назначений), при этом доля галоперидола достигала 50%. В МРО же половина назначений представлена «малыми» нейролептиками (в частности, хлорпромазином, тиоридазином, перфеназином). В филиале №2 также основным типичным нейролептиком во всех подразделениях являлся галоперидол, его доля была наибольшей в ОИОПП (до 61,7% в 2014 г.) и наименьшей – в МРО (28,2% в 2013 году). Схожие данные получены и для филиала №4, где наиболее часто назначаемым типичным нейролептиком также был галоперидол. Можно сделать вывод, что галоперидол остается препаратом выбора при терапии шизофрении среди типичных нейролептиков.

В филиале №1 использовались разнообразные атипичные антипсихотики. В МРО в спектре атипичных антипсихотиков доля кветиапина достигала 58% (2014 год). В филиале №2 обращает на себя внимание существенная доля палиперидона (до 25% от всех атипичных антипсихотиков, в таблетированной и пролонгированной инъекционной форме). Основную же долю в спектре препаратов занимали оланзапин и кветиапин (суммарно около 2/3 от всех атипичных антипсихотиков). В филиале №4 наибольшие доли в спектре атипич-

ных антипсихотиков приходились на кветиапин и рисперидон.

Выбор препаратов фактически определял стоимость лечения. Так, цена одного дня лечения в полустационарах филиала №1 с 2013 по 2015 год снизилась в 2 раза и достигла 51 руб./сут. для ОИОПП, 49 руб./сут. для ДС и 70 руб./сут. для МРО (табл. 5).

При этом стоимость медикаментозного компонента терапии в филиале №2 увеличивалась, и в 2015 году в ОИОПП она в 5 раз превышала аналогичный показатель ОИОПП филиала №1 и в 2,5 раза превышала показатель ДС филиала №2, достигнув 235 руб./сут. То же относится и к МРО филиала №2, где стоимость препаратов на 1 день лечения в 2015 году превышала показатель МРО филиала №1 более, чем в 2 раза (173 и 70 руб./сут. соответственно).

В ОИОПП филиала №4 день лечения (стоимость препаратов) был в 4 раза дороже, нежели в ОИОПП филиала №1, и в 2 раза превышал показатели ДС филиала №4 (195 и 106 руб./сут. соответственно).

Таким образом, в полустационарах использовался широкий спектр препаратов. В МРО филиалов назначались преимущественно атипичные антипсихотики, в то время как в ОИОПП и ДС – типичные нейролептики. Тем не менее, предпочтения в использовании препаратов, выбор препарата в одноименных подразделениях разных диспансеров отличались, что сказывалось и на стоимости терапии.

На втором этапе исследования с целью демонстрации подходов к терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29) был проведен анализ контингента пациентов, проходивших лечение в полустационарах по состоянию на 24.07.2014 года.

Стоимость 1 дня лечения (медикаментозная составляющая) в полустационарном подразделении (руб.)

Год	Подразделение							
	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
2013 год	98	71	117	175	69	24,7	163	62
2014 год	103	96	99	183	98	120	122	114
2015 год (первое полугодие)	51	49	70	235	78	173	195	106

Таблица 6

Диагностические категории пациентов, проходивших лечение в полустационарах на 24.07.2014 года

Показатель (абс./%)	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
Всего пациентов	27	50	35	32	61	35	26	65
F00–F09	4/14,8	5/10	7/20	4/12,5	7/10,4	12/34,3	-	10/15,4
F20–F29	21/77,8	37/74	23/65,71	25/78,1	46/75,4	22/62,9	23/88,46	40/61,5
F30–F39	1/3,7	7/14	2/5,71	3/9,4	4/6,56	-	3/11,54	7/10,8
Другие	1/3,7	1/2	3/8,57	-	4/6,56	1/2,9	-	8/12,3

Таблица 7

Распределение больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29) по диагностическим категориям (%)

Показатель	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
24.07.2014								
F20	100	78,3	78,26	72	69,5	77,27	73,91	75
F21	0	18,9	21,74	20	15,2	22,73	17,4	17,5
F25	0	2,7	0	4	10,9	0	4,34	7,5
Прочие	0	0	0	4	4,3	0	4,34	0
Весь 2014 год								
F20	88	70	77	66	70,6	73	75,8	75,4
F21	9	23	20	17	15	18	13	16,9
F25	0,7	3,6	1,2	12,1	6	6	8,5	7,14
Прочие	2,3	3,4	4,9	4,9	8,4	3	2,7	0,56

Таблица 8

Характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, получавших лечение в полустационарах на 24.07.2014

Показатель	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
Мужчин (абс.)	12	19	14	12	17	9	11	21
Женщин (абс.)	9	18	9	13	29	13	12	19
Средний возраст	41	47	45	41	41	39,3	43	41,2
Доля инвалидов (%)	86	76	95	76	85	77	70	75
Доля больных с F20.x0 (непрерывное течение шизофрении), %	52	27	11	55	37	35	29	43
Среднее число поступлений в ПБ за 12 месяцев до исследования	1,0	0,59	0,26	0,76	0,17	0,5	0,35	0,2
Среднее число поступлений в полустационары за 12 месяцев до исследования	0,71	1,62	1,56	0,88	1,24	1,5	1,43	1,25

Число больных, проходивших лечение на момент исследования в каждом из подразделений, а также их распределение по диагностическим группам, продемонстрировано в табл. 6.

Доля больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра превышала 2/3 от пациентов, находившихся на лечении в подразделениях на день исследования. Среди группы больных с диагнозами, относящимися к рубрикам F20–F29, во всех полустационарах превалировала подгруппа больных с шизофренией (от 69 до 100%). Указанные данные соответствовали общегодовым показа-

телям 2014 года, в связи с чем выборка может считаться показательной, репрезентативной (табл. 7).

Несмотря на преобладание в выборке больных по состоянию на 24.07.2014 пациентов среднего трудоспособного возраста (от 39 до 47 лет) большинство больных являлись инвалидами по психическому заболеванию (от 70 до 95% в разных полустационарах).

О тяжести контингента и, в определенной степени, о реабилитационном потенциале можно судить также по числу больных с непрерывным типом течения шизофрении (табл. 8), которое было наибольшим в ОИОПП филиала №1 и №2 (более половины

Показатели фармакотерапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра полустационаров на 24.07.2014

Показатель	Филиал №1			Филиал №2			Филиал №4	
	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС	МРО	ОИОПП	ДС
Средние суммарные дозировки нейролептиков (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут на чел.).	661	489	370	540	355	205	427	394
Препарат	Дозировки (мг/сут)							
Кветиапин (мг/сут)	500	375	317	700	500	175	333	440
Оланзапин (мг/сут)	20	15	10	20	15	15	13	10
Рisperидон (мг/сут)	-	3,8	4	8	4	4	4	6
Клозапин (мг/сут)	105	84,6	104	125	52,5	37,5	97	87,5
Зуклопентиксол (мг/сут)	55	49	30	83	30	17	50,7	32,5
Галоперидол (мг/сут)	25	21	16	20	15	7,5	22,5	13
	Доля больных, получающих указанное лечение (в %)							
Комбинация нейролептиков	57	62,2	43,5	40	41,3	27	47,8	42,5
Пролонгированный нейролептик в/м	76	35	22	32	30	27	26	37
Короткодействующий нейролептик в/м	19	16,2	0	36	13,0	0	30,4	0
Нормотимик	7	35,1	43,5	12	32,1	13	47,8	27,5
Антидепрессант	23,8	54	39,1	44	32,6	40,9	43,5	37,5

больных шизофренией), наименьшим в МРО филиала №1 (11%). Указанный показатель в ДС филиала №4 даже превышал данные ОИОПП филиала (43% и 29% соответственно).

О более тяжелом контингенте больных в ОИОПП филиалов (сравнение с ДС и МРО) свидетельствует и частота предшествующих госпитализаций в ПБ за год до исследования. Данные показатели в ОИОПП (в среднем 1,0 госпитализация на больного в ОИОПП филиала №1 и 0,76 – в ОИОПП филиала №2) превышали данные ДС и МРО филиала №1 и №2 в 2–4 раза. В филиале №4 на фоне общего невысокого уровня предшествующих госпитализаций разница между ОИОПП и ДС была менее очевидной (0,35 и 0,2 соответственно).

Причем, если в филиалах №1 и №2 больные ОИОПП за год до исследования почти в 2 раза реже поступали в полустационары (сравнение с ДС и МРО), то в филиале №4 данной тенденции отмечено не было (табл. 8).

Указанные выше особенности контингентов отражались и на дозировках применяемых нейролептиков. Если в филиале №1 и №2 наибольшие дозировки назначались больным в ОИОПП (в среднем 661 и 540 мг/сут. в хлорпромазиновом эквиваленте соответственно), а наименьшие – в МРО (370 и 205 мг/сут.), то в филиале №4 различия в средних дозировках нейролептиков в ОИОПП и ДС не достигали уровня статистической достоверности (427 и 394 мг/сут., $p \geq 0,1$).

При анализе особенностей фармакотерапии больных шизофренией в полустационарах на 24.07.2014 было выделено 6 наиболее часто назначаемых «больших» нейролептиков (кветиапин, оланзапин,

рисперидон, клозапин, зуклопентиксол и галоперидол). В наибольших дозировках указанные препараты назначались в ОИОПП, в наименьших – в МРО (табл. 9). Клозапин во всех подразделениях преимущественно назначался в малых дозах (менее 300 ед. хлорпромазинового эквивалента), то есть для дополнительной седации, а не в качестве противорезистентного препарата. Данная тенденция относится и к зуклопентиксолу, когда в средних дозировках (около 300 ед. хлорпромазинового эквивалента) препарат назначался лишь в ОИОПП филиала №2.

Практически половина изучаемых больных получала комбинацию нейролептиков (табл. 9). Как правило, это был комбинированный прием препарата с мощным антипсихотическим эффектом в сочетании с «малым» седативным нейролептиком.

Активность инъекционной терапии короткодействующими нейролептиками в ОИОПП филиала №4 была выше, нежели в ДС ($p \leq 0,05$). Аналогичная тенденция была отмечена и в филиале №2 (36% и 13,04% в ОИОПП и ДС соответственно).

Доля больных, получающих пролонгированный инъекционный нейролептик, косвенно отражающая комплаентность больных, их приверженность терапии или отсутствие таковой, была наибольшей в ОИОПП филиала №1, где большинство (76%) больных получало инъекционный пролонгированный нейролептик. В остальных подразделениях данный показатель был существенно ниже ($p \leq 0,05$) и находился в интервале от 22 до 37% (табл. 9).

По распространенности назначений антидепрессантов и/или нормотимиков судили о доле больных с отчетливым аффективным компонентом в структуре обострений. В большинстве подразделений

доля таких больных превышала 2/3 от всех больных шизофренией.

Таким образом, в целом контингенты полустационаров в рамках одного филиала и подходы к медикаментозному лечению соответствовали задачам того или иного подразделения (ОИОПП, ДС, МРО). При сравнении филиалов отмечены некоторые различия в подходах к фармакотерапии шизофрении, спектре и дозировках применяемых препаратов, стоимости лечения.

Заключение

Основным контингентом полустационарных подразделений психоневрологических диспансеров (ОИОПП, ДС и МРО) являются больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F20–F29), около 2/3 больных. Наиболее тяжелый контингент (уровень госпитализаций, непрерывный тип течения шизофрении и пр.) был характерен для ОИОПП филиалов. Дозировки применяемых нейролептиков соответствовали тяжести состояния, были наибольшими в ОИОПП, наименьшими в МРО. В подразделениях, занимающихся купированием подострых состояний (ОИОПП, ДС), преимущественно использовались типичные нейролептики, а в медико-реабилитационных отделениях – атипичные антипсихотики. Выбор препарата определял стоимость лечения, разница которой между филиалами достигала пятикратного уровня.

Таким образом, проведенный анализ показал, что даже в структуре одной больницы в различных ее филиалах несколько отличаются контингенты полу-

стационарных больных, подходы к терапии, выбор препаратов. В связи с этим сохраняет свою актуальность потребность в разработке и широком внедрении алгоритмов психофармакотерапии шизофрении, в том числе в полустационарных условиях.

Необходимо отметить, что во всех указанных полустационарах фармакотерапия применялась в неразрывной связи с психосоциальным лечением, создавая условия для возможности включения пациентов в реабилитационные программы подразделений.

При этом и критерии направления больных в ОИОПП, ДС и МРО нуждаются в комментариях и доработке. При направлении больного в полустационар (а также при поступлении) важно оценить не только комплаентность больного, остроту состояния, наличие поддержки со стороны родственников и прочее, но и такой важный показатель, как частота госпитализаций в ПБ. Часто госпитализирующиеся больные шизофренией (2 и более за предшествующие 12 мес.) с наибольшей вероятностью должны направляться в ОИОПП, штат которых должен позволять осуществлять полипрофессиональную помощь, включать не только врачей-психиатров, но и социальных работников, клинического психолога, врача-психотерапевта. В МРО преимущественно могут направляться больные в стабилизированном психическом состоянии, со сформированной терапией. Данные больные должны обладать относительно сохранным реабилитационным потенциалом. Критерии оценки эффективности деятельности указанных полустационаров также нуждаются в уточнении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винидиктова Г.И., Висневская Л.Я. Дифференциация контингентов больных и замещающая госпитализацию больных функция дневного стационара // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 2. С. 29–32.
2. Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 5–9.
3. Гурович И.Я., Ньюфельдт О.Г. (ред.). Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи. М.: Медпрактика-М., 2007. 356 с.
4. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., Фурсов Б.Б. Международный опыт реформы психиатрической помощи и дальнейшее развитие психиатрической службы в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 1. С. 5–19.
5. Джагаров М.А. Опыт организации полустационара для душевнобольных // Журнал невропатологии и психиатрии. 1937. Т. 37, № 8. С. 137–147.
6. Джагаров М.А., Балабанова В.К. Дневной стационар для душевнобольных. / 1-я Московская психиатрическая больница. М.: Полиграфкомбинат им. Молотова. 1944. 60 с.
7. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. (ред). Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. М.: Медпрактика-М, 2007. 260 с.
8. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В., Фурсов Б.Б., Зайцева Ю.С., Голланд Э.В. Помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях медико-реабилитационного отделения: нейropsychологические, мотивационные, социально-когнитивные аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 3. С. 5–13.
9. Приказ от 17 мая 2012 года №566н. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 58 с.
10. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1421н. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара»
11. Саркисян В.В. Подострые состояния при шизофрении, их клиника и особенности лечения в дневном стационаре: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1983. 196 с.
12. Степанова О.Н. Комплексная полипрофессиональная помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в отделении настойчивого (интенсивного) лечения в сообществе: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 174 с.
13. Шендеров К.В. Клинико-социальные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях дневного стационара психоневрологического диспансера: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 197 с.
14. Шендеров К.В., Винидиктова Г.И., Костюк Г.П. с соавт. Сравнительный анализ контингента и используемых лечебно-реабилитационных подходов в полустационарных подразделениях психоневрологического диспансера (по материалам однодневной переписи) // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 45–52.
15. Шендеров К.В., Шашкова Н.Г., Лапшин А.О. Отделение интенсивного оказания психиатрической помощи: особенности контингента и оценка эффективности комплексного лечения // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 2. С. 33–39.
16. Briscoe J., McCabe R., Priebe S., Kallert T. A national survey of psychiatric day hospitals // Psychiatr. Bull. 2004. Vol. 28. P. 160–163.
17. Geller J.L. The Last Half-Century of Psychiatric Services // Am. Psychiatr. Assoc. 2000. Vol. 51. P. 41–67.
18. Thornicroft G., Bebbington P. Deinstitutionalisation. From hospital closure to service development // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 155. P. 739–753.

ОСОБЕННОСТИ КОНТИНГЕНТА И ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ПОЛУСТАЦИОНАРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ДИСПАНСЕРОВ (по материалам ПКБ №3 им. В.А. Гиляровского)

**К.В. Шендеров, Г.П. Костюк, Г.И. Винидиктова, Э.О. Гукасян, Е.А. Курилович,
А.О. Лапшин, Н.С. Петрухина**

Осуществлен динамический анализ основных показателей деятельности, а также особенностей контингентов отделений интенсивного оказания психиатрической помощи, дневных стационаров и медико-реабилитационных отделений трех психоневрологических диспансеров.

Основным контингентом полустационаров являются больные шизофренией (2/3 от всех поступлений). Более тяжелый контингент был характерен для отделений интенсивного оказания психиатрической помощи. Для купирования подострых состояний преимущественно использовались типичные нейролептики, самым назначаемым был галоперидол. В медико-реабилитационных отделениях чаще назнача-

лись атипичные антипсихотики.

Показания для направления больных в полустационары также нуждаются в доработке. Часто госпитализирующиеся больные шизофренией (2 и более за предшествующие 12 мес.) с наибольшей вероятностью должны направляться в ОИОПП. В МРО преимущественно должны направляться больные в стабилизированном психическом состоянии, имеющие сохраненный реабилитационный потенциал.

Ключевые слова: дневной стационар, отделение интенсивного оказания психиатрической помощи, медико-реабилитационное отделение, шизофрения, фармакотерапия.

CHARACTERISTICS OF POPULATION AND PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS IN DAY CLINICS BY PSYCHONEUROLOGICAL DISPENSARIES (BASED ON THE MATERIALS OF THE GHILYAROVSKY PSYCHIATRIC HOSPITAL NR. 3)

**K.V. Shenderov, G.P.Kostyuk, G.I. Vinidiktova, E.O. Gukasyan, E.A. Kurilovich,
A.O. Lapshin, N.S. Petrukhina**

The authors analyze basic parameters of functioning and also the population characteristics of psychiatric intensive care wards, day clinics and medico-rehabilitation units by three psychoneurological dispensaries.

The prevalent population of day clinics happen to be schizophrenics (2/3 of all admissions). Psychiatric intensive care wards have more severe patients. Typical antipsychotics are widely used for the treatment of subacute conditions, especially haloperidol. Atypical antipsychotics are more frequently prescribed in medico-rehabilitation units.

The authors conclude that indications for referring patients to day clinics require further specification. Schizophrenics with high hospitalization rate (2 or more admissions in recent 12 months) probably need to be referred to psychiatric intensive care wards, and medico-rehabilitation units should admit patients after stabilization of their mental condition, especially those with rehabilitation potential.

Key words: day clinic, psychiatric intensive care ward, medico-rehabilitation unit, schizophrenia, pharmacotherapy.

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

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

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

Гукасян Эвелина Омаровна – заместитель главного врача по медицинской части филиала №1 ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского ДЗМ»

Курилович Екатерина Александровна – врач-психиатр медико-реабилитационного отделения филиала №1 ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского ДЗМ»

Лапшин Алексей Олегович – врач-психиатр отделения интенсивного оказания психиатрической помощи филиала №1 ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А. Гиляровского ДЗМ»;

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

ТРУДОУСТРОЙСТВО ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НА ПРИМЕРЕ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.Е. Максимова, Н.В. Климок

ГБУЗ ОКПНД, Тверь

Психосоциальная терапия и реабилитация являются неотъемлемыми частями современной концепции оказания психиатрической помощи лицам, страдающим психическими расстройствами, базирующейся на целостном подходе к больному, учете взаимодействия нейробиологических, клиничко-психопатологических, психологических и социально-средовых факторов. В нашей стране проблемы психосоциальной реабилитации в последние годы приобрели особую актуальность. Одной из основных составляющих успешной психосоциальной реабилитации является трудовая реабилитация психически больных, в частности, инвалидов [1–4].

В настоящее время на территории Тверской области зарегистрировано 8 786 лиц, страдающих психическими расстройствами и являющихся инвалидами по психическим заболеваниям. К тому же 503 человека имеют инвалидность по другим заболеваниям (соматическим), но активно наблюдаются психиатрами в связи с наличием психической патологии. Данная категория лиц испытывает значительные трудности с трудоустройством по различным причинам; начиная с особенностей мотивационной сферы психически больных людей и заканчивая нежелательным отношением работодателей.

Одной из главных составляющих реабилитационного процесса психически больных является трудовая терапия. Трудовая занятость – это необходимое условие успешного лечения больных с психическими расстройствами. В свою очередь, данная ситуация выдвигает на первый план работу по трудоустройству данного контингента пациентов. Решение этого вопроса в существующих социальных условиях является сложным, но достижение данной цели выводит больного человека на новый социальный уровень, способствует улучшению его комплаенса с врачом и, соответственно, способствует скорейшему выздоровлению или достижению качественной ремиссии при хронических психических расстройствах.

В последние годы всё большее внимание уделяется так называемому поддерживаемому трудоустройству [5, 6].

Основные условия поддерживаемого трудоустройства:

1. Получение работы без профессиональной подготовки (на рабочем месте).
2. Подбор рабочего места по трудовым рекомендациям в индивидуальной программе реабилитации пациента, с обязательным учетом его пожеланий.
3. Поддержка больного на рабочем месте мастером, куратором, родственником или социальным работником.

В целях развития социальной реабилитации инвалидов по психическим заболеваниям на базе Тверского областного клинического психоневрологического диспансера создана инновационная модель помощи в трудоустройстве психически больных, суть которой заключается в обеспечении, с помощью социального работника диспансера, взаимодействия между специалистами различных служб (специалистов Центра занятости, медико-социальной экспертизы, психологов, врачей-психиатров, социальных работников) в целях поиска рабочего места и трудоустройства инвалидов по психическому заболеванию.

В 2010 году заключено «Соглашение» между Центром занятости населения г.Твери и Областного клинического психоневрологического диспансера (ОКПНД) о сотрудничестве в трудоустройстве пациентов с хроническими психическими расстройствами. В ОКПНД была выделена ставка социального работника по трудоустройству инвалидов.

Созданная модель трудоустройства пациентов Тверского диспансера отличается от программ трудоустройства инвалидов в других региональных психоневрологических диспансерах. Ее суть – ежедневная работа штатного социального работника по трудоустройству инвалидов. Из «Соглашения» следует: Центр занятости выделяет специалиста, который предоставляет вакансии каждые 10–14 дней и список пациентов диспансера, зарегистрированных в Центре занятости как безработные.

Основные этапы работы:

Первый этап – содействие в подборе подходящего рабочего места, исходя из рекомендаций индивидуальной программы реабилитации.

Второй этап – сопровождение к новому рабочему месту по желанию соискателя, помощь в оформлении документов при приёме на работу.

Третий этап – дальнейшее контролирование трудовой деятельности: телефонная связь с работником, с работодателем или личное посещение рабочего места пациента (по его просьбе и с его согласия).

Предварительная работа по трудоустройству заключается в следующем:

1. Центр занятости населения предоставляет в ГБУЗ ОКПНД список вакансий. Большей частью это рабочие специальности, не требующие предварительного обучения: уборщица, подсобный рабочий, сторож, дворник, укладчик, фасовщик и тому подобное.

2. Список безработных пациентов, полученный в Центре занятости, предоставляется врачу-реабилитологу медико-социальной экспертизы для подготовки копий индивидуальных программ реабилитации по данному списку.

3. Амбулаторная служба диспансера выдаёт социальному работнику медицинские карты по этому списку, где имеются необходимые координаты самого соискателя, его родственников, данные об образовании, профессии, опыте работы пациента.

4. Социальный работник, по предоставленному списку, информирует пациентов, сообщая о роли социального работника в возможности помочь им в поиске работы. Назначается день и час встречи.

Первый этап работы начинается непосредственно со встречи с каждым пациентом. Для этого, перед каждой личной встречей, идёт знакомство с трудовыми рекомендациями, содержащимися в индивидуальной программе реабилитации. Предварительно подбираются подходящие вакансии: например, грузчик, агент, посудомойщица и т. д.

Первая встреча с соискателем очень важна: если возникнет взаимопонимание с обеих сторон, то дальнейшая общая цель в поисках работы будет достигаться гораздо успешнее.

На первой личной встрече происходит знакомство с соискателем: его образование, профессия (если есть), изучается трудовая книжка, опыт работы (если был), причины ухода с работы, заболевание, группа инвалидности и обсуждаются пожелания соискателя к новой работе.

Рассматриваются вакансии, выбранные заранее. Если они не устраивают соискателя, то совместно выбирается подходящее рабочее место по имеющимся вакансиям. Если конкретное рабочее место заинтересовало пациента, то социальный работник связывается с работодателем, узнаёт вакантно ли данное рабочее место, и если оно ещё востребовано, то предлагается данный соискатель. В случае отказа работодателя (а это зачастую бывает, когда узнают об инвалидности), продолжается поиск других вакансий. При наличии договоренности с работодателем, обговаривается время его встречи с соискателем. Если на первой встрече не удалось найти

рабочее место, то назначается повторная встреча с соискателем при наличии нового списка вакансий.

При выборе вакансий первоочередное значение имеют: первое – продолжительность рабочего дня. Это должен быть неполный рабочий день, гибкий график, сдельный труд; второе – заработок; третье – место расположения работы.

В случае, если соискатель желает работать по своей профессии, и есть для этого рекомендации в индивидуальной программе реабилитации, то в Центре занятости специально для этого пациента по нашей просьбе идет подбор нужных вакансий. Например, работа фармацевта, юриста, оператора ЭВМ, авторемонтника.

Второй этап – сопровождение к рабочему месту (полностью зависит от желания соискателя). Большинство самостоятельно справляются с дальнейшим устройством на работу. Только 10–15% нуждаются в помощи при первой встрече с работодателем.

Например, две молодые женщины, 32 года были определены на рабочие места по сборке художественных изделий в ООО «Тверские сувениры». С участием социального работника они прошли собеседование, оформили документы в отделе кадров, были сопровождены до рабочего места и не оставлены без внимания первые три часа, с целью помощи в адаптации.

Третий этап – контроль со стороны социальной службы ГБУЗ ОКПНД за трудоустроенными больными. Это также зависит от желания работающих пациентов. Большинство не желают вмешательства в их трудовой процесс. Помощь оказывается только по их просьбе.

Пациент С. работает портным на швейном предприятии. Обратился с просьбой: поговорить с директором предприятия о предоставлении ему административного отпуска на 8 дней. Руководством было отказано ему в предоставлении отпуска. Беседа с руководителем разрешила конфликт.

Пациент А. (20 лет, среднепрофессиональное образование) работал на росписи художественных изделий в ООО «Тверские сувениры». Пароксизмы эпилепсии с частотой 1–2 раза в неделю мешали работе окружающим. После разговора с директором предприятия больному было выделено отдельное место работы.

Под постоянным контролем социальной службы находятся только те пациенты, которые определены на рабочие места по Государственным региональным программам.

В 2010–2011 гг. действовала «Антикризисная программа» для поддержки инвалидов в трудоустройстве с обустройством рабочего места в 30 000 рублей. С января 2012 года действует «Региональная программа Тверской области реализации дополнительных мероприятий по содействию трудоустройства незанятых инвалидов». Работодатель получает от Центра занятости 50 000 рублей за специально оборудованное место инвалиду.

По данным программам 6 пациентов трудоустроено по специальностям: роспись художественных изделий, подсобный рабочий, уборщик, грузчик, сборщик сувениров.

Например, пациентка С. определена на работу в ООО «Тверские сувениры» росписчиком художественных изделий. С поддержкой она успешно прошла собеседование, проверку художественных способностей, оформила в Центре занятости рабочий договор между ней, работодателем и Центром занятости, в отделе кадров – документы. В дальнейшем ежемесячно контролировалась адаптация С. на новом рабочем месте (посещение, телефонные разговоры). Постоянный контроль за работающими пациентами возможен только при наличии трехстороннего договора между Центром занятости, работодателем и работником, что и даёт право требовать от руководства предприятий отчёта в соблюдении режима неполного рабочего дня, перерывов, отпуска, прав инвалидов и т. д.

Все три этапа: подбор рабочего места, сопровождение к рабочему месту и контроль за работой пациентов являются главными составляющими поддерживаемого трудоустройства.

По соглашению с Центром занятости должна оказываться помощь в содействии при трудоустройстве тем пациентам, которые зарегистрированы в Центре занятости как безработные. Но уже после первого месяца работы стало ясно, что желающих работать гораздо больше. Каждый день приходили и приходят до настоящего времени люди за помощью в трудоустройстве, советом, не зарегистрированные в Центре занятости населения.

Со временем нами были выделены три основные группы безработных.

К первой группе относятся соискатели, что зарегистрированы в Центре занятости, которые приходят только по приглашению за дополнительными вакансиями. Это самая инертная группа. Большинство пациентов состоит под наблюдением только для получения пособия по безработице. Очень часто они игнорируют предложенную им помощь по поиску работы: не являются на встречи, не отвечают на звонки, придумывают разные причины своей пассивности.

Вторая группа – это те соискатели, которые ранее были клиентами Центра занятости, но по разным причинам ушли из Центра и самостоятельно занимаются поиском работы. У нас ищут посредника между ними и работодателями.

Третья группа – самая большая и самая мобильная. Это пациенты, которые не пользуются услугами Центра занятости и даже зачастую не имеют группу инвалидности, а значит не имеют и индивидуальных программ реабилитации, необходимых трудовых рекомендаций. Тогда только консультация с лечащим врачом пациента и его трудовые рекомендации могут помочь данному соискателю в поиске нужных рабочих мест.

В частности, пациентка Е., 27 лет обратилась с просьбой найти ей работу внештатного корреспондента. Имеет высшее профессиональное образование (журналистский факультет университета). Лечащий врач больной поддержал её желание работать по специальности. После усиленных поисков удалось определить Е. в областную газету внештатным корреспондентом.

Неотъемлемой частью деятельности по трудоустройству психически больных является работа с родителями пациентов и их родственниками.

Каждый третий соискатель приходит с мамой, женой или мужем для поддержки. Зачастую, мать или жена могут объяснить лучше, какую работу сможет выполнять её сын, дочь, муж. Процесс поиска рабочего места часто происходит путём телефонных переговоров с родными. Предоставляется информация о нужных вакансиях, предварительно согласованная с работодателями. Родственники в дальнейшем сообщают, обращались ли пациенты по данным адресам и были ли взяты на работу.

Процесс поиска нужного рабочего места длителен и может продолжаться от одного до семи месяцев и более. Зачастую приходят на приём только родители, чаще матери, за психологической поддержкой, советом. Им хочется помочь взрослеющим детям найти своё место не только на работе, но и в личной жизни. Обращаясь, они ищут того «авторитета», к которому дети прислушаются.

Пациентка И., 38 лет, продавец продуктовых товаров. В течение двух лет поменяла семь рабочих мест. Причина увольнения с работы одна и та же – конфликт с руководством. Раньше работала директором магазина, старшим продавцом. Но, работая продавцом уже в продовольственных палатках, стала в некорректной форме указывать работодателю на недостатки. Несколько психологических бесед с пациенткой помогли ей найти нужную тактику во взаимоотношениях с коллегами и начальством. Сейчас она работает лаборантом в Медицинской Академии уже два года.

На базе Центра занятости пациенты, ожидающие трудоустройства, могут получить новую профессию. Шесть соискателей получили профессии автослесаря, оператора ЭВМ, маляра-штукатура, столяра, имея в индивидуальной программе реабилитации необходимые рекомендации на данную специальность. Обучение длится от двух до четырёх месяцев. После обучения и получения специальности Центр занятости не гарантирует трудоустройства и снимает соискателя с регистрации. И здесь начинаются сложности в трудоустройстве: профессия есть, а опыта работы нет. А без опыта работодатели отказываются брать на работу. За последние четыре года обратилось первично 136 пациентов, из них трудоустроено 93 соискателя (68%). Из общего числа трудоустроенных 19 пациентов сменили от двух до семи мест работы. По своей профессии трудоустроен 21 чело-

век (22%) по специальностям юрист, портной, фармацевт, швея, продавец, автослесарь и оператор.

На неквалифицированную работу определены 58 пациентов (62%): дворник, грузчик, посудомойщица, почтальон, сторож и уборщица.

В Лечебно-производственные мастерские при ГБУЗ ОКПНД определены 15 человек. В индивидуальных программах реабилитации в графе «трудовые рекомендации» данным пациентам рекомендована работа в специально созданных условиях.

Сложности, с которыми мы столкнулись в данной работе, были ожидаемы, исходя из особенностей психопатологической симптоматики пациентов психиатрического профиля и объективных особенностей рынка труда в настоящее время. Продолжительность работы на одном месте в подавляющем большинстве случаев колеблется от одного месяца до года. «Текучка» охватывает почти половину трудоустроенных пациентов.

Основные причины ухода пациентов с работы:

- 1) по собственному желанию 60% (тяжёлые условия труда);
- 2) увольнения после одномесячного испытательного срока (35%);
- 3) сокращение штатов (5%).

В связи с вышеперечисленными особенностями на сегодняшний день из 93 трудоустроенных больных устойчиво работают только 32 человека.

В работе по трудоустройству используются не только те вакансии, которые предоставляются Центром занятости. База нужных вакансий пополняется информацией из еженедельных газет: «Работа», «Ярмарка», «Новая работа», используется «бегущая рабочая строка» на телеэкране.

В январе 2013 года лечебно-производственные мастерские переехали в новое здание, построенное на территории диспансера. Здесь успешно работают три цеха: швейный, столярный, картонажный, мастерские по керамике, батику, художественной вышивке.

В течение 2010–2015 гг. в Тверской области действуют региональные программы, помогающие инвалидам в поиске рабочего места.

Региональная программа Тверской области по реализации дополнительных мероприятий по содействию трудоустройству незанятых инвалидов от 12 января 2014 года предусматривала выплату работодателю уже в этом году 70 000 рублей за специально оборудованное рабочее место для инвалида (в 2010 – 30 000 руб., в 2012 – 50 000 руб.). К сожалению, эта программа охватывала только частные предприятия и не распространялась на бюджетные рабочие места. Это, конечно, значительно сократило «рабочий плацдарм» по трудоустройству инвалидов, тем более, что индивидуальные предприниматели очень неохотно приняли участие в этой программе. Результат работы данной программы неутешительный: ни одного пациента нашего диспансера не удалось тру-

доустроить, так как Центр занятости не направил нам списка предприятий, желающих предоставить рабочие места. Анализируя провал этой программы с руководством Центра занятости, нами было предложено распределить 70 000 рублей на две части: например, 30 000 получает работодатель на обустройство рабочего места, 40 000 будет выплачиваться самому инвалиду в течение, например первого года работы ежемесячно. Это будет действенной материальной поддержкой инвалиду, пока он не адаптируется на новом рабочем месте.

6 апреля 2015 года была принята региональная программа «Социальная занятость инвалидов», по которой каждый работодатель, заключивший соответствующий договор с Центром занятости, получает «бесплатного» специалиста. Это значит, что Центр занятости полностью оплачивает работу данного сотрудника на данном рабочем месте из расчёта 9 000 рублей в месяц, а также налоги, больничный лист и т. д. до конца 2015 года. Условия этой программы были с энтузиазмом приняты всеми работодателями, к которым мы успели обратиться в апреле месяце. Нами уже предложены три кандидатуры наших пациентов: швея, пользователь ПК, росписчик художественных изделий на предприятиях ООО «Лора» и «Тверские сувениры». Руководство этих ООО уже подали пакет документов в Центр Занятости на заключение соответствующего договора. Надеемся, что социальная программа этого года будет стимулировать работодателей к более интенсивному сотрудничеству и с Центром занятости, и нашими соискателями. Трудовые рекомендации, которые предлагает медико-социальная экспертиза в индивидуальной программе реабилитации, должны чётко определять спектр работ, который может выполнять данный пациент. Очень важно выслушать пожелания как самого пациента, так и его родных, каким видом деятельности он хотел и смог бы заниматься, так как часто рекомендации МСЭ и желания пациентов расходятся.

Формулировка «Работа в специально созданных условиях» должна быть конкретизирована: сокращённый рабочий день с уточнением часов работы, предоставление наставника, хотя бы на первое время работы, предоставление двух-трех перерывов в течение рабочего дня, и так далее в зависимости от заболевания пациента.

Мы считаем, что дальнейшую работу по трудоустройству пациентов значительно ускорило бы создание при Центре занятости специального отдела по работе с инвалидами. Тогда нашими пациентами, состоящими на учёте как безработные, занимался бы только один инспектор. И общее взаимодействие между ГБУЗ ОКПНД, Центром занятости населения и работодателями делало бы подбор рабочих мест более целенаправленным. В таком случае было бы легче осуществлять подбор рабочих мест индивидуально для каждого отдельного соискателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М. 2004, 402 с.
2. Доненко И.Е., Шашкова Н.Г., Вещугина Т.С. Реабилитация больных шизофренией в рамках модели «Клубный дом» // Социальная и клиническая психиатрия. 2000 Т.10, № 1. С.40–45
3. Левина Н.Б., Любов Е.Б., Русакова Г.Н. Труд и тяжелое психическое расстройство: проблемы и решения. Часть 1 // Социальная и клиническая психиатрия 2010. Т. 20, № 1 С. 91–99.
4. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова и соавт. М: ИД Медпрактика, М. 2007. 260с.
5. Bond G.R. Supported employment: evidence for an evidence –based practice // Psychiatr. Rehab. J. 2004. Vol. 27. P. 345–359
6. McFarlant W.R., Dashay R.A., Deakin S.S.et al. Employment outcomes in family –aided assestive community treatment // Am. J. Orthopsychiatry. 2000. Vol. 70. P 203-214

ТРУДОУСТРОЙСТВО ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НА ПРИМЕРЕ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.Е. Максимова, Н.В. Климок

В статье представлен опыт организации трудовой занятости больных с психическими расстройствами в Тверской области. Дается описание инновационной модели помощи в трудоустройстве больных-инвалидов по психическому заболеванию, суть которого заключается в обеспечении взаимодействия специалистов различных служб (специалистов Центра занятости, медико-социальной экспертизы, психологов, врачей-психиатров, социальных работников) в целях поиска рабочего места и трудоустройства с использо-

ванием принципа поддерживающего трудоустройства. Приводятся подробное описание работы социального работника ПНД – специалиста по трудоустройству, конкретные примеры работы с больными и их родственниками, характеристики различных региональных программ по трудоустройству психически больных-инвалидов. Статья представляет большой практический интерес для всех специалистов, занятых в области психосоциальной реабилитации психически больных.

HELPING WITH EMPLOYMENT FOR PERSONS WITH MENTAL DISORDERS (EXPERIENCE FROM THE TVER REGION)

N.E. Maximova, N.V. Klimok

This article presents the experience of arranging employment for persons with mental disorders in the Tver Region. The authors describe an innovative model of helping with employment for persons with disabilities caused by mental disorders. The essence of this model consists in interaction of specialists from different services, e.g. those from the Employment Centre, medico-social evaluation unit, psychologists, psychiatrists and social workers, in order to help to find an adequate job or employment for a person with restrictions. The authors describe in detail the contents of work of a social worker that specializes in finding

employment for the clients of the Psychoneurological dispensary and give examples of communication with patients and their family members and also characteristics of different regional employment programs for persons with restrictions due to mental disorders. This article is intended for practitioners involved in psychosocial rehabilitation of mental patients.

Key words: employment for persons with disabilities caused by mental disorders, employment programs, interaction of specialists from different services

Максимова Наталья Евгеньевна – главный врач ГБУЗ ОКПНД, Тверская область; e-mail: tokpnd@tvcom.ru
Климков Наталья Вениаминовна – социальный работник ГБУЗ ОКПНД, Тверская область; e-mail: tokpnd@tvcom.ru

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

А.Б. Шмуклер

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

Данная публикация представляет собой расширенный реферат статьи G.I.Papakostas и L.Culpepper «Понимание и регулирование когниции у депрессивного больного», опубликованной около 1 года назад в «The Journal of Clinical Psychiatry» [15] и основанной на материалах телеконференции «Когниция у депрессивных больных», состоявшейся в сентябре-октябре 2014 года. В ней авторы развивают оригинальную концепцию о роли когнитивных нарушений в структуре депрессивного синдрома с привлечением обширного материала нейропсихологических и нейробиологических исследований. При этом, учитывая, что ряд положений, приводимых в реферируемой работе, не являются широко обсуждаемыми в отечественной психиатрической литературе, они снабжены комментариями из других источников.

Во введении G.I.Papakostas и L.Culpepper обращают внимание на возрождающийся интерес к проблеме когнитивных нарушений при депрессии. Авторы подчеркивают, что, хотя трудности концентрации внимания и принятия решений, характерные для больных с депрессивной симптоматикой, улучшаются при ее купировании, определенный уровень когнитивных расстройств выявляется и при эутимическом статусе, ухудшая психосоциальное функционирование во всех сферах (трудовой, бытовой, повседневной активности) [8].

Отмечается, что к когнитивным нарушениям относят расстройства внимания, краткосрочной и долговременной памяти, скорости обработки информации и исполнительной функции. Последняя, как указывается, является мультимодальным процессом, предполагающим соблюдение ряда требований. Во-первых, необходим вклад мотивационной составляющей или позитивного аффекта для выполнения задачи или достижения цели. Во-вторых, для успешного функционирования необходимо игнорировать негативные аффективные стимулы (например, страх и тревогу, которые подавляют навыки решения проблемы и организованных действий, увеличивая вероятность ошибки или даже способствуя прекращению данной активности). Кроме того, исполни-

тельное функционирование требует игнорирования нерелевантных стимулов, что позволяет фокусироваться на задаче и разрабатывать план ее решения, а также предоставляя возможность быстро и точно извлекать информацию из памяти.

Авторы обращают внимание, что когниция может быть подразделена на «холодную» (cold cognition) и «горячую» (hot cognition). Подробно этот вопрос освещается в обзоре J.P.Roiser и B.J.Sahakian [20]. Указывается, что «холодная» когниция отражает информационный процесс в отсутствие каких-либо эмоциональных воздействий, тесты эмоционально нейтральны, а их результаты не являются мотивационно релевантными (посредством мотивационного воздействия потенциально возможно превратить «холодный» тест в «горячий»).

Нейропсихологические тесты обычно являются «холодными». В то же время, в случаях использования при нейропсихологическом тестировании эмоционально значимых стимулов («горячая» когниция) у депрессивных больных (как получавших лечение, так и никогда не лечившихся) отмечается негативное смещение результатов в противоположность лицам, никогда не обнаруживавшим депрессивную симптоматику, у которых имеется положительное смещение результатов, что предположительно связано с устойчивостью к эмоционально негативной информации. Например, F.C.Murphy и соавт. [14] продемонстрировали, что при предъявлении эмоционально насыщенных слов реакция здоровых лиц происходит быстрее на положительно окрашенные слова и медленнее на отрицательно окрашенные, в то время как у больных с депрессией – наоборот. Подобные результаты наблюдались и у ранее не лечившихся пациентов [7].

Остановившись на нейроанатомии и нейрофизиологии когнитивных нарушений у депрессивных больных, G.I.Papakostas и L.Culpepper [15] отмечают необходимость рассмотрения взаимоотношений между 3 макронейросетями головного мозга: центральной исполнительной сетью (the central executive network – CEN), сетью при-

ритетных стимулов (the salience network – SN) и сетью пассивного режима (the default-mode network – DMN). Центральная исполнительная сеть «отвечает» за высший уровень когнитивного функционирования, в частности, за контроль внимания и рабочую память; сеть приоритетных стимулов «мониторит» внешние события, определяя их значимость; сеть пассивного режима «включается», когда мозг находится в состоянии покоя и инактивируется при выполнении когнитивных заданий (интегрирует относящуюся к «Я» когнитивную активность, включая интроспекцию и автобиографическую память) [2, 9].

Сеть приоритетных стимулов (SN) и ее взаимодействие с центральной исполнительской сетью (CEN) и сетью пассивного режима (DMN) дает возможность оценить происходящие (значимые) события, идентифицировать те из них, которые требуют ответа и путем активации CEN обеспечить исполнительный контроль ответа организма. При «включении» SN и CEN сеть пассивного режима деактивируется [15]. В случаях недостаточности этого «переключения» развивается ангедония, ухудшается концентрация и развиваются другие когнитивные проблемы, наблюдаемые при депрессивной симптоматике. Гиперактивность сети пассивного режима может способствовать развитию стойких негативных мыслей и препятствовать исполнительному функционированию.

Чрезвычайно важным представляется указание авторов [15], что изменения, происходящие в этих сетях, могут проявляться не только клинически очерченной депрессивной симптоматикой, но и когнитивными нарушениями, менее очевидными для клинициста (выявляемыми с помощью специальных тестов). Во многих случаях эти нарушения (и лежащие в их основе изменения в работе нейросетей) обнаруживаются до дебюта заболевания и персистируют между аффективными фазами, в период эутимии, рассматриваясь как ключевой процесс развития болезни.

В частности, в популяционном исследовании здоровых лиц, у части из которых в 3-летнем катамнезе развилось большое депрессивное расстройство, было показано, что более низкая эпизодическая память может рассматриваться как преморбидный индикатор депрессии [1].

В мета-анализе, посвященном изучению когнитивного дефицита у больных с первым эпизодом большого депрессивного расстройства, скорость психомоторных реакций и память пациентов коррелировали с динамикой их клинического состояния, в то время как внимание и исполнительное функционирование, по мнению авторов, являются ранними маркерами заболевания и мишенью для соответствующих ранних интервенций [11].

В другом мета-анализе, рассматривающем когнитивные нарушения у больных с депрессией, показано их наличие не только у пациентов с актуальной

депрессивной фазой (как на этапе лечения, так и не получающих психофармакотерапию), но и находящихся в состоянии интермиссии [18]. При этом величина эффекта была наибольшей для таких показателей, как исполнительное функционирование (от $-0,53$ до $-0,61$) и внимание ($-0,52$). Согласно 3-летнему катамнестическому исследованию, наличие когнитивных симптомов у депрессивных пациентов наблюдается в течение 44% времени ремиссии [4].

В указанном отношении представляет интерес публикация P.Weiland-Fiedler и соавт. [22], которые изучили когнитивные нарушения у пациентов, перенесших несколько депрессивных эпизодов и находящихся на момент обследования в состоянии стойкой интермиссии, которая определялась как отсутствие депрессивной симптоматики по шкале Монгомери-Асберг (<6 баллов) на протяжении, как минимум, 3 месяцев (фактически, средняя длительность ремиссии составляла 2,5 года) без приема поддерживающей терапии. При этом дефицит отдельных функций был представлен неравномерно с преобладанием проблем поддержания внимания, которые авторы рассматривают как маркер уязвимости для большой депрессии, однако без признаков специфичности, поскольку подобные расстройства также обнаруживаются у больных с биполярным расстройством и шизофренией, причем выраженность нарушений когниции у двух последних групп выше.

Так, в исследовании больных с большим депрессивным расстройством и расстройствами биполярного спектра, находящихся на момент исследования в состоянии эутимии, было показано, что у биполярных пациентов нейрокогнитивный дефицит является более глубоким, что, по мнению авторов, отражает более выраженный диатез данной категории больных по сравнению с пациентами с униполярной депрессией [21]. При этом указывается, что выявленные расстройства связаны с особенностями функционирования префронтального кортекса и гиппокампа.

Как отмечается в реферируемой статье [15], на когнитивные нарушения при депрессии оказывают влияние восходящие и нисходящие нейрональные связи. Префронтальный кортекс направляет сигналы к базальным ганглиям, гиппокампу и амигдале, а также в нижележащие области мозга, получая обратную связь (рисунок). Имеющиеся на сегодняшний день данные (в том числе нейровизуализационные исследования) указывают на обнаруживаемые у больных с депрессией изменения в структуре и функционировании данных отделов головного мозга и связанные с этим функциональные нарушения, включая нейрокогнитивный дефицит [3].

Регуляция аффективной сферы осуществляется как прямо, так и косвенно [15]. Прямая регуляция связана с активацией CEN и SN, наряду со снижением активности миндалевидного тела. Для косвенной регу-



Аффективная орбитофронтальная петля (адаптировано из S.R.Chamberlain, B.J.Sahakian [3])

ляции достаточно только уменьшения активности амигдалы без «подключения» упомянутых нейросетей. Редуцированное ингибирование активности миндалевидного тела в этих случаях способствует негативным сдвигам.

Описанные процессы обеспечиваются рядом нейротрансмиттерных систем: серотониновой, норадреналиновой, дофаминовой, глутаматергической [15]. В частности, последняя вовлечена в активацию и переключение SN и CEN, а также в деактивацию DMN. Развитие депрессии также связано со снижением нейрогенеза, сокращением нейрональной и глиальной продукции, уменьшением дендритической и синаптической пролиферации. Эти процессы могут сочетаться с другими изменениями, влияющими на нарушение когниции: гормональными, воспалительными, оксидантным стрессом, продукцией нейротрофического фактора головного мозга. Кроме того, на

когницию также оказывают влияние генетические и эпигенетические факторы, включая обусловленные ранним детским опытом и травмой.

В целом, подчеркивается, что распространенность когнитивных нарушений у больных большим депрессивным расстройством должно нацеливать клиницистов на диагностику не только собственно депрессивной симптоматики, но и нарушений когниции [15]. При этом проведенное международное исследование с включением 61 психиатра, которые оценивали когницию пациентов в своей повседневной практике, выявило разнообразие мнений в отношении особенностей оценки [6]. Большинство психиатров (61%) считали, что нет необходимости в проведении специальных когнитивных тестов, полагаясь только на клиническую оценку. Однако и среди остальных не было единства в отношении того, какие инструменты целесообразно использовать. В связи с этим авторы рецензируемой статьи приводят список и краткое описание наиболее употребляемых когнитивных тестов (таблица).

Следует отметить, что представленные данные носят не только узко теоретический характер, но и имеют существенное практическое значение. Отмечаемые у депрессивных больных когнитивные нарушения (в том числе, при эутичном статусе) должны учитываться в диагностике и при выборе терапевтической тактики. В частности, J.P.Roiser и B.J.Sahakian [19, 20] в свете разделения когниции на «холодную» и «горячую» считают необходимым переосмыслить когнитивную модель депрессии Бека, лежащую в основе когнитивно-бихевиоральной терапии. Предлагаемая интегративная модель учитывает как традиционные психологические рамки, так и современные достижения психофармакологии.

В реферируемой статье подчеркивается, что когнитивные нарушения (и особенно нарушение исполнительной функции) достаточно тяжело поддаются терапии традиционными антидепрессантами [15]. Авторы приводят данные, касающиеся трех препаратов (дулоксетина, циталопрама и вортиоксетина), изученных в отношении влияния на когнитивную функцию у депрессивных больных.

Нейропсихологические тесты для оценки отдельных когнитивных функций [15]

Показатель	DSST	Тест Струпа	TMTA	TMTB	RAVLT	SRT	CRT	LNST	TDCT
Внимание	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оперативная память					X			X	
Отсроченная память					X				
Скорость обработки информации	X	X	X			X	X		X
Общая когниция и исполнительская функция	X	X		X			X	X	X

Примечание: CRT (Choice Reaction Time) – время принятия решения; DSST (Digit Symbol Substitution Test) – тест замены цифровых символов; LNST (Letter-Number Sequencing Test) – тест буквенно-численной последовательности; MMSE (Mini-Mental Status Exam) – краткое исследование психического состояния; RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) – тест Рея на слухоречевое заучивание; SRT (Simple Reaction Time) – время простой (двигательной) реакции; TDCT (Two Digit Cancellation Test) – тест на вычеркивание двухзначных цифр; TMT (Trail-Making Test) – тест слежения (соответственно, вариант «А» и «В»); тест Струпа (Stroop Test).

В одном из исследований дулоксетин назначался амбулаторным пожилым больным с депрессией [17]. Препарат был признан эффективным ($P<0,02$) по сравнению с плацебо в отношении глобальной оценки когнитивной функции, рабочей памяти ($P=0,003$) и отсроченного воспроизведения ($P=0,02$). По остальным 3 тестам (DSST, TDCT, LNST) различий с плацебо выявлено не было.

В 8-недельном исследовании пожилых больных (старше 75 лет) с большим депрессивным расстройством [5] также не было выявлено статистически значимых различий между циталопрамом и плацебо по тесту замены цифровых символов (DSST).

При сравнении нового антидепрессанта вортиоксетина с дулоксетином и плацебо у 452 амбулаторных больных старше 65 лет с большим депрессивным расстройством было выявлено улучшение показателей при применении обоих препаратов по показателям непосредственного и отсроченного воспроизведения (RAVLT), однако только вортиоксетин значимо опережал плацебо по тесту замены цифровых символов (DSST), характеризующему скорость обработки информации и исполнительную функцию [10]. При этом, как показал пат-анализ, 83% влияния вортиоксетина на результаты выполнения DSST объяснялось прямым эффектом препарата, не зависящим от уменьшения выраженности депрессивной симптоматики (для дулоксетина этот показатель составил только 26%).

R.S.McIntire и соавт. [13] опубликовали результаты первого плацебо-контролируемого исследования, специально посвященного изучению когниции у больных с большим депрессивным расстройством в возрасте 18–65 лет (в течение 8 недель 602 пациента

получали плацебо либо вортиоксетин в дозе 10 или 20 мг в день). При применении обеих доз препарата отмечалось существенное, статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение общего когнитивного функционирования ($P<0,001$) и показателей других тестов (DSST, RAVLT, TMTA, TMTB, SRT, CRT, тест Струпа).

В другом недавно выполненном исследовании [12] вортиоксетин (10 и 20 мг) сравнивался с дулоксетином (60 мг в сутки) и плацебо. Лечение (в течение 8 недель) получали 602 пациента (в возрасте 18–65 лет) с большим депрессивным расстройством. Вортиоксетин в отличие от дулоксетина превосходил плацебо ($P<0,05$) по влиянию на DSST. Проведенный пат-анализ подтвердил, что эффект вортиоксетина был главным образом связан с прямым влиянием препарата на когницию, которая улучшалась в значительной степени независимо от динамики депрессивной симптоматики.

В заключение следует отметить, что, как справедливо отмечается в работе A.L.Pehrson и соавт. [16], вопросу влияния антидепрессантов на когнитивную функцию больных с депрессией несправедливо уделяется недостаточно внимания даже в крупных, с хорошим дизайном клинических исследованиях. Между тем, анализ данной проблемы представляется весьма перспективным как с точки зрения понимания патогенеза депрессивного расстройства, так и появления новых возможностей его ранней диагностики (выявление маркеров риска развития), профилактики (разработка соответствующих тренинговых методик) и терапии (появление новых антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Airaksinen E., Wahlin A., Forsell Y., Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115. P. 458–465.
2. Bressler S.L., Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles // *Trends in Cognitive Sciences.* 2010. Vol. 14, N 6. P. 277–290.
3. Chamberlain S.R., Sahakian B.J. The neuropsychology of mood disorders // *Cur. Psychiatr. Rep.* 2006. Vol. 8. P. 458–463.
4. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41, N 6. P. 1165–1174.
5. Culang M.E., Sneed J.R., Keilp J.G., Rutherford B.R., Pelton G.H., Devanand D.P., Roose S.P. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009. Vol. 17, N 10. P. 881–888.
6. El Hammi E., Samp J., Rémuat C., Auray J.P., Lamure M., Aballéa S., Kooli A., Akhras K., Toumi M. Difference of perceptions and evaluation of cognitive dysfunction in major depressive disorder patients across psychiatrists internationally // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 4, N 1. P. 22–29.
7. Erickson K., Drevets W.C., Clark L. et al. Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162, N 11. P. 2171–2173.
8. Evans V.C., Iverson G.L., Yatham L.N., Lam R.W. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75, N 12. P. 1359–1370.
9. Jilka S.R., Scott G., Ham T., Pickering A., Bonnelle V., Braga M.R., Leech R., Sharp D.J. Damage to the Salience Network and Interactions with the Default Mode Network // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34, N 33. P. 10798–10807.
10. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27, N 4. P. 215–223.
11. Lee R.S.C., Hermens D.F., Porter M.A., Redoblado-Hodge M.A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 140. P. 113–124.
12. Mahabeshwarkar A.R., Jacobsen P.L., Serenko M., Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder // *Hum. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 64–72.
13. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17, N 10. P. 1557–1567.
14. Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein J.S. et al. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // *Psychol. Med.* 1999. Vol. 29, N 6. P. 1307–1321.
15. Papakostas G.I., Culppepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient // *J. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 76, N 4. P. 418–425.
16. Pehrson A.L., Leiser S.C., Gulinello M., Dale E., Li Y., Waller J.A., Sanchez C. 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. 2015. Vol. 753. P. 19–31.
17. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., Sheikh J., Xu J., Dinkel J.J., Rotz B.T., Mohs R.C. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164, N 6. P. 900–909.
 18. 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
 19. Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J. Cognitive mechanisms of treatment in depression // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37, N 1. P. 117–136.
 20. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // CNS Spectrums. 2013. Vol. 18. P. 139–149.
 21. Smith D.J., Muir W.J., Blackwood D.H.R. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder // Bipolar Disord. 2006. Vol. 8. P. 40–46.
 22. Weiland-Fiedler P., Erickson K., Waldeck T., Luckenbaugh D.A., Pike D., Bonne O., Charney D.S., Neumeister A. // Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression // J. Affect. Disord. 2004. Vol. 82. P. 253–258.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

А.Б. Шмуклер

Данная публикация представляет собой расширенный реферат статьи G.I.Papakostas и L.Culpepper «Понимание и регулирование когниции у депрессивного больного», опубликованной около 1 года назад в «The Journal of Clinical Psychiatry» и основанной на материалах телеконференции «Когниция у депрессивных больных», состоявшейся в сентябре-октябре 2014 года. В ней авторы развивают оригинальную концепцию о роли когнитивных нарушений в структуре депрессив-

ного синдрома с привлечением обширного материала нейropsychических и нейробиологических исследований. При этом, учитывая, что ряд положений, приводимых в реферируемой работе, не являются широко обсуждаемыми в отечественной психиатрической литературе, они снабжены комментариями из других источников.

Ключевые слова: депрессия, когниция, макронейросети, антидепрессанты.

COGNITIVE IMPAIRMENT IN DEPRESSIVE SYNDROM

A.B. Shmukler

This publication is an extended summary of the article “Understanding and Managing Cognition in Depressed Patient” by G.I.Papakostas and L.Culpepper, published about 1 year ago in “The Journal of Clinical Psychiatry” (the article is based on materials teleconference “Cognition in the depressed patient”, held in September-October 2014). The authors developed an original concept on the role of cognitive impairment in the

structure of depressive syndrome on the basis of extensive material of neuropsychological and neurobiological studies. A number of provisions contained in the reviewed work, are not widely discussed in Russian psychiatric literature, so they are commented on using some other sources.

Key words: depression, cognition, neuronal networks, antidepressants

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: ashmukler@yandex.ru

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АСПЕКТЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА

М.Г. Узбеков¹, И.Я. Гурович¹, С.А. Иванова²

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

Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра СО РАМН²

Биологические маркеры позволяют: 1) уточнить диагноз заболевания и прогнозировать его исход; 2) лучше понять патогенез и патофизиологические механизмы; 3) прогноз прогрессирования заболевания и мониторинг его течения. Кроме того, биомаркеры дают возможность обнаружения мишеней лекарственных препаратов, что может способствовать созданию новых лекарственных препаратов с заданными свойствами и способствовать разработке новых терапевтических подходов.

Исследования биомаркеров достигли результатов в разных областях клинической медицины, таких как сердечно-сосудистые заболевания, поражения печени и ряд других. Однако в психиатрии до настоящего времени не найдено ни одного потенциального биомаркера, который был бы внедрен в клиническую практику [97, 103].

В этом плане использование методологии системного подхода может привести к прогрессу в биологической психиатрии. Системный подход, в отличие от редукционистского, указывает на очень сложную природу психических расстройств, так как такие расстройства характеризуются мультифакторными генетическими и средовыми взаимоотношениями наряду с динамикой белковых нарушений, вызываемыми как клеточные, так и структурные изменения на нейрональном уровне. Поэтому оценка психических расстройств не может проводиться только, например, на поведенческом или клеточном уровне, а должна рассматриваться в совокупности всех различных компонентов таких заболеваний.

Усиливается понимание сложности психических расстройств, не адекватности существующих диагностических, прогностических и терапевтических подходов и отсутствию специфичных тому или иному заболеванию молекулярных биомаркеров. Сложность психических расстройств связана с высоким уровнем этиологической гетерогенности и вовлечения множества мультифакторных средовых и генетических эффектов [74, 97].

Мутация одного гена не может ясно объяснить фенотип психических расстройств. Клинические проявления обычно являются результатом влияния различных генов совместно с множеством эпигенетических механизмов [30].

Существует много ограничений при изучении психических расстройств. Они включают в себя и отсутствие доступа к тканям мозга, и взаимное перекрытие симптомов, что может влиять и влияет на диагностическую неопределенность, и неспособность идентифицировать специфические диагностические биомаркеры, используя современные визуализационные методы, такие как функциональная магнито-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, одно-фотонная эмиссионная компьютерная томография и другие [74].

Молекулярно-биологические подходы могут способствовать более точной и объективной диагностике заболевания, а это в свою очередь будет способствовать развитию способов целенаправленной, персонализированной терапии. Предшествовавшие молекулярно-биологические подходы, при которых исследовался эффект одного гена или одного белка, уже являются недостаточным для полного понимания психических расстройств [21]. Такие редукционистские подходы не дают возможности «заглянуть внутрь» структуры и динамики биологической системы, какую представляют собой организм млекопитающих и человека. Биологические системы представляют собой большой набор различных компонентов. В частности, они характеризуются иерархией (имеют несколько уровней организации, которые могут взаимодействовать между собой как по горизонтали, так и по вертикали), готовностью к непредвиденным обстоятельствам (влияниям) и устойчивостью (способность системы функционировать в нормальном режиме при широком спектре различных воздействий).

Редукционистский подход ограничивает наше понимание компенсаторных и адаптационных

ответов биологической системы в отношении всевозможных внешних, а вероятно и внутренних, воздействий. Системный подход способствует пониманию мультифакторных аспектов психических заболеваний, что позволит уяснить патогенетические и патофизиологические механизмы этих расстройств.

В настоящее время биологическая психиатрия сфокусирована на использовании всех доступных современных подходов и методов, которые позволили бы выявить биологические маркеры. Эти подходы включают в себя такие, как эпигенетика, геномика, протеомика, липидомика, метаболомика и другие [70]. Целью таких подходов является идентификация новых чувствительных и специфических биомаркеров.

В настоящей публикации делается попытка обобщения имеющихся данных по поиску биологических маркеров шизофрении.

Цитокины играют важнейшую роль в межклеточных взаимодействиях и иммунной системе и во взаимодействиях между иммунной системой и центральной нервной системой. Цитокины модулируют активность, дифференцировку и выживание нейрональных клеток на ранних стадиях развития мозга. Цитокины взаимодействуют с нейроэндокринной системой, регулируют активность синаптических белков. Специфические цитокиновые полиморфизмы дифференцированно модулируют опосредованное цитокинами повреждение мозга и могут представлять собой чувствительные гены для развития шизофрении [77]. Так, ген фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), локализованный на хромосоме 6p, проявляет несколько полиморфизмов, ассоциированных с шизофренией, несколько аллелей IL-1b, IL-1a и IL-1RA достоверно повышены у больных по сравнению с контролями [67]. Имеются данные, что повышение уровня интерлейкина IL-2 в спинно-мозговой жидкости прогнозирует появление психотической симптоматики. Кроме того, появление позитивной симптоматики совпадает с одновременным повышением в плазме крови уровня IL-2 и гомованиллиновой кислоты (метаболита дофамина), и уровень этих показателей достоверно снижается при терапии галоперидолом [68]. Повышенный уровень интерлейкина IL-6 связан как с развитием негативной симптоматики, так и длительностью заболевания. Повышенный уровень интерлейкина IL-6 в плазме коррелирует с развитием церебральной атрофии.

Мета-анализ 40 исследований показал [80], что нарушения в обмене цитокинов при шизофрении зависят от клинического статуса пациентов. Так, уровень цитокинов таких, как IL-1 β , IL-6 и TGF- β (трансформирующий фактор роста- β), достоверно повышался при остром рецидиве и при первом эпизоде шизофрении и достоверно снижался после антипсихотической терапии. Более того, была выявлена положительная корреляционная связь между

уровнем IL-6 и выраженностью психопатологической симптоматики. В то же время уровень таких цитокинов, как IL-12, IFN- γ , TNF- α и sIL-2R (растворимый рецептор IL-2), был повышен как при рецидиве болезни, так и после антипсихотической терапии. Авторы указывают, что уровень sIL-2R может быть маркером у больных резистентных к антипсихотической терапии. Вместе с тем, авторы призывают к осторожности при интерпретации этих результатов из-за значительной гетерогенности в дизайне исследований.

Цитокины оказывают выраженное влияние на обмен центральных моноаминергических систем [117]. Цитокины, такие как IL-1 β и IL-2, снижают биосинтез серотонина путем стимулирования активности индоламин-2,3-дигидроксигеназы – фермента, который переводит обмен триптофана, предшественника серотонина, на кинурениновый путь обмена [90]. Метаболизация кинуренина ведет к образованию хинолиновой кислоты и кинуреновой кислоты. Цитокин – серотонин – взаимодействия, которые ведут к конкуренции между нейродегенеративными хинолинами и нейропротективными кинуренинами в головном мозге и могут частично объяснить нейродегенеративные процессы при шизофрении. Был установлен повышенный уровень кинуреновой кислоты в спинномозговой жидкости и в тканях коры мозга у больных шизофренией [40, 93]. Эти данные указывают, что повышенный уровень кинуреновой кислоты при шизофрении может вызывать гиперактивность мезокортиколимбической дофаминергической системы [41].

Исходя из положения, что цитокины функционально тесно взаимосвязаны с активностью моноаминергических нейромедиаторных систем, C.J. Yang и соавт. [113] провели исследование возможности сочетанного определения концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 в плазме в качестве биомаркера при аутизме. У больных с аутизмом концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 были достоверно повышены по сравнению с контролем. Была установлена положительная корреляционная зависимость концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 от тяжести аутизма. Проведенный статистический анализ показал: комбинированное определение концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 является чувствительным специфичным показателем при диагностике аутизма и может служить в качестве биомаркера этого состояния [113].

У больных первого эпизода шизофрении (ПЭШ) исследовался уровень цитокинов – IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-17 – до и после терапии риспериδοном. Было выявлено, что у больных ПЭШ до начала лечения был достоверно повышен уровень IL-10, IL-6, IFN- γ , TNF- α по сравнению с контролем. Терапия риспериδοном приводила к достоверному снижению уровня этих четырех цитокинов (IL-10, IL-6, IFN- γ , TNF- α), а также к снижению уровня

интерлейкина IL-4. Авторы полагают, что эти изменения в профиле цитокинов могут служить в качестве биомаркеров ПЭШ [83].

Глутаматергическая система. Глутамат является одним из наиболее важных нейромедиаторов в мозге млекопитающих и действует на различные субтипы рецепторов мембран, которые подразделяются на ионотропные рецепторы, например N-метил-D-аспартатные (NMDA) глутаматные рецепторы и каинатные-глутаматные рецепторы, и метаболитические глутаматные рецепторы. Гипотеза о роли глутамата в патогенезе шизофрении впервые была сформулирована J.S.Kim и соавт. [68], которые выявили выраженное по сравнению со здоровыми лицами снижение уровня глутамата в спинно-мозговой жидкости больных шизофренией в стадии психоза.

В последние годы были получены доказательства о вовлеченности глутаматергической системы, наряду с дофаминергической, ГАМКергической и серотонинергической системами, в патогенетические механизмы шизофрении [71]. В частности, гиподисфункции глутаматергической системы приписывается важная роль в патогенезе шизофрении. Так, показано, что антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) глутаматных рецепторов, например дизоцилпин-малеат (MK801), вызывают выраженные психомиметические эффекты с галлюцинациями и психомоторным возбуждением. Антагонисты NMDA-рецепторов вызывают целый спектр нарушений, включая негативные симптомы и когнитивные нарушения [33].

Гипотезу о гиподисфункции глутаматергической системы при шизофрении поддерживают данные по клиническим эффектам фенциклидина, индуцировавшим у людей психозы с шизофреноподобными позитивными и негативными симптомами, также как и нарушения познавательной деятельности. Считается, что действие этого соединения опосредуется фенциклидин-связывающими центрами, локализованными внутри ионного канала NMDA-рецепторов. В ряде постмортальных исследований мозга было показано или достоверное повышение связывающей активности каинатных рецепторов и NMDA-рецепторов во фронтальной коре больных, или отсутствие изменений плотности NMDA-рецепторов по сравнению с контролем [37].

Глутаматная гипотеза шизофрении базируется на предположении о существовании равновесия между глутаматергической и дофаминергической нейротрансмиссией, так как агонисты дофаминовых рецепторов оказывают антипсихотическое действие, а частичные глутаматергические агонисты также обладают антипсихотическим потенциалом. Так, плацебо контролируемые клинические испытания агонистов глициновых центров NMDA-рецепторов выявили улучшение негативных и познавательных симптомов, тогда как D-серин и саркозин вызвали снижение выраженности позитивных симптомов у больных, которые получали

одновременно антипсихотики [72]. Известно, что D-серин является эндогенным агонистом глицинового центра NMDA-рецепторов. Было установлено, что в спинно-мозговой жидкости у больных ПЭШ процентное содержание D-серина из общего содержания серина (D-серин+L-серин) достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев [56]. Авторы высказывают предположение, что у больных ПЭШ могут быть нарушены или пути биосинтеза D-серина, или пути его метаболических превращений. Эти данные поддерживают как гипотезу о дисфункции NMDA-рецепторов, так и в целом гипотезу о гиподисфункции глутаматергической системы у больных шизофренией, включая и первый эпизод шизофрении.

Модель таламического фильтра, выдвинутая A.Carlsson [32], объединяет биохимические (дофамин, глутамат) и анатомические (фронтальная кора, таламус) гипотезы в кортико-стриато-таламо-кортикальную петлю. Глутаматергическая гиподисфункция предположительно открывает таламический фильтр, приводящий к неконтролируемому току информации в корковые зоны, что приводит к психотическому статусу.

Была выдвинута гипотеза, что нарушения дофаминергической нейротрансмиссии могут быть вторичными по отношению к повреждению глутаматергической нейротрансмиссии, опосредуемой NMDA-рецепторами [33]. Все это вызывает значительный интерес к изучению глутаматергической системы у больных шизофренией.

Глутамат играет важнейшую роль в обмене азота в животном организме и является компонентом всевозможных биохимических процессов. Глутамат, высвобождающийся при нервном импульсе из нервного окончания, захватывается глиальными клетками – астроцитами, окружающими синапс. В этих клетках глутамат превращается в глутамин под действием фермента глутамин-синтетазы, который в мозге локализуется исключительно только в глиальных клетках. Затем глутамин транспортируется из астроцитов в нервное окончание, где он вновь превращается в нейромедиатор – глутамат под действием фермента глутаминазы.

Используя метод ^1H -ядерной магнитной резонансной спектроскопии (ЯМРС) *in vivo*, J.Theberge и соавт. [102] у больных ПЭШ выявили достоверно более высокую концентрацию глутамина в левой передней цингулярной коре и таламусе, чем у контрольных добровольцев. Вместе с тем авторами не было установлено различий в концентрации глутамата между больными ПЭШ и здоровыми добровольцами. Они объясняют это тем, что при ^1H – ЯМРС общий глутаматный сигнал включает в себя как сигнал от нейромедиаторного глутамата, так и сигнал от метаболического глутамата, то есть глутамата, используемого мозгом для других, чем нейротрансмиссия, целей. Высокий уровень глутамина может свидетельствовать о повышенной

глутаматергической активности у больных ПЭШ. Однако, исходя из гипотезы о гипофункции глутаматергической системы у больных шизофренией [33], высокий уровень глутамин у больных ПЭШ можно объяснить или повреждением механизма транспорта глутамин из астроцитов в пресинаптическое нервное окончание, или нарушением активности глутаминазы, локализованной в нервном окончании, или одновременным нарушением этих двух процессов. Глутамин в повышенных концентрациях, что было установлено у больных ПЭШ, проявляет нейротоксические свойства, что негативным образом сказывается на обменных процессах и, вероятно, способствует усугублению течения патологического, шизофренического процесса. Повышенный уровень глутамата в стриатуме и мозжечке при помощи магнито-резонансной спектроскопии был установлен у больных ПЭШ до начала лечения. После 4 недель антипсихотической терапии (рисперидон) на фоне улучшения клинического статуса было установлено достоверное снижение уровня глутамата в стриатуме, тогда как в мозжечке не было установлено никаких изменений. Авторы считают, что снижение уровня глутамата в стриатуме может служить биомаркером эффективности антипсихотической терапии [38].

В спинно-мозговой жидкости больных ПЭШ методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии был исследован уровень глутамата и глутамин [56]. Было установлено достоверно более высокое отношение глутамин/глутамат у больных ПЭШ по сравнению со здоровым контролем ($p=0,001$). Однако в отдельности уровни глутамин и глутамата между исследованными группами достоверно не различались. Авторы полагают, что нарушение отношения глутамин/глутамат у больных ПЭШ отражает как дисфункции в глутамат-глутаминовом цикле, так и повреждения в системе нейрон-астроцит.

Эти немногочисленные данные по изучению состояния глутаматергической системы у больных ПЭШ свидетельствуют о повреждении этой нейромедиаторной системы на самых ранних этапах заболевания, еще, вероятно, на преморбидных стадиях болезненного процесса и поддерживают глутаматергическую теорию шизофрении.

N-ацетиласпартат. Магниторезонансная спектроскопия (МРС) является неинвазивным *in vivo* методом, предназначенным для изучения процессов, происходящих при заболевании и влияния фармакотерапии на метаболизм мозга. Многие МРС исследования были сфокусированы на исследовании ^3P -МРС и протон-содержащих метаболитов (^1H -МРС).

Протон-содержащие МРС метаболиты включают в себя N-ацетиласпартат (НАА), креатин, холин, миоинозитол, глутамин, глутамат, глутатион и ГАМК.

Магнито-резонансная спектроскопия (МРС) интенсивно применяется в психиатрических исследова-

ниях в связи с тем, что при этом отсутствует ионизирующая радиация и при ее применении не бывает побочных эффектов [52]. МРС дает возможность получить количественные биохимические данные *in vivo* с высоким разрешением. Все это также помогает лучшему пониманию взаимосвязей между метаболическими процессами и структурами мозга. Эти методы применяются при изучении нейро-психиатрических заболеваний – таких как шизофрения, эпилепсия, деменции. ^1H -МРС исследования, проведенные на больных шизофренией, выявили наличие метаболических различий между структурами мозга, такими как хвостатое ядро, фронтальная кора, таламус, передняя цингулярная кора, медиальные лобно-височные структуры и мозжечок [25].

НАА является аминокислотой, которая проявляет эффекты на глутаматергических N-Methyl-D-Aspartic Acid (NMDA) – рецепторах. Уровень N-ацетиласпартата отражает как целостность нейрональных сетей, так и нарушения их функциональных свойств. Он может также отражать целостность глиальных клеток. Снижение концентрации НАА было установлено в некоторых отделах мозга у хронически больных шизофренией, в частности в гиппокампе и фронтальной коре, и это вероятно связано с атрофией коры, нарушением когнитивных функций и развитием негативной симптоматики. Снижение концентрации НАА было также найдено у лиц с генетическим риском развития шизофрении. ^1H -МРС была использована для проспективного исследования лиц, рассматриваемых клинически как находящихся на высоком уровне риска развития шизофрении (продромальная фаза с наличием подпороговых психотически подобных симптомов). Снижение отношения НАА/холин в передней цингулярной области коры является прогностическим фактором развития психоза, что было установлено во время длительного исследования. Эти наблюдения предполагают, что нарушения в обмене НАА в префронтальных структурах могут представлять собой маркер в отношении шизофрении у лиц, у которых имеется высокий риск заболевания шизофренией, и менее показателен у лиц с небольшим риском. Эти наблюдения, если они будут повторены на больших выборках, могут стать полезными в клиническом плане в качестве прогностического для шизофрении маркера [65].

Предполагается, что уровни N-ацетиласпартата и холина низки в различных структурах мозга больных шизофренией из-за нарушения интегративной целостности мозга и нарушения метаболизма липидов мембран [25]. Однако в ряде других работ не было выявлено различий между больными шизофренией и здоровыми добровольцами [111]. С. Basoglu и соавт. [25] провели сравнительное изучение уровня метаболитов в правой височной области коры и таламусе в двух группах больных с использованием МРС:

в группе больных ПЭШ и группе больных хронической шизофренией в стадии обострения, а также в группе здоровых добровольцев. Главным результатом было то, что в правой височной области уровни отношений NAA/креатин и NAA/холин у больных ПЭШ и хронически больных и уровень отношения NAA/креатин в правом таламусе у больных ПЭШ были ниже, чем в контроле. Не было установлено различий в параметрах МРС между больными ПЭШ и хронически больными.

Было показано, что снижение уровня NAA связано со снижением целостности нейронов и нейрональных сетей [29]. Было установлено, что отношение NAA/креатин в правой височной области было достоверно ниже у больных ПЭШ и у хронически больных по сравнению с контролем [25]. Эти данные не совпадают с данными других исследований, в которых не было найдено изменений в уровне NAA у больных ПЭШ [111].

В одних работах было установлено, что у больных ПЭШ в таламусе отношение NAA/креатин было достоверно ниже, чем в контроле [25], тогда как в других исследованиях таких изменений у больных ПЭШ не было найдено [27]. С другой стороны, методом магнито-резонансной спектроскопии было установлено, что до начала лечения у больных ПЭШ, как и у здоровых добровольцев не было различий в уровнях NAA и отношении NAA/креатин в медиальной префронтальной коре мозга. После 8 месяцев антипсихотической терапии (рисперидон) у больных достоверно снижались уровень NAA и отношение NAA/креатин в указанной области мозга на фоне достоверного улучшения клинического статуса (по шкале PANSS) [118]. Авторы считают, что снижение уровня NAA и отношения NAA/креатин может служить маркером эффективности лечения больных ПЭШ рисперидоном.

Можно полагать, что различия в результатах между вышеприведенными работами связаны с разными клиническими и методическими подходами. Противоречивые данные литературы указывают на необходимость дальнейших исследований по изучению функциональной роли N-ацетиласпартата в головном мозге, о взаимосвязи между содержанием NAA, холина и креатина и тяжестью симптоматики, а также соотношения метаболических нарушений, наблюдаемых при первом эпизоде и хронической шизофрении.

Спинно-мозговая жидкость. Протеомика и липидомика спинно-мозговой жидкости (СМЖ) играют важную роль в диагностике и выявлении потенциальных биомаркеров шизофрении. Метаболический стресс, активация окислительных процессов и изменения в составе макромолекул в СМЖ больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами являются биохимическими процессами, предполагающими начало или прогрессирование процесса. Биохимические изменения в СМЖ связаны с изме-

нениями экспрессии, функции или модификации некоторых белков. К ним относятся белки, участвующие в процессах окисления, воспаления, иммунного ответа, функционировании рецепторов, биосинтезе нейромедиаторов и структурной организации мембран. Предполагается, что анализ белков СМЖ может способствовать лучшему пониманию патофизиологии шизофрении. Липиды играют важную роль в энергетических процессах, нейротрансмиссии, рецепторных функциях и межклеточном взаимодействии. Важная роль липидов в патогенезе шизофрении была выявлена в исследованиях, связанных с влиянием омега-3 жирных кислот на исход психофармакотерапии этого заболевания. Было установлено значение ряда ферментов, участвующих в транспорте, биосинтезе и окислительном метаболизме липидов в головном мозге [62].

При анализе СМЖ использование многократной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения позволяют обнаружить тысячи белков, включая рецепторы, связанные с функционированием дофамин-, серотонин-, ацетилхолин- и глутамат-ергических нейромедиаторных систем, и многочисленные ферменты. Такие исследования способствовали идентификации ряда белков СМЖ, которые изменялись при шизофрении [54].

Методом поверхностно-усиленной лазерной ионизационной (SELDI) масс-спектрометрии [surface-enhanced laser desorption ionization (SELDI) mass spectrometry] был исследован белок/пептидный профиль у 41 больного первого эпизода шизофрении, не получавших лечения, и у 40 добровольцев [61]. Изученный белок/пептидный профиль спинномозговой жидкости показал четкие различия между контролем и ПЭШ. Наибольшие различия между группами были связаны с пиком с массой = 3,959 kDa. Концентрация пептида с массой = 3,959 kDa была в 2,8 раза выше у больных ПЭШ, чем в контроле. Было также показано достоверное снижение концентрации пика с массой = 23,490 kDa и кластеров пиков с массой = 13,600 – 14,000 kDa и с массой = 6,800–7,300 kDa у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Эти изменения не были связаны ни с возрастом, ни с полом, ни со злоупотреблением алкоголем или наркотиками. Пептид с массой = 3,959 kDa представлял собой 40-аминокислотный пептид, который был идентичен аминокислотной последовательности 23–62 в нативном VGF белке, который является нейросекреторным белком. Исследование белков СМЖ выявило также несколько пептидов, которые находились на месте белка транстиретина. Транстиретин является белком, связывающим тиреоидный гормон и транспортирующим его из крови в мозг. Авторы установили снижение уровня транстиретина в СМЖ больных ПЭШ, что указывает на снижение транспорта тироксина в мозг больных. Эти результаты поддерживают положение, что при шизофрении дисфункция щитовидной железы отмечается

достаточно часто. Интересно, что другой пептид, входящий в состав VGF белка с массой =3,690 kDa и найденный в СМЖ, был одинаков по содержанию и у больных ПЭШ, и здоровых. Последний пептид имел такую же аминокислотную последовательность, как и 40-аминокислотный VGF пептид, за исключением того, что в нем отсутствовали три аминокислоты у первого N-конца (то есть, у него в структуре было 37 аминокислот). Это указывает на то, что 40-аминокислотный VGF пептид с «APP» последовательностью с N-конца может иметь специфические функции и/или может быть связан с патофизиологическими механизмами шизофрении. Авторы отмечают, что при постмортальном исследовании мозга хронически больных шизофренией было установлено повреждение и VGF белка (нейропептид, индуцируемый фактором роста нервов), и транстиретина. Вероятно нарушения в вышеуказанных белках имеются уже ко времени проявления первого психотического эпизода [61].

Метаболический спектр СМЖ у добровольцев и больных параноидной шизофренией исследовали методом ^1H – ЯМР спектроскопии в комбинации с компьютерным анализом данных [59]. Была установлена четкая дифференциация ЯМР спектров проб СМЖ между нормальными добровольцами и больными ПЭШ. При ЯМР спектроскопии был установлен статистически достоверно повышенный уровень глюкозы в СМЖ больных ПЭШ по сравнению с нормой. Прямое (химическое) определение уровня глюкозы в СМЖ подтвердило высоко достоверное повышение ее уровня, установленное при ЯМР спектроскопии. Надо отметить, что уровень глюкозы в сыворотке крови был одинаковым у больных и здоровых лиц. Это предполагает специфическое повышение уровня глюкозы в мозге и/или СМЖ. В то же время концентрации лактата и ацетата были достоверно снижены у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Величина pH СМЖ больных ПЭШ была на величину 0,1 pH ниже, чем в пробах СМЖ, полученных от здоровых лиц. Анализ ^1H – ЯМР спектров проб СМЖ показал различное распределение метаболитов у здоровых добровольцев и у больных ПЭШ: у больных ЯМР сигналы от разных метаболитов располагались более плотно. Авторы вышеуказанной работы полагают, что нарушения регуляции обмена глюкозы могут быть специфичными как для шизофрении, так и в целом для мозга, так как (а) пробы СМЖ, полученные от больных ПЭШ, характеризовались достоверно более высоким уровнем глюкозы, и (б) в сыворотке крови уровень глюкозы был в нормальных пределах. Повышенный уровень глюкозы в СМЖ у больных шизофренией ранее в литературе не описывался. Недавние генетические исследования E.Holmes [59], а также исследование метаболических нарушений на постмортальном мозге больных шизофренией выявили достоверные нарушения путей, связанных с регуля-

цией обмена глюкозы, и нарушения функций митохондрий [59]. В настоящее время трудно объяснить снижение уровня лактата в СМЖ, можно предположить, что «шизофренический мозг» предпочитает лактат, а не глюкозу, в качестве энергетического субстрата. Считается, что лактат мозга в основном продуцируется астроцитами и используется в качестве энергетического субстрата в мозге, особенно нейронами, при определенных физиологических ситуациях. Уровень ацетата также был снижен в СМЖ больных ПЭШ. Так как основная часть ацетата мозга утилизируется для синтеза жирных кислот и липидов, то снижение концентрации ацетата может свидетельствовать о синтезе миелин-связанных жирных кислот и липидов в мозге больных шизофренией. Ацетат в мозге в основном образуется из N-ацетиласпартата, который гидролизует на L-аспартат и ацетат под действием аспартоацилазы (АСПА) [75]. N-ацетиласпартат синтезируется в митохондриях нейронов и затем транспортируется в олигодендроциты. В олигодендроцитах АСПА высвобождает ацетат из NAA, который используется для синтеза липидов миелина. Снижение уровня NAA *in vivo* у больных шизофренией является хорошо установленным фактом. В целом эти результаты о достоверном снижении уровня ацетата в СМЖ указывают не только на нарушения обмена NAA, но на дисфункцию олигодендроцитов, о чем указывали ранее данные авторов и других исследователей [59]. Таким образом, повышенная концентрация глюкозы и другие метаболические нарушения, например, низкие уровни лактата и ацетата и pH-зависимый сдвиг сигнала глутамин могут в комплексе явиться специфическим диагностическим критерием шизофрении.

Считается, что наиболее раннее начало антипсихотического лечения при первом психотическом эпизоде может оказать положительное влияние на результат терапии и/или даже на исход заболевания [59]. Эти авторы полагают, что результаты их исследований, связанные с изучением метаболического профиля СМЖ, указывают, что раннее выявление и лечение больных с риском развития шизофрении может снизить заболеваемость и негативные побочные эффекты, а также способствовать ранней диагностике и мониторингу терапевтического ответа при лечении шизофрении.

Несмотря на то, что при исследовании СМЖ у больных ПЭШ и у хронически больных шизофренией были получены интересные результаты, которые представляют значительный интерес для клинической психиатрии, это подход имеет серьезные ограничения. Нами ранее указывалось [15], что исследование СМЖ может проводиться при абсолютных показаниях, когда другие методы (например, микробиологические, нейровизуализационные или другие) не дают необходимой информации для диагностики заболевания. К таким ситуациям можно отнести

диагностику опухолевого процесса, выявление бактериальной или вирусной инфекции, а также при некоторых видах кровотечений. Кстати, на эти же ограничения указывают J.T.-J.Huang и соавт. [61] и подчеркивают необходимость поиска сывороточных биомаркеров, аналогичных тем, что были ими обнаружены в СМЖ. Однако это связано со сложными техническими и технологическими задачами.

Мембраны и липиды. Мембрана эритроцитов является сложной структурой, сравнимой с плазматическими клетками большинства эукариотов. Кроме структурных белков и липидов мембрана содержит различные мембрано-связанные ферменты, многочисленные рецепторы, эффекторы, мембранные транспортеры, каналы, молекулы, способствующие склеиванию клеток, белки, регулирующие комплемент и многое другое [85].

В ряде исследований было установлено снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у больных шизофренией [115, 116]. Значение этих результатов состоит в том, что ПНЖК являются главными компонентами фосфолипидов мембран, таких как фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол, которые составляют до 80% от общего состава фосфолипидов. Динамика функционального состояния клеточного, митохондриального и ядерного липидного бислоя мембран зависит от состава мембраны. Как компонент мембраны ПНЖК играют важную биологическую роль в таких процессах, как рецепторное связывание, передача сигнала, нейротрансмиссия и синтез эйкозаноидов. ПНЖК играют важнейшую роль в процессах развития мозга.

Даже небольшие изменения в ключевых, эссенциальных жирных кислотах, которые входят в состав фосфолипидов, может вести к широкому спектру дисфункций мембран. Снижение уровня ПНЖК в составе мембран может вести к нарушению их функциональных свойств.

Эссенциальные жирные кислоты в организме человека не синтезируются *de novo* и поступают в организм с пищей. Имеется два типа эссенциальных ПНЖК – линии омега-6 и омега-3. ПНЖК представляют собой ненасыщенные и удлиненные производные линолевой кислоты (омега-6) и линоленовой кислоты (омега-3). Фосфолипиды нейрональных мембран содержат определенные пропорции насыщенных жирных кислот и ПНЖК, в основном арахидоновую кислоту (АК), 20:4 (омега-6), и докозагексаоновую кислоту (ДГК), 22:6 (омега-3). 20:4 означает, что кислота содержит углеродную цепочку из 20 атомов углерода и 4 ненасыщенные углеродные связи, точно также 22:6. Исследование содержания жирных кислот мембран эритроцитов выявило достоверное снижение концентрации общего пула ПНЖК у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Среди исследованных ПНЖК у больных ПЭШ было выявлено достоверное снижение уровня арахидоновой

(-18%), докозапентаеновой (-36%) и докозагексаеновой (-26%) кислот. В то же время в мембранах эритроцитов не было установлено достоверных различий в содержании насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и общей концентрации жирных кислот между больными ПЭШ и контролем [88]. В работе, предпринятой D.R.Evans и соавт. [44], исследовали одновременно активность антиоксидантных ферментов и уровень липидных пероксидов в крови и содержание ряда ПНЖК в мембранах эритроцитов у больных ПЭШ. Было установлено снижение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, и ряда ПНЖК – линолевой, арахидоновой, нервоновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислот у больных ПЭШ по сравнению со здоровыми добровольцами. Это сопровождалось повышением в крови уровня липидных пероксидов, что указывает на глубокое повреждение липидного обмена и активацию процессов ПОЛ.

Биологически активные липиды, и особенно арахидоновая кислота, абсолютно необходимы для моноаминергической нейротрансмиссии, развития мозга и пластичности синапсов. Фосфолипазы A_2 , в частности кальций независимая фосфолипаза A_2 , являются ключевыми ферментами обмена арахидоновой кислоты и активируются при моноаминергической нейротрансмиссии. Было установлено, что в сыворотке больных ПЭШ достоверно была повышена активность кальций независимой фосфолипазы A_2 и снижен уровень арахидоновой кислоты. Активность этого фермента у больных ПЭШ была достоверно выше по сравнению с хронически больными шизофренией и здоровыми лицами [95]. Далее с использованием ^{31}P -магнито-резонансной спектроскопии было выявлено снижение уровня фосфомоноэфиров (предшественников в синтезе липидов мембран) и повышение содержания фосфодиэфиров (продуктов распада липидов мембран) у больных ПЭШ по сравнению с контролем.

Механизмы, связанные с нарушением уровня ПНЖК, пока не известны. Можно полагать, что снижение содержания отдельных представителей ПНЖК обеих линий (омега-6 и омега-3) связано как с нарушением активности различных ферментов в цепочке превращений этих кислот [88], так и усилением активности фосфолипаз [95].

В связи с описанными данными возникает вопрос, насколько результаты, полученные на клетках крови (эритроциты), отражают явления, которые происходят в головном мозге. При помощи ^{31}P -магнито-резонансной спектроскопии были получены доказательства, что уровень арахидоновой кислоты в эритроцитах коррелировал с уровнем фосфомоноэфиров (предшественники фосфолипидов) [114]. Эти данные позволяют полагать, что снижение уровня ПНЖК фосфолипидов мембраны эритроцитов отражает снижение синтеза фосфолипидов мембран в головном мозге.

Низкая текучесть липидов мембран эритроцитов при шизофрении может быть следствием более низкой степени ненасыщенности ее жирных кислот. ³¹P-магнито-резонансная спектроскопия показала снижение сигнала, характерного для фосфомоноэфиров у больных ПЭШ по сравнению со здоровыми лицами. Это может означать снижение уровня мобильных фосфомоноэфиров – фосфохолина и фосфоэтаноламина, обеспечивающих текучесть и мобильность мембран [49]. Одновременно было выявлено повышение уровня фосфодиэфиров. Было выявлено повышение уровня фосфокреатина в левой височной области мозга больных ПЭШ. Известно, что фосфокреатин быстро трансформируется в АТФ, когда АТФ утилизируется при нейрональной активности. Повышение уровня фосфокреатина, вероятно, указывает на снижение потребления АТФ в левой височной области больных ПЭШ [49].

У больных ПЭШ было выявлено достоверное снижение ряда омега-3 ПНЖК, включая 20:5, 22:5 кислот, входящих в состав фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Различия между больными ПЭШ и контролями касались только омега-3 ПНЖК, но не омега-6 ПНЖК. Группа больных хронической шизофренией по составу ПНЖК не отличалась от контрольной группы. Антипсихотическое лечение (рисперидон) способствовало коррекции нарушенного липидного состава у больных ПЭШ, но не влияло на состав ПНЖК у хронически больных. Авторы высказывают гипотезу, что нарушение обмена омега-3 ПНЖК фосфолипидов возникает на ранних стадиях развития шизофрении, и их исследование может служить дифференциально-диагностическим критерием [78].

ПОЛ и антиоксидантные системы. Окислительный стресс – это активация продукции свободных кислородных радикалов (супероксидного, гидроксильного, синглетного и ряда других) и инициируемое ими усиление процессов перекисного окисления липидов. Свободные радикалы могут происходить из различных источников. К эндогенным источникам относятся те, в которых свободные радикалы генерируются внутриклеточно и свое действие проявляют внутри клетки, а также те, в которых свободные радикалы, образуясь внутриклеточно, затем высвобождаются в окружающее клетку пространство и там проявляют свое действие. Эндогенные свободные радикалы генерируются при окислении и аутоокислении различных молекул, в цепи транспорта электронов (цепь терминального окисления), при функционировании различных ферментов – оксидаз, циклооксигеназ, липооксигеназ, дегидрогеназ и т.д. Свободные радикалы могут генерироваться практически во всех клеточных компонентах: митохондриях, лизосомах, пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуле, плазматических мембранах, а также в некоторых компартментах цитозоля.

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 и затем с легкостью взаимодействуют с молекулярным кислородом, то есть переокисляются. Этот процесс и называется перекисным окислением липидов (ПОЛ). Особенно чувствительны к перекисному окислению полиненасыщенные жирные кислоты, то есть кислоты с большим числом ненасыщенных связей в их углеводной цепочке. Соединения, образующиеся в процессе ПОЛ: липидные пероксиды, малоновый диальдегид, 2-алкеналы, 4-окси-2-алкеналы, главный побочный продукт перекисного окисления арахидоновой кислоты – 4-оксиноненал, 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.

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. МДА может способствовать перекрестному связыванию и полимеризации компонентов мембран, повреждая их важнейшие свойства и функции, такие как текучесть, ионный транспорт, ферментативная активность, 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 [53]. Окислительный стресс может быть вызван повышенной активностью окислительных процессов, низкой эффективностью защитных систем или их комбинацией, что имеет важные патофизиологические последствия.

Имеются доказательства, что как прооксидантные, так и антиоксидантные процессы значительно повреждены при шизофрении [47, 116].

В плазме крови хронически больных шизофренией и у больных ПЭШ были установлены более высокие концентрации продуктов, дающих положительную реакцию с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-продукты), в частности малоновый диальдегид, по сравнению со здоровыми лицами. Уровень этих соединений коррелировал с тяжестью заболевания [23] при этом изменения были более выраженными у больных ПЭШ. В работе S.P.Mahadik и соавт. [76] у больных ПЭШ по сравнению с контролем также было выявлено достоверное увеличение концентрации

ТБК-продуктов в плазме крови, что сопровождалось сниженной активностью глутатион-пероксидазы эритроцитов – фермента антиоксидантной защиты. Авторы считают, что окислительный стресс имеет место на самых ранних стадиях начала заболевания.

Противоположные результаты были установлены в работе Scottish Schizophrenia Research Group [94]. В этой работе у больных ПЭШ и здоровых добровольцев определяли уровни липидных пероксидов плазмы, холестерина сыворотки, витамина Е и витамина А. Сотрудниками этой группы не было выявлено достоверных различий в концентрации липидных пероксидов и витамина А и отношении витамин Е/холестерин между больными ПЭШ и здоровыми лицами; однако уровень витамина Е у больных ПЭШ был ниже, чем у здоровых лиц. У больных ПЭШ также не было выявлено достоверных изменений в концентрации МДА по сравнению со здоровыми лицами [14].

Считается, что у больных шизофренией имеются нарушения в системе антиоксидантов.

Восстановленный глутатион (GSH) является главным низкомолекулярным антиоксидантом клеток и жидкостей организма, главным резервом цистеина в клетке и веществом, высвобождающимся из клетки при окислительном стрессе. Структура восстановленного глутатиона предопределяет его многогранные химические свойства. В частности, он – прекрасный восстановитель, что позволяет ему взаимодействовать с различными классами свободных радикалов, с липидными пероксидами, дисульфидами и другими соединениями, отдавая им атом водорода. Помимо этого, GSH, играет важную роль, являясь субстратом или ко-субстратом многих ферментов, в том числе и антиоксидантных [53].

При взаимодействии GSH со свободными радикалами, пероксидами или дисульфидами образуется окисленный глутатион (GSSG). Глутатион-редуктаза с использованием НАДФН восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) в восстановленный глутатион (GSH). Нарастание внутриклеточной концентрации GSSG указывает на усиление токсических, свободно-радикальных процессов в клетке, что может вызвать самые негативные последствия из-за нарушения конформации или активности SH-содержащих белков.

При функционировании головного мозга генерируются значительные концентрации свободных радикалов, и действие глутатиона направлено на поддержание уровня свободных радикалов на физиологическом уровне. У больных ПЭШ и биполярным расстройством был выявлен достоверно сниженный уровень GSH [86]. Используя магнито-резонансную спектроскопию, S.J.Wood и соавт. [112] установили, что у больных ПЭШ концентрация глутатиона в височных долях головного мозга была достоверно, на 22%, выше, чем у здоровых лиц. Авторы высказывают предположение, что значительное повы-

шение уровня глутатиона у больных ПЭШ является ответом на активацию свободно-радикальных реакций в головном мозге, что поддерживает мнение о вовлеченности глутатиона в патофизиологические механизмы шизофрении.

У больных ПЭШ был установлен достоверно сниженный уровень антиоксидантов крови – альбумина и билирубина, что подтверждает гипотезу о нарушении уровня антиоксидантов у больных шизофренией [84].

Значительное число работ посвящено исследованию состояния ферментов антиоксидантной защиты у больных шизофренией [86]. При этом основное внимание уделялось изучению активности этих ферментов в эритроцитах, так как все они – супероксиддисмутаза (СОД), глутатион-пероксидаза и каталаза – экспрессируются в эритроцитах, а последние легко получить в достаточном количестве.

Большинство исследователей установили повышенный уровень активности СОД, одного и основных ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах хронически больных по сравнению с нормой, тогда как другие исследователи различий не обнаружили. Однако в эритроцитах больных ПЭШ активность СОД была достоверно снижена. В эритроцитах больных ПЭШ активность двух других антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и каталазы – была такой же, как у здоровых лиц [86].

Эффективная антиоксидантная защита достигается при кооперативном действии всех трех антиоксидантных ферментов. Поэтому представляло бы интерес одновременное определение всех трех ферментов у одних и тех же больных. Однако в литературе опубликована только одна работа по определению активности всех трех ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах хронически больных шизофренией и здоровом контроле [76]. В этом исследовании было выявлено достоверное повышение активности СОД, тогда как активность глутатионпероксидазы была не изменена, а активность каталазы была достоверно снижена. Последнее позволяет предположить снижение защитных функций от повреждающего действия гидроксильных радикалов в отношении липидов мембран в связи с неэффективной нейтрализацией H_2O_2 . Несколько иные данные были получены теми же авторами при исследовании ферментативного антиоксидантного статуса у больных ПЭШ. Было установлено, что в эритроцитах таких больных активность СОД была достоверно снижена, активность глутатион-пероксидазы – не изменялась, а активность каталазы – ниже по сравнению со здоровым контролем.

Эндогенная интоксикация. В 2000 году М.Г.Узбеков и Э.Ю.Мисионжников [14] выдвинули и в дальнейшем развили [13, 14, 97, 104, 105] гипотезу о неспецифическом синдроме эндогенной интоксикации как интегральном компоненте патогенеза психических расстройств, в том числе и шизофрении.

Эндогенная интоксикация – это патофизиологический процесс, который характеризуется образованием и накоплением в тканях и жидкостях организма различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному метаболизму [14].

Эндогенные токсины, являясь следствием воздействия известного или неизвестного этиологического фактора или факторов, во многом определяют клиническое течение и исход основного заболевания. Однако, не поддающееся учету число веществ эндогенного происхождения, обладающих токсическими свойствами, и многообразие точек приложения их повреждающего действия определяют малую выраженность специфических и наличие общих клинических проявлений этого синдрома. Поэтому можно вести речь о неспецифическом синдроме эндогенной интоксикации, сопровождающем практически все заболевания, который сам по себе является важным фактором в патогенезе заболеваний.

О наличии синдрома эндогенной интоксикации свидетельствуют интегральные биологические тесты. Их особенностью является то, что они дают оценку не одной какой-либо биохимической или патофизиологической реакции, а охватывают какой-либо процесс или часть процесса. А это уже позволяет делать выводы о состоянии биологической системы или комплекса биологических и биохимических систем.

Однако, несмотря на важность проблемы, метаболическим основам и патогенетическим механизмам развития синдрома эндогенной интоксикации при психической патологии уделялось и уделяется недостаточное внимание.

Нарушение обмена моноаминов, изменение активности моноаминоксидазы и аминоксидазы, активация свободно-радикальных реакций и процессов перекисного окисления липидов, нарастание концентрации средних молекул, нарушение функциональных свойств альбумина и другие вносят вклад в развитие эндогенной интоксикации и повреждение гомеостаза. Таким образом, можно полагать и наш опыт подтверждает, что многие биологические тесты (биохимические, биофизические и другие) могут служить биологическими маркерами психических заболеваний.

Средние молекулы представляют собой фракцию различных соединений плазмы крови с молекулярным весом от 300 до 5000–6000 Дальтон. Показано, что средние молекулы проявляют свое токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем мочевины, мочевая кислота, ароматические амины и другие соединения. Следует иметь в виду, что средние молекулы в плазме крови отражают процессы катаболизма, а при патологических состояниях отражают процессы деструкции, которые имеют место в клетках организма.

Средние молекулы являются интегральным параметром выраженности эндотоксикоза. У больных

первого эпизода шизофрении было отмечено более чем двукратное (на 124%, 26 больных) повышение уровня средних молекул [17, 104]. Достоверное повышение уровня средних молекул (на 86%, 43 пациента) было отмечено у больных тревожной депрессией [13, 105]. Можно полагать, что развитие психической патологии сопровождается активацией катаболических процессов, что способствует повышению концентрации различных компонентов фракции средних молекул в крови. Многие компоненты этой фракции проявляют нейротоксические свойства и ингибируют различные метаболические и физиологические процессы. При помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных хронической параноидной шизофренией были установлены качественные (появление двух дополнительных фракций по сравнению с нормой) и количественные изменения профиля фракции средних молекул. Проведение плазмафереза приводило к улучшению психического статуса пациентов, что сопровождалось исчезновением дополнительных фракций [20]. Проведенная антидепрессивная терапия способствовала улучшению состояния больных тревожной депрессией, что сопровождалось снижением уровня средних молекул [13, 105]. Наши предварительные данные показали, что терапия больных первого эпизода шизофрении рисперидоном сопровождалась снижением уровня средних молекул.

Таким образом, определение уровня средних молекул является в достаточной мере адекватным параметром, отражающим выраженность эндотоксикоза, и их уровень может служить прогностическим биомаркером.

Моноаминоксидаза. В проблеме эндотоксикоза особое место занимает моноаминоксидаза (МАО). Этот фермент связан с дезаминированием нейромедиаторов – моноаминов – катехол- и индол-аминов и отражает состояние моноаминергических нейромедиаторных систем.

Было показано, что у больных хронической шизофренией [9], первым эпизодом шизофрении [17], тревожной депрессией [13] активность МАО тромбоцитов была повышена на 100 и более процентов. Как указывается в литературе [96], активность МАО тромбоцитов может отражать активность МАО в головном мозге.

Явления, связанные с повышением активности МАО, могут рассматриваться с нескольких точек зрения. Во-первых, это указывает на нарушение обмена нейромедиаторных моноаминов. МАО, обладая различным сродством к моноаминам – серотонину, норадреналину и дофамину – дезаминирует их с различной скоростью. Исходя из этого можно полагать, что у больных с психической патологией может измениться не только их абсолютная концентрация, но, самое главное, изменится баланс между этими нейромедиаторными моноаминами, присутствующими

нормальному организму. Во-вторых, МАО является интегральным компонентом наружной митохондриальной мембраны. Нарушение активности этого фермента при психической патологии указывает на повреждение мембранных структур и появление в крови различных токсических продуктов, что вносит вклад в развитие эндогенной интоксикации. В-третьих, повышение активности МАО сопровождается увеличением продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых МАО (через реакцию Фентона), является основным источником свободных радикалов в головном мозге [26]. Следовательно, увеличение активности МАО при психической патологии активирует свободно-радикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов.

Соответствующая антипсихотическая терапия больных хронической шизофренией [9] и антидепрессивная терапия больных тревожной депрессией [13] сопровождалась достоверным снижением активности МАО тромбоцитов. Наши предварительные данные указывают, что антипсихотическая терапия больных первого эпизода шизофрении также сопровождалась снижением активности моноаминоксидазы. Эти данные дают полное основание использовать активность МАО тромбоцитов в качестве биомаркера для оценки эффективности проводимой психотерапии.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ). Большой вклад в развитие эндотоксикоза вносят процессы, ведущие к образованию свободных радикалов и инициируемые ими процессы перекисного окисления липидов. Этой проблеме посвящено большое количество оригинальных статей, обзоров и монографий [например, 53].

Основными источниками свободных радикалов считаются четыре: 1) перенос электронов в цепи терминального окисления, 2) перекисное окисление жирных кислот, 3) реакции, катализируемые цитохромами P-450, и 4) фагоцитирующие клетки.

Все три основных класса биологических макромолекул – липиды, нуклеиновые кислоты и белки – чувствительны к свободно-радикальной атаке.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ используются различные методы. Определение самих свободных радикалов является чрезвычайно сложной процедурой, что даже в чистых биохимических исследованиях встречается редко. Поэтому эти процессы оцениваются при помощи косвенных параметров, например, по активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы или каталазы, или по уровню промежуточных и конечных продуктов окисления липидов, например, малонового альдегида (конечный продукт ПОЛ) или диеновых конъюгатов.

В плазме крови больных с приступообразной шизофренией с различными психопатологиче-

скими синдромами, резистентными к психотерапии, было выявлено достоверное повышение уровня малонового диальдегида (почти на 50%) по сравнению со здоровыми контролями. После проведения нескольких сеансов плазмафереза у больных наступала ремиссия, психопатологические расстройства исчезали, и это сопровождалось достоверным снижением содержания малонового диальдегида в плазме [15]. Однако, у больных первого эпизода шизофрении концентрация малонового диальдегида была в пределах контрольных величин [17]. И это при том, что у таких больных были резко повышены активность МАО тромбоцитов и концентрация средних молекул в крови. Можно полагать, что примененный метод не обладает достаточной чувствительностью.

За последние 5–7 лет в литературе сложилось мнение, что для объективизации выводов о состоянии свободно-радикальных процессов в организме необходимо проводить одновременное определение как содержания низкомолекулярных продуктов перекисного окисления липидов, так и активности антиоксидантных ферментов. Нормализация этих параметров свидетельствует о нормализации метаболизма, и они могут быть использованы в качестве биомаркеров эффективности проводимых вмешательств [116]. Однако полученные нами результаты указывают, что к таким выводам надо относиться с осторожностью. Нами было проведено исследование активности каталазы (антиоксидантный фермент) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) эритроцитов у больных хронической шизофренией [7, 64]. В реакции, катализируемой Г-6-ФД, образуется восстановленный НАДФ, который абсолютно необходим всем биосинтетическим процессам, протекающим в организме. У больных до начала терапии была достоверно повышена активность каталазы и снижена активность Г-6-ФД. После проведенной фармакотерапии традиционными антипсихотиками на фоне ремиссии активность каталазы у больных нормализовалась, что указывает на нормализацию свободно-радикальных реакций и восстановление антиоксидантной защиты. Однако на фоне ремиссии активность Г-6-ФД продолжала снижаться. Это указывает на то, что, несмотря на ремиссию больных и улучшение психического статуса, глубинные, базовые процессы продолжают оставаться поврежденными.

Функциональные свойства альбумина. При подавляющем большинстве заболеваний происходит избыточное накопление токсических метаболитов в организме. Одним из универсальных механизмов реакции организма на увеличение продуктов метаболизма является образование комплексов различных соединений с белками плазмы крови [5, 6]. Уникальной способностью к комплексообразованию обладает сывороточный альбумин. Для оценки функциональных свойств альбумина был использован уникальный флуоресцентный метод, позволя-

ющий определить связывающую способность альбумина. Метод основан на использовании нового флуоресцентного зонда К-35. Альбумин является единственным белком сыворотки крови, с которым специфически связывается зонд К-35. В цельной сыворотке определялись так называемая «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА) и общая концентрация альбумина (ОКА). На основании этих параметров вычислялся специфический коэффициент связывающей способности альбумина, так называемый «резерв связывания альбумина» (РСА): $РСА = ЭКА / ОКА \times 100\%$. РСА – это часть (в %) связывающих центров альбумина сыворотки или плазмы, которые не заняты токсическими метаболитами. Величины ЭКА и РСА отражают функциональное состояние молекул альбумина. Снижение этих величин указывает на повреждение молекул альбумина [14, 51], нарушения его транспортной и детоксицирующей функции и нарастание эндогенной интоксикации.

Исследование физико-химических свойств альбумина у больных хронической шизофренией выявило достоверное нарушение функциональных свойств его молекулы [16, 17]. Такие же нарушения функциональных свойств альбумина были выявлены у больных тревожной депрессией [13].

При использовании стационарной флуориметрии нами не было выявлено достоверных различий в функциональных свойствах альбумина сыворотки (ЭКА и РСА) между больными первого эпизода шизофрении и здоровыми добровольцами. Однако предварительные исследования показали, что достоверные конформационные нарушения в молекуле альбумина у больных ПЭШ обнаруживаются при использовании высокочувствительного метода импульсной флуоресцентной спектроскопии с субнаносекундным разрешением [4]. Эти данные свидетельствуют о том, что уже у больных первого эпизода шизофрении имеются конформационные нарушения молекулы альбумина, но они могут быть обнаружены только высокочувствительными, высокотехнологичными методами.

Использование флуоресцентного зонда К-35 и импульсной флуоресцентной спектроскопии с субнаносекундным разрешением позволило выявить изменения в свойствах 3-х связывающих центров альбумина у больных тоскливой депрессией по сравнению со свойствами альбуминовых центров у здоровых лиц. Эти изменения указывают, что при тоскливой депрессии изменена конформация молекулы альбумина, что может отражаться на функциональном состоянии этого белка. Кроме того, можно полагать, что состояние связывающих центров альбумина может служить биомаркером, по крайней мере, эффективности проводимой фармакотерапии [12].

Таким образом, разработанный нами подход позволяет дать интегральную картину выраженности эндогенной интоксикации и состояния нейрохимического гомеостаза у больных первого эпизода

шизофрении, различных типов депрессий и хронической шизофрении и в сочетании с клиническими данными, может способствовать объективизации оценки эффективности психофармакотерапии.

Моноаминергические системы. Нейрохимическая визуализация мозга с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может дать нам информацию о состоянии рецепторов и нейромедиаторов, таких как дофамин, что является принципиально важным для понимания природы психозов.

ПЭТ подходы были использованы для оценки роли 5-НТ₂ рецепторов в патофизиологии шизофрении. Например, недавние ПЭТ исследования с использованием альтансерина (altanserine) показали снижение плотности 5-НТ₂ рецепторов у 14 лиц, никогда не получавших антипсихотической терапии, которые рассматривались как лица с ультравысоким риском развития психоза [63]. В этой группе лица, находившиеся в поздней продромальной фазе, имели более низкую плотность 5-НТ₂ рецепторов, чем те лица, которые находились на ранних стадиях продромальной фазы. Меньшая плотность 5-НТ₂ рецепторов служила прогностическим признаком для тех, у кого позднее развился психоз. Однако это исследование было проведено на небольшой выборке больных. В то же время D. Erritzoe и соавт. [42] выявили, что в хвостатом ядре у больных ПЭШ связывание альтансерина было достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Представляется, что проведение такого типа исследований на большой и диагностически более четкой когорте будет способствовать лучшему пониманию роли серотонинергической системы в развитии психозов. Это в свою очередь явится стимулом для разработки предположений, что серотонинергические агенты могут явиться дополнительными средствами для лечения ранней фазы психозов. Недавние исследования показали положительный эффект такой стратегии лечения [36].

У больных ПЭШ был исследован ответ тромбоцитов на серотонинергическую активацию [87]. Этот процесс оценивали по секреции плотных гранул тромбоцитов на воздействие серотонином. У здоровых лиц в контроле происходило резкое усиление секреции. Больные ПЭШ показывали умеренное усиление секреции. Замедленная реакция секреции плотных гранул на воздействие серотонином была характерна для больных ПЭШ. Это указывает на меньшую чувствительность рецепторов у больных ПЭШ на серотонинергическую стимуляцию, что может явиться дополнительным дифференциально-диагностическим критерием или маркером эффективности фармакотерапии.

В. Agganz и соавт. [22] исследовали тромбоцитарные 5-НТ₂ рецептор- связывающие центры и концентрацию инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) в тромбоцитах больных ПЭШ с целью выявления

респондеров в отношении терапии оланзапином. У больных ПЭШ – респондеров в отношении этого нейрорептика до лечения число 5-HT₂ рецепторов и концентрация ИТФ были ниже, чем у нонреспондеров. Фоновые величины 5-HT₂рецепторов и ИТФ достоверно прогнозировали улучшение негативной симптоматики через 6 недель терапии.

J.K.Hsiao и соавт. [60] у 50 больных шизофренией, не получавших антипсихотической терапии, и у 33 добровольцев исследовали содержание гомованиллина и 5-оксииндолуксусной кислот и метоксифенилгликоля – основных метаболитов, соответственно, дофамина, серотонина и норадреналина. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что взаимодействие между моноаминергическими системами у больных шизофренией нарушено и что антипсихотическая терапия может влиять на функциональный баланс между различными моноаминергическими нейромедиаторами. R.S.Kahn и соавт. [66] указывают, что у больных ПЭШ нарушен баланс между дофаминергической и серотонинергической системами. Одновременное исследование состояния этих двух систем при шизофрении является более информативным, чем раздельное изучение этих систем.

Литературные данные указывают на тесную взаимосвязь между дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторными системами в патогенетических механизмах шизофрении. Авторы подчеркивают, что эти системы реагируют на антипсихотическую терапию и что некоторые параметры этих систем (уровень диоксифенилуксусной кислоты, дофаминовый транспортер и серотониновый транспортер, отношение дофамин/норадреналин) могут служить биомаркерами для дифференциально-диагностических целей [31].

Генетические исследования. В отношении шизофрении значимость генетических причин обозначают величинами вплоть до 80% [100]. Полигенное детерминирование предрасположенности к эндогенной психической патологии не подлежит сомнению и шизофрения относится к типичным многофакторным заболеваниям, развитие которого является следствием комбинации межгенных и гено-средовых влияний и взаимодействий [3, 19, 43, 89, 106].

Как исходные попытки прямого определения генных вариаций, так и современное состояние молекулярно-генетических исследований самым тесным образом связаны с успехами в сфере развития технологий. В течение нескольких десятилетий было опубликовано большое количество работ, демонстрирующих связь между шизофренией и генетическими факторами риска. Так, было протестировано более 800 генов на предмет ассоциации с риском развития шизофрении [55, 50].

В одном из последних обзоров M.S.Farrell и соавт. [46], посвященном генам-кандидатам при шизоф-

рении, представлены 25 «исторических» генов-кандидатов, в том числе таких, как COMT, DISC1, DTNBP1, NRG1 и некоторые другие. Достижения молекулярной генетики обуславливают применение системного подхода с целью создания более адекватных построений, описывающих как патогенез психического заболевания, так и закономерности работы ЦНС в физиологических и патологических условиях. Поиск генов-кандидатов, прежде всего, направлен на исследование генов, которые кодируют белки, связанные с патогенетически значимыми процессами в рамках существующих и новых гипотез.

Ген DISC («Disrupted In Schizophrenia», «ген, нарушенный при шизофрении»), название непосредственно гена, уже само подчеркивает его вовлеченность в этиологию заболевания. Впервые этот ген был картирован 25 лет назад в исследовании, проведенном на основании выявленной мутации в 4 поколениях шотландской семьи, члены которой страдали шизофренией [28, 35]. Этот ген играет важную роль в нейрональной регуляции, развитии мозга и нейрокогнитивности [79]. Содержание мутации состоит в транслокации генетического материала между локусами хромосом 1q42.1 и 11q14.3. Двойная спираль на указанном фрагменте хромосомы 1 содержит 2 антипараллельных, частично перекрывающихся гена DISC1 и DISC2. Размер гена DISC1 оценивается в 300 тыс. оснований. В дальнейшем было установлено, что как минимум 4 варианта гена с нарушениями между экзонами 1 и 9 ассоциированы с шизофренией и шизоаффективным расстройством [58].

Ген RGS4, расположенный на хромосоме 1q21_q22, регулирует G-протеин-опосредованную передачу сигналов с помощью нейромедиаторов, таких как дофамин или глутамат. Была показана измененная экспрессия гена в префронтальной коре больных шизофренией, ассоциация этого гена с шизофренией в дальнейшем нашла подтверждение и в других исследованиях [81].

Ген DTNBP1 дистробревинсвязывающего белка (dystrobrevin-binding protein) – локализован в локусе 22.3 короткого плеча 6-й хромосомы. Были исследованы однонуклеотидные полиморфизмы в этом гене (single nucleotide polymorphism, SNP) на предмет их ассоциации с заболеванием и клиническими проявлениями [98, 109].

Ген нейрегулин 1 (NRG1) расположен на 8p22_p11 и принадлежит к семейству генов с широким диапазоном функций в центральной нервной системе, связанных с нейроразвитием и экспрессией нейромедиаторных рецепторов, связь данного гена с шизофренией нашла подтверждение в ряде работ [110].

Представляет особый интерес G72/G30, расположенный на хромосоме 13q14_q32, который неоднократно был подтвержден на роль гена-кандидата шизофрении. Впервые этот локус был изучен

I.Chumakov и соавт. [34] и были найдены ассоциации во французской, канадской и русской популяциях с двумя новыми генами G72 и G30, которые перекрываются, но транскрибируются в противоположных направлениях. Ген G72 экспрессируется в амигдале и некоторых других структурах мозга. Эксперименты с трансфекцией этим геном дрожжевых клеток позволили идентифицировать наличие ферментной активности и уточнить функцию белка, который оказался оксидазой D-аминокислот (DAO). В ЦНС этот фермент метаболизирует D-серин, наряду с глицином являющийся мощным аллостерическим активатором глутаматных рецепторов NMDA-типа [1]. У больных шизофренией в структуре ДНК, кодирующей оксидазу D-аминокислот, выявлено 4 маркера. Возможно, что генетические anomalies этого фермента у пациентов обуславливают повышенную активацию NMDA-рецепторов, приводя к формированию заболевания. Необходимо отметить наличие некоторых различий в результатах, полученных разными группами, которые, возможно, имеют отношение к генетическим особенностям больных шизофренией разных национальностей, однако этот аспект в работе I.Chumakov и соавт. [34] не исследовался. В связи с тем, что при ко-инкубации G72 и DAO *in vitro* наблюдается увеличение активности DAO, в дальнейшем этот ген G72 также получил название активатора оксидазы D-аминокислот (DAOA). Последующие исследования подтвердили ассоциацию DAOA с шизофренией в других популяционных исследованиях [107].

Ген AKT1 расположен на хромосоме 14q32 и кодирует внутриклеточный фермент AKT1 (изоформа протеинкиназы B), которая принимает участие в регуляции большого количества клеточных функций, связанных с клеточной пролиферацией, клеточным циклом и апоптозом [39]. Важность AKT1 для патогенеза эндогенных психических расстройств обусловлена участием данного белка в сигнальных путях серотонина, дофамина, BDNF, NGF, а также ингибированием киназы гликогенсинтазы β (GSK-3 β) [8]. Снижение экспрессии AKT1, выявленное в постмортальных образцах головного мозга больных шизофренией, как полагают, способно существенно изменить нейротрансмиссию и нейрогенез [39].

К числу генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к шизофрении, отнесен и ген фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы тип 2 альфа (PIP5K2A) [92]. Он расположен на хромосоме 10p (10p12) в районе, сцепленном с шизофренией [73]. Фермент PIP5K2A катализирует фосфорилирование фосфатидилинозитол-5-фосфата в 4-м положении инозитольного кольца с образованием фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2), важной фосфоинозитидной сигнальной молекулы. Ассоциация единичного нуклеотидного полиморфного варианта rs10828317 гена PIP5K2A с шизофренией была выявлена S.Schwab и соавт. [92] в немецкой

выборке, состоявшей из 65 семей. Эти результаты были подтверждены в голландской, китайской, российской и других популяциях [18, 24, 57]. Полиморфный вариант rs10828317 расположен в экзоне 7 и вызывает несинонимичную аминокислотную замену аспарагина на серин в PIP5K2A белке, приводя к образованию мутантной формы (N251S)-PIP5K2A. Были проведены исследования функциональной регуляции нейрональной PIP5K2A киназой и ее мутантной формой (N251S)-PIP5K2A, ассоциированной с шизофренией нейрональных KCNQ калиевых каналов, отвечающих за стабильность потенциала покоя нейронов, и глутаматных EAAT3 транспортеров, предотвращающих нейротоксический эффект [48]. Эти результаты указывают на активацию PIP5K2A киназой нейрональных калиевых KCNQ каналов. Мутация (N251S)-PIP5K2A, ассоциированная с шизофренией, нарушая функциональную регуляцию нейрональных калиевых KCNQ каналов, приводит к изменению дофаминергической нейротрансмиссии при шизофрении.

Большинство ассоциативных исследований в регионе хромосомы 22q11 были связаны с геном COMT, участвующим в катаболизме дофамина [91].

Ген нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) считается одним из основных генов-кандидатов, связанных с развитием шизофрении. BDNF вовлечен в нейрональное развитие, дифференцировку и пластичность. При поиске ассоциации гена BDNF с заболеванием обычно исследуют функциональный однонуклеотидный полиморфизм, который приводит к замене аминокислоты валина на метионин в 66 кодоне Val66Met [3, 101]. Вероятнее всего, данный полиморфизм не следует рассматривать непосредственно как фактор риска, определяющий развитие шизофрении, а в большей степени этот полиморфизм модулирует клинические проявления заболевания, включая возраст начала, симптомы, терапевтический ответ, нейрокогнитивные функции и морфологию мозга [82].

Одним из основных подходов к выявлению генетической компоненты мультифакторных заболеваний являются широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS, genome wide associations studies). Все маркеры, выявляемые в GWAS или полногеномном анализе сцепления (GWLS), требуют репликации на независимых выборках. На настоящий момент по данным базы опубликованных полногеномных ассоциативных исследований, поддерживаемой Национальным институтом изучения генома человека США (NHGRI), опубликовано более 30 широкогеномных исследований шизофрении [108]. В этих работах выявлено более 130 однонуклеотидных маркеров, высокодостоверно ассоциированных с заболеванием.

Одной из проблем интерпретации и применения результатов ассоциативных исследований является популяционная специфичность ассоциаций ген-признак. Проблема заключается в том, что устой-

чивые сочетания генетических вариантов (как правило, распространенных вариантов полиморфизма), лежащие в основе развития комплексных мультифакторных заболеваний человека, формируются в контексте структуры генофонда и неравновесия по сцеплению, сложившихся в конкретной популяции в ходе действия микроэволюционных факторов [11]. Подавляющее большинство GWAS по шизофрении, проведено на европеоидных популяциях. Из 31 опубликованного широкогеномного исследования шизофрении 24 проведены только на европеоидах, одна работа – на афроамериканцах в сравнении с белыми американцами и шесть – на популяциях монголоидов Восточной Азии (китайцах и японцах). Представляет интерес исследование В.А.Степанова и соавт. [10], в котором был проведен репликативный анализ ассоциаций 15 SNP в области 14 генов, ранее выявленных в широкогеномных исследованиях, с шизофренией в казахской популяции. Обнаружена ассоциация ранней шизофрении с маркерами трех генов (VRK2, KCNB2 и CPVL). Ассоциация rs2312147 гена VRK2 с шизофренией ранее была также реплицирована у китайцев, что позволяет авторам рассматривать этот маркер как вероятный расо-специфичный.

Широкогеномные ассоциативные исследования проводятся в рамках идеологии позиционного картирования и не подразумевают функциональной взаимосвязи ассоциированного маркера с биологическими процессами, лежащими в основе заболевания. Тем не менее, в регионе, маркируемом ассоциированным полиморфным участком, должны находиться гены или регуляторные структуры, вовлеченные в метаболические, биохимические или гомеостатические системы, нарушения которых приводят к развитию болезни.

В настоящее время в области генетических исследований существует общая тенденция ухода от изучения отдельных генов и белков. Новые направления исследований – это системный анализ коэкспрессированных генных сетей или генных продуктов, метаболических путей, исследования общегеномных эпигенетических моделей, изучение специфических условий среды с их патогенными и защитными эффектами.

Обзор был частично поддержан грантом МНТЦ #3156 (М.Г.Узбеков) и грантом РНФ 14-15-00480 (С.А.Иванова).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть I) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2006. № 6. С. 3–8.
2. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 3. С. 58–67.
3. Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И., Каспаров С.В., Уварова Л.Г. Связь полиморфного маркера Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга с шизофренией в русской популяции // Молекулярная биология. 2008. Т. 42. С. 599–603.
4. Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Добрецов Г.Е., Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Максимова Н.М., Курмышева Н.Я., Сырейщикова Т.И., Комар А.А. Конформационные изменения альбумина при психических расстройствах // Труды II Международной конференции «Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения». Минск, 2008. С. 158–163.
5. Грызунова Ю.А., Добрецова Г.Е. (Ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: «Ириус», 1994. Книга 1. 226 с.
6. Грызунова Ю.А., Добрецова Г.Е. (Ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: «ГЭОТАР», 1998. Книга 2. 439 с.
7. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Бойко А.С., Семке А.В., Узбеков М.Г., Бохан Н.А. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотиками // Нейрохимия. 2014. Т. 31. С. 79–83.
8. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенинфазы-3β в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 6. С. 93–100.
9. Мосолов С.Н., Узбеков М.Г., Сайкин М.А., Мисионжик Э.Ю., Цукарзи Э.Э., Молодецких А.В. Применение внутривенной низкоинтенсивной гелий-неоновой лазеротерапии и изменение ряда биохимических параметров у резистентных к психофармакотерапии больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. Т. 9, № 3. С. 49–56.
10. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // Генетика. 2015. Т. 51. С. 227–235.
11. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // Acta Naturae. 2010. Т. 2. С. 18–34.
12. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н. Нарушение конформации альбумина сыворотки у больных меланхолической депрессией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, Вып. 1. С. 56–59.
13. Узбеков М.Г., Максимова Н.М., Мисионжик Э.Ю., Вертоградова О.П. Динамика биохимических показателей у больных тревожной депрессией при терапии серотонинергическими антидепрессантами с различным механизмом действия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. С. 38–43.
14. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Российский психиатрический журнал. 2000. Вып. 4. С. 56–65.
15. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Малин Д.И., Недува А.А. Изменение уровня средних молекул и некоторых других биохимических показателей у больных эндогенными психозами при проведении плазмафереза // Социальная и клиническая психиатрия. 1997. Т. 7, № 3. С. 93–99.
16. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Молодецких А.В., Грызунов Ю.А., Комарова М.Н., Сырейщикова Т.И., Якименко М.Н. Биохимические изменения связывающих центров альбумина крови больных шизофренией // Нейрохимия. 1998. Т. 15. С. 215–216.
17. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Калинина В.В., Соколова Т.Н., Москвитина Т.А., Шевченко В.А. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. С. 173–178.
18. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А., Боярко Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 5. С. 52–55.
19. Хоменко Н.В. Генетические и средовые факторы в развитии шизофрении // Мед. журнал. 2012. № 2. С. 15–18.
20. Шихов С.Н., Узбеков М.Г., Малин Д.И. Изменения спектра «средних молекул» у больных депрессивными расстройствами при проведении плазмафереза // Материалы 13-го съезда психиатров России. 2000. С. 373–374.
21. Alawieh A., Zaraket F., Li J., Mondello S., Nokkari A., Razafsha M. Systems biology, bioinformatics and biomarkers in neuropsychiatry // Front. Neurosci. 2012. doi: 10.3389/fnins.2012.00187
22. Arranz B., Rosel P., San L., Ramirez N., Duenas R.M., Salavert J., Centeno M., del Moral E. Low baseline serotonin-2A receptors predict clinical response to olanzapine in first-episode schizophrenic patients

- // Psychiatry Res. 2007. Vol. 153. P. 103–109.
23. Arvindakshan M., Sitasawad S., Debsikdar V., Gbate M., Evans D., Horrobin D.F. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 53. P. 56–64.
 24. Bakker S.C., Hoogendoorn M.L., Hendriks J. The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia // *Genes Brain Behav.* 2007. Vol. 6. P. 113–119.
 25. Basoglu C., Cetin M., Oner O., Ebrinc S., Semiz U.B., Kandilcioglu H., Silit E., Kizilkaya E. Comparison of right thalamus and temporal cortex metabolite levels of drug-naïve first-episode psychotic and chronic schizophrenia in-patients // *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2006. Vol. 17. P. 1–8.
 26. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // *Physiol. Rev.* 1998. Vol. 78. P. 547–581.
 27. Bertolino A., Callicott J.H., Elman I. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. P. 641–648.
 28. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T., St Clair D.M., Porteous D.J., Muir W.J. Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 69. Vol. 428–433.
 29. Bustillo J.R., Lauriello J., Rowland L.M. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure // *Schizophrenia Res.* 2002. Vol. 58. P. 313–321.
 30. Cacabelos R., Hashimoto R., Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 65. P. 3–19.
 31. Cai H.L., Fang P.F., Li H.D., Zhang X., Hu L., Yang W., Hy H.S. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment // *Psychiatry Res.* 2011. Vol. 188. P. 197–202.
 32. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia // *Neuropsychopharmacol.* 1988. Vol. 1. P. 179–186.
 33. Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S. Interactions between monoamines, glutamate and GABA in schizophrenia: new evidence // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. Vol. 41. P. 237–260.
 34. Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O., Cavarec L., Palicio M., Abderrahim H. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 13675–13680.
 35. Clair D., Blackwood D., Muir W., Carothers A., Walker M., Spowart G. et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness // *Lancet*. 1990. Vol. 336. P. 13–16.
 36. Cornblatt B.A., Lencz T., Smith C.W. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 546–557.
 37. Coyle J.T., Tsai G. NMDA receptor function, neuroplasticity and the pathophysiology of schizophrenia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2004. Vol. 59. P. 491–515.
 38. de la Fuente-Sandoval C., Leon-Ortiz P., Azcarraga M., Stephano S., Favila R., Diaz-Galvis L. Glutamate levels in the associative striatum before and after 4 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychosis: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study // *JAMA Psychiatry*. 2013. Vol. 70. P. 1057–1066.
 39. Emamian E.S., Hall D., Birnbaum M.J., Karayiorgou M., Gogos J.A. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia // *Nature Genetics*. 2004. Vol. 36. P. 131–137.
 40. Erhardt S., Blennow K., Nordin C., Skogh E., Lindstrom L.H., Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia // *Neurosci. Lett.* 2001. Vol. 313. P. 96–98.
 41. Erhardt S., Engberg G. Increased phasic activity of dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid // *Acta Physiol. Scand.* 2002. Vol. 175. P. 45–53.
 42. Erritzoe D., Talbot P., Frankle W.G., Abi-Dargham A. Positron emission tomography and single photon emission CT molecular imaging in schizophrenia // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2003. Vol. 13. P. 817–832.
 43. Escudero I., Johnstone M. Genetics of schizophrenia // *Curr. Psychiatry Rep.* 2014. Vol. 16. P. 502.
 44. Evans D.R., Parikh V.V., Khan M.M. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment // *Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2003. Vol. 69. P. 393–399.
 45. Evans D.R., Parikh V.V., Khan M.M., Coussons C., Buckley P.F., Mahadik S.P. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2003. Vol. 69. P. 393–399.
 46. Farrell M.S., Werge T., Sklar P., Owen M.J., Ophoff R.A., O'Donovan M.C., Corvin A., Cichon S., Sullivan P.F. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2015. Vol. 20. P. 555–562.
 47. Fatow J., Buckley P., Miller B.J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2013. Vol. 74. P. 400–409.
 48. Fedorenko O., Strutz-Seeborn N., Henrion U. et al. A schizophrenia-linked mutation in PIP5K2A fails to activate neuronal M-channels // *Psychopharmacology*. 2008. Vol. 199. P. 47–54.
 49. Fukuzako H., Fukuzako T., Hashiguchi T., Kodama S., Takigawa M., Fujimoto I. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naïve schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 156. P. 1205–1208.
 50. Gogos J.A., Gerber D.J. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006. Vol. 27. P. 226–233.
 51. Gryzunov Yu.A., Syreyschikova T.I., Komarova M.N., Misionzhnik E.Y., Uzbekov M.G., Molodetsky A.V., Dobretsov G.E., Yakimenko M.N. Serum albumin binding sites properties in donors and schizophrenia patients: the study of fluorescent decay of the probe K-35 using synchrotron pulse excitation // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 2000. Vol. 448. Section A. P. 478–482.
 52. Guze B.H. Magnetic resonance spectroscopy. A technique for functional brain imaging // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991. Vol. 48. P. 572–574.
 53. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2007. 851 p.
 54. Harrington M.G., Fonteh A.N., Biringer R.G. Prostaglandin D synthase isoforms from cerebrospinal fluid vary with brain pathology // *Dis. Markers*. 2006. Vol. 22. P. 73–82.
 55. Harrison P.J., Weinberger D.R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence // *Mol. Psychiatry*. 2005. Vol. 10. P. 40–68.
 56. Hashimoto K., Engberg G., Shimizu E. Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naïve schizophrenic patients // *BMC Psychiatry*. 2005. Vol. 31. P. 55–64.
 57. He Z., Li Z., Shi Y. The PIP5K2A gene and schizophrenia in the Chinese population – a case-control study // *Schizophr Res.* 2007. Vol. 94. P. 359–365.
 58. Hodgkinson C.A., Goldman D., Jaeger J. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75. P. 862–872.
 59. Holmes E., Tsang T.M., Huang J.T.-J., Leweke F.M., Koethe D., Gerth C.W., Nolden B.M., Gross S., Schreiber D., Nicholson J.K., Bahn S. CSF metabolic profile in schizophrenia // *PLoS Medicine*. 2006. Vol. 3. P. 1420–1428.
 60. Hsiao J.K., Colison J., Bartko J.J., Doran A.R., Konicki P.E., Potter W.Z., Pickar D. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 606–614.
 61. Huang J.T.-J., Leweke F.M., Oxley D., Wang L., Harris N., Koethe D., Gerth C.W., Nolden B.M., Gross S., Schreiber D., Reed B., Bahn S. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis // *PLoS Medicine*. 2006. Vol. 3. P. 2145–2158.
 62. Huhner A.F., Biringer R.G., Amato H., Fonteh A.N., Harrington M.G. Protein analyses in human cerebrospinal fluid: Physiological aspects, current progress and future challenges // *Disease Markers*. 2006. Vol. 22. P. 2–26.
 63. Hurlmann R., Matusch A., Kuhn K.U. 5-HT 2A receptor density is decreased in the at-risk mental state // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008. Vol. 195. P. 579–590.
 64. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bokhan N.A. The activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase in the erythrocytes of schizophrenia patients subjected to the pharmacotherapy with traditional antipsychotic drugs // *Neurochem. J.* 2014. Vol. 8. P. 66–70.
 65. Jessen F., Scherk H., Traber F. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects at risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 87. P. 81–88.
 66. Kahn R.S., Davidson M., Knott P., Stern R.G., Apter S., Davis K.L. Effect of neuroleptic medication on cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in schizophrenia. Serotonin-dopamine interactions as a target for treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 599–605.
 67. Katila H., Hanninen K., Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 1999. Vol. 4. P. 179–185.
 68. Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis in schizophrenia // *Neurosci. Lett.* 1980. Vol. 20. P. 379–382.
 69. Kim Y.K., Kim L., Lee M.S. Relationship between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics // *Schizophr. Res.* 2000. Vol. 44. P. 165–175.

70. Kobeissy F., Alawieh A., Mondello S., Boustany R.-M., Gold N. Biomarkers in psychiatry: how close are we? // *Frontiers in Psychiatry*. 2013. Vol. 3. P. 114–115.
71. Kondziella D., Brenner E., Eyjolfsson E.M., Markinhuhta K.R., Carlsson M.L., Sonnewald U. Glial-neuronal interactions are impaired in the schizophrenia model of repeated MK801 exposure // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31. P. 1880–1887.
72. Lane H.Y., Chang Y.C., Liu Y.C. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 1196–1204.
73. Levinson D.F., Holmans P., Straub R.E. et al. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 67, N 3. P. 652–663.
74. Linden D.E. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry // *Neuron*. 2012. Vol. 73. P. 8–22.
75. Madhavarao C.N., Arun P., Moffett J.R. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 5221–5226.
76. Mahadik S.P., Mukherjee S., Scheffer R. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. P. 674–679.
77. Marx C.E., Jarskog L.F., Lauder J.M., Lieberman J.A., Gilmore B. Cytokine effects on cortical neurons MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 743–749.
78. McEvoy J., Baillie R.A., Zhu H., Buckley P., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. et al. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics // *PLoS One*. 2013. Vol. 8: e68717. doi: 10.1371/journal.pone.0068717
79. Millar J.K., Christie S., Anderson S. et al. Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of disrupted in schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2001. Vol. 6. P. 173–178.
80. Miller B.J., Buckley P., Seabolt V.V., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 70. P. 663–671.
81. Morris D.W., Rodgers A., McGhee K.A., Schwaiger S., Scully P., Quinn J., Meagher D., Waddington J.L., Gill M., Corvin A.P. Confirming RGS4 as a susceptibility gene for schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2004. Vol. 125B. P. 50–53.
82. Notaras M., Hill R., van den Buuse M. A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. Vol. 51. P. 15–30.
83. Noto C., Ota V.K., Gouvea E.S., Rizzo L.B., Spinodola L.M., Honda P.H. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 18. Doi:10.1093/ijnp/pyu042
84. Pae C.U., Paik I.H., Lee C., Lee S.J., Kim J.J., Lee C.U. Decreased plasma antioxidants in schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2004. Vol. 50. P. 54–56.
85. Ponizovsky A.M., Barshtein G., Bergelson L.D. Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: An Overview // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2003. Vol. 11. P. 1–16.
86. Raffa M., Barhoumi S., Atig F., Fendri C., Kerkeni A., Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 39. P. 371–375.
87. Reddy R.D., Keshavan M.S., Yao J.K. Blunted serotonergic responsivity in neuroleptic-naïve patients at first-episode of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 90. P. 81–85.
88. Reddy R.D., Keshavan M.S., Yao J.K. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naïve baseline // *Schizophrenia Bulletin*. 2004. Vol. 30. P. 901–911.
89. Riley B., Kendler K.S. Molecular genetic studies of schizophrenia // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 14. P. 669–680.
90. Sakash J.B., Byrne G.I., Lichtman A., Libby P. Cytokines induce indoleamine -2,3- dioxygenase expression in human atheroma-associated cells: implication for persistent infection // *Infect. Immun.* 2003. Vol. 70. P. 3959–3961.
91. Sand P.G., Eichhammer P., Langguth B., Hajak G. COMT association data in schizophrenia: new caveats // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 60. P. 63–66.
92. Schwab S.G., Knapp M., Sklar P. et al. Evidence for association of DNA sequence variants in the phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase II alpha gene (PIP5K2A) with schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 837–846.
93. Schwarz M.J., Chiang S., Muller N., Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders // *Brain Behav. Immun.* 2001. Vol. 15. P. 340–370.
94. Scottish Schizophrenia Research Group. Smoking habits and plasma lipid peroxide and vitamin E levels in never-treated first-episode patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 176. P. 290–293.
95. Smesny S., Kinder D., Willhardt I., Lasch J., Berger G., Sauer H. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multipisode chronic schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 57. P. 399–405.
96. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man // *Psychopharmacol. Bul.* 1985. Vol. 21. P. 663–671.
97. Stober G., Ben-Shachar D., Cardon M., Falkai P., Fonteh A.N., Gawlik M., Glenthøj B.Y., Grunblatt E., Jablensky A., Kim Y.-K., Kornhuber J., McNeil T.F., Muller N., Oranje B., Saito T., Saoud M., Schmitt A., Schwartz M., Thome J., Uzbekov M., Durany N., Riederer P. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers – A consensus paper of the WFSBP Task Force on biological markers // *World J. Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 10. P. 127–155.
98. Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J. et al. Genetic Variation in the 6p22.3 Gene DTNBP1, the Human Ortholog of the Mouse Dysbindin Gene, Is Associated with Schizophrenia // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 71. P. 337–348.
99. Sullivan P.F. Questions about DISC1 as a genetic risk factor for schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18. P. 1050–1052.
100. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 1187–1192.
101. Terzić T., Kastelic M., Dolžan V., Plesničar B.K. Genetic variability testing of neurodevelopmental genes in schizophrenic patients // *J. Mol. Neurosci.* 2015. Vol. 56. P. 205–211.
102. Theberge J., Bartha R., Drost D.J. Glutamate and glutamine measured with 4.0T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 1944–1946.
103. Thome J., Ehls A.C., Fallgatter A.J., Krauel K., Lange K.W., Riederer P., Romanos M., Taurines R., Tucha O., Uzbekov M., Gerlach M. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD // *World J. Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 13. P. 379–400.
104. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients // *Acta Neuropsychiatrica*. 2013. Vol. 25. P. 268–274.
105. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2006. Vol. 21. P. 109–115.
106. Vereczkei A., Mirmics K. Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2011. Vol. 13. P. 205–210.
107. Wang X., He G., Gu N. Association of G72/G30 with schizophrenia in the Chinese population // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 319. P. 1281–1286.
108. Welter D., MacArthur J., Morales J. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP trait associations // *Nucl. Acids Res.* 2014. Vol. 42. P. D1001–D1006.
109. Williams N.M., Preece A., Mortis D.W., Spurlock G., Bray N.J., Stephens M., Norton N., Williams H., Clement M., Dwyer S., Curran C., Wilkinson J., Moskvina V., Waddington J.L., Gill M., Corvin A.P., Zammit S., Kirov G., Owen M.J., O'Donovan M.C. Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1) // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 336–344.
110. Williams N. M., Preece A., Spurlock G., Norton N., Williams H.J., Zammit S., O'Donovan M. C., Owen M. J. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia // *Mol Psychiatry*. 2003. Vol. 8. P. 485–487.
111. Wood S.J., Berger G., Velakoulis D. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals // *Schizophr. Bull.* 2003. Vol. 29. P. 831–843.
112. Wood S.J., Berger G.E., Wellard R.M., Proffitt T.-M., McConchie M., Berk M., McGorry P.D., Pantelis C. Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: A 1H-MRS investigation // *Neurobiology of Disease*. 2009. Vol. 33. P. 354–357.
113. Yang C.J., Liu C.L., Sang B., Zhu X.M., Du Y.J. The combined role of serotonin and interleukin-6 as biomarker for autism // *Neurosci.* 2015. Vol. 284. P. 290–296.
114. Yao J.K., Stanley J.A., Reddy R.D., Keshavan M.S., Pettegrew J.W. Correlations between peripheral polyunsaturated fatty acid content and in vivo membrane phospholipid metabolites // *Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 52. P. 823–830.
115. Yao J.K., van Kammen D.P., Welker J.A. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia: II. Fatty acid composition // *Schizophrenia Res.* 1994. Vol. 13. P. 217–226.

116. Yao J.R., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view // *Antioxidants and Redox Signaling*. 2001. Vol. 15. P. 2011–2031.
117. Zalcman S., Murray L., Dyck D.G., Greenberg A.H., Nance D.M. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice // *Brain Res*. 1998. Vol. 811. P. 111–121.
118. Zong X., Hu M., Li Z., Cao H., He Y., Liao Y. et al. N-acetylaspartate reduction in the medial prefrontal cortex following 8 weeks of risperidone treatment in first-episode drug-naïve schizophrenia patients // *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. doi: 10.1038/srep09109

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АСПЕКТЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА

М.Г. Узбекиков, И.Я. Гурович, С.А. Иванова

В настоящей публикации делается попытка обобщения имеющихся данных по поиску биологических маркеров психических заболеваний. С точки зрения потенциальных биомаркеров рассматриваются цитокины, глутаматергическая и моноаминергические системы, N-ацетиласпартат, мембраны, липиды, перекисное

окисление липидов, антиоксидантные системы, спинномозговая жидкость, эндогенная интоксикация, данные генетических исследований.

Ключевые слова: моноамины, глутамат, цитокины, липиды, эндогенная интоксикация, гены.

POTENTIAL BIOMARKERS OF MENTAL DISORDERS FROM THE STANDPOINT OF SYSTEMS BIOLOGY

M.G. Uzbekov, I.Ya. Gurovich, S.A. Ivanova

The aim of the publication is to summarize literature data focusing on the search of biological markers of mental disorders. From this point of view the following potential biomarkers are considered: cytokines, glutamatergic and monoaminergic systems, N-acetylaspartate, membranes, lipids, lipid

peroxidation, antioxidant systems, cerebrospinal fluid, endogenous intoxication, data of genetic investigations.

Key words: monoamines, glutamate, cytokines, lipids, endogenous intoxication, genes.

Узбекиков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru

Гурович Исаак Яковлевич – профессор, доктор медицинских наук, 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

Иванова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований Государственного учреждения Научно-исследовательского института психического здоровья Томского научного центра СО РАМН, Томск; e-mail: svetlana@mail.tomsknet.ru

РОССИЙСКИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ЖУРНАЛЫ В СИСТЕМЕ НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ

С.А. Трущелёв

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

В системе мониторинга результатов научно-исследовательской деятельности особая роль отводится журнальным публикациям как источникам быстро обновляемой научной информации. В связи с этим со второй половины XX в. публикации такого типа стали активно использовать для определения темпов развития науки и её направлений, выявления исследовательских фронтов и точек роста, а также для оценки деятельности научных коллективов и отдельных учёных [12]. Потребность в информации такого рода обусловила большой интерес к глобальным индексам научного цитирования (Web of Science, Scopus и др.) [5, 9, 11]. В ряде стран и регионов стали развивать свои наукометрические системы (Китай, Бразилия, Россия, Евросоюз и др.) [12, 19], создавать разнообразные формы поддержки научного и издательского процесса [21].

Хотя в международном научном сообществе пока ещё не пришли к единому мнению по поводу использования показателей публикационной активности в оценке эффективности научной деятельности ученых и научных коллективов [8], однако наукометрические параметры всё активнее используются как целевые ориентиры государственной научной политики, важные критерии в составлении международных рейтингов вузов, научных организаций [1, 7].

В стремительном нарастании массива научной продукции всё сильнее проявляется актуальность новых вопросов, связанных с продвижением научного знания в информационном пространстве [5, 11, 14]. Так, если судить по цитируемости, то большая часть научных сообщений из отечественных журналов остаётся мало востребованной [6], а показатель влияния цитирования – один из самых низких среди стран Восточной Европы [17, 20]. Особенно это заметно в информационном образе отечественной психиатрии как научной дисциплины [14, 16]: слабая методологическая подготовка исследователей [2], сжатие круга высококвалифицированных научных специалистов [14], застревание на исследовательских темах со значительным объёмом накопленных фак-

тов [3]. Эти и другие факторы всё больше негативно влияют не только на востребованность результатов в этой научной среде, но и на практическую реализацию разработок в медицинской практике [15].

В современных условиях модернизации государственного сектора науки и дефицита средств проблема оценки научного потенциала и результативности деятельности научной организации тесно связывается с решением практических задач планирования, мониторинга, управления и повышения эффективности всех участников научного процесса [6, 11, 14]. Поскольку в научной печати все ещё редки аналитические сообщения о функционировании отечественных источников наукометрии, то **целью** данного сообщения является описание представленности в системе научной информации журналов в области психиатрии.

Материал и методы

Организация научной работы – сплошное одномерное поперечное исследование. Информационный источник – база данных Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Формирование исследовательской совокупности производили в соответствии с Государственным рубрикатором научно-технической информации по разделу «76.29.52 Психиатрия. Психотерапия». По состоянию на 19 декабря 2014 года количество научных периодических изданий в РИНЦ было 78 (отечественных – 35, зарубежных – 43).

Основной метод исследования – статистический анализ зарегистрированных в РИНЦ исследований. Все данные заносили в специально разработанную электронную формализованную карту учета единиц исследования. Анализ проводили с помощью сводных таблиц и методов статистического анализа (частотный анализ, хи-квадрат Пирсона [ХКП]). Для визуализации распределения данных использовали средства электронной таблицы Excel (Microsoft Office, 2010) и онлайн-метод составления диаграммы Венна.

Ограничения: качество научных работ и полиграфические свойства изданий не рассматривались. Работа выполнена в соответствии с правилами описательных исследований. Риск развития негативных последствий исследования не очевиден, польза – в совершенствовании структуры управления научно-исследовательской деятельностью. Сбор данных производили без каких-либо индивидуальных характеристик авторов публикаций, поэтому подписания информированного согласия не требовалось. Все сведения заимствованы из опубликованных источников с открытым доступом. Права авторов и издателей соблюдены. Часть данных представлена на Всероссийской научной конференции «От трансляционных исследований – к инновациям» (Санкт-Петербург, 28–30 октября 2015 г.) [13].

Результаты и обсуждение

Результаты анализа данных исследования свидетельствуют о том, что среди научных журналов, вошедших в обе группы наблюдения, доминируют издания, выходящие один раз в квартал (рис. 1).

Форматы распространения информации научными журналами представлены на рис. 2. Результаты сравнительного анализа свидетельствуют о том, что между зарубежными и отечественными изданиями имеется статистически значимое различие в формах представления научной информации (ХКП=50,3; $df=4$; $p<0,001$). Зарубежные издания гораздо чаще, чем отечественные представлены в комплексных формах (бумажная версия+электронная версия+Интернет-



Рис. 1. Распределение научных журналов в зависимости от количества изданий в году

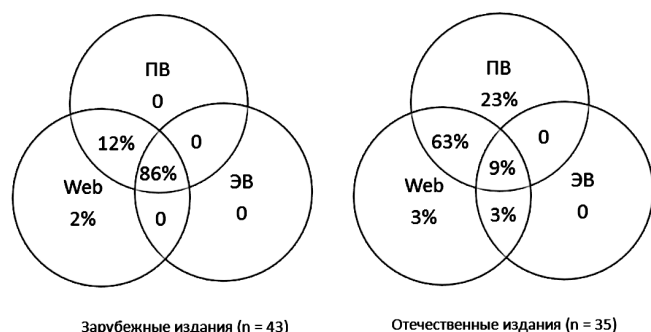


Рис. 2. Распределение научных журналов в зависимости от формата издания
Примечания: ПВ – печатная (бумажная) версия, ЭВ – электронная (он-лайн) версия, Web – Интернет-страница.

страница) – 86% против 9% соответственно. Отечественные издания отличает большая доля только печатных версий – 23%. В группе отечественных изданий преобладает сочетание печатной версии и Интернет-страницы (63%) – результат приверженности требованиям ВАК. Однако в группе зарубежных изданий значительно больше представлено электронных форм (ХКП=43,09; $df=1$; $p<0,01$).

Представленность издания в международных справочниках и поисково-индексных системах сериальных и продолжающихся изданий сопряжена с его узнаваемостью в системе научной информации. Распределение изучаемых групп научных журналов в зависимости от наличия международного стандартного сериального номера (ISSN) показало, что между группами сравнения по этому признаку имеется статистически значимое различие (ХКП=6,48; $df=1$; $p=0,011$). Оказалось, что даже при свободной и бесплатной регистрации ISSN значительная доля отечественных журналов (29%) не воспользовалась этой возможностью (рис. 3).

В соответствии с Федеральным законом от 29 декабря 1994 г. N 77-ФЗ «Об обязательном экземпляре документов» (с изменениями по состоянию на 25 июля 2014 г.). Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ) и Центральная научная медицинская библиотека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (ЦНМБ) входят в перечень библиотек, получающих обязательный экземпляр отечественных изданий, и обязаны обеспечить сохранность обязательного экземпляра и его общественное использование.

При изучении электронного каталога ВИНИТИ установлено, что в этой системе индексируется большинство из изучаемых журналов: отечественные – 72,1% (29 из 35), иностранные – 82,9% (31 из 43). В электронном каталоге ЦНМБ («Российская медицина») из изучаемой группы отечественных изданий аннотируются только 51% (18 из 35). Этот факт является весьма странным: отечественные поступают бесплатно, однако не все обрабатываются и вводятся в поисковую информационную систему ЦНМБ.

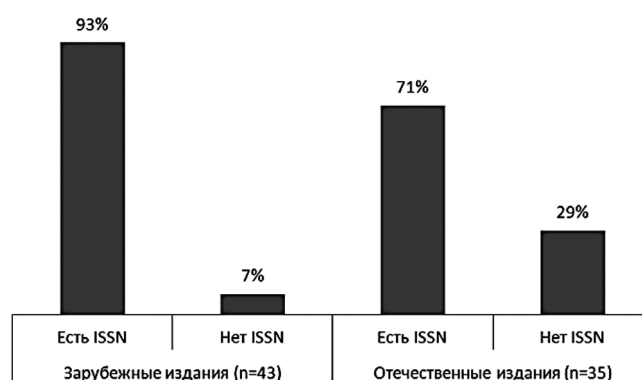


Рис. 3. Распределение научных журналов в зависимости от наличия международного стандартного серийного номера (ISSN)

Узнаваемость издания в информационном пространстве обеспечивается включенностью в международные справочники и индексные системы сериальных и продолжающихся изданий. При анализе установлено, что только единицы из изучаемой группы отечественных изданий представлены в таких информационных системах, как Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus, CrossRef, BioMed Central, EBSCO и т.д. В наукометрической системе Web of Science до недавнего времени индексировался только один отечественный научный журнал по психиатрии – «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», входивший в эту систему с её основания. С 2015 года этот журнал не представлен в Journal Citation Reports (<http://about.jcr.incites.thomsonreuters.com/full-titles-2015.pdf>), следовательно, не рассчитываются его наукометрические показатели. По состоянию на 2013 год в Scopus входят 325 российских научных журналов. В том числе индексируются два издания по психиатрии: «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» и «Психофармакология и биологическая наркология».

Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) – национальная информационно-аналитическая система, предназначенная не только для оперативного обеспечения исследователей актуальной справочно-библиографической информацией, но и является мощным инструментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, определять уровень научных журналов и т.д. Размещение сведений о публикациях в РИНЦе осуществляется из двух источников: по договору с издателем и через поступление данных из пристатейных списков литературы.

Появление сведений о научных публикациях в РИНЦе сильно запаздывает. Хотя согласно требованиям ВАК, в этой системе информацию о содержании очередного выпуска журнала следует размещать в течение 3 месяцев с момента его выхода в свет. Сведения о публикациях отечественных учёных в зарубежных изданиях появляются с ещё большим лагом, после того как их проиндексируют в системах, с которыми сотрудничает РИНЦ.

Цитируемость научных публикаций используют как показатель их востребованности. Этот индикатор формируется на сведениях из пристатейных списков литературы, однако показатель сильно зависит от доступности этих данных. Большинство (60%) из группы отечественных научных журналов размещают сведения о своих публикациях в сокращённом виде – только библиографическое описание, иногда с аннотацией и пристатейным списком литературы, статей в открытом доступе – 23%, платный доступ к полнотекстовой электронной версии – 17%.

Немаловажная особенность состоит в том, что авторы в группе отечественных журналов склонны к большей частоте цитирования зарубежных источ-

ников, часто ссылаются на старые и архивные источники. В библиографических описаниях встречаются неточности и ошибки. В статьях имеется заметная доля ссылок на документы нормативно-правового характера и неопубликованные источники (рукописи, диссертации и их авторефераты, научно-популярные издания и Интернет-сайты). В системе индексации РИНЦ автоматически определяются ссылки на 7–10% от перечня источников цитируемой литературы. Формирование показателя цитируемости на основе таких данных не позволяет использовать его в качестве достоверного критерия востребованности и оценочного показателя.

С возрастанием требований ко всем участникам научного процесса увеличивается необходимость пересмотра ряда условий издательской деятельности [4]. Ниже представим некоторые из них.

Стратегия развития журнала и работа с его брендом. Публикационная деятельность научного издания должна соответствовать актуальным направлениям декларированной научной тематики, с существенным преобладанием научных сообщений, обладающих новизной и применимостью в практике. Научных и практикующих специалистов привлекают в специальные тематические выпуски по наиболее интересным проблемам. Большее значение следует придавать современным формам составления научных обзоров, которые дают возможность получить тематическую информацию в концентрированном виде.

Поскольку издание журнала – это бизнес, то эта деятельность должна быть эффективной и проявляться в росте тиража, увеличении числа подписчиков. Большая частота выпусков и рост числа публикуемых статей – важные факторы удержания потребителей научной информации. На это следует обратить внимание, так как объем журналов, представленных в Web of Science, в среднем составляет 150–160 статей в год. Редакции научных изданий постепенно осознают важность предоставления потребителям сведений о наукометрических показателях деятельности журнала и включенности его в национальное и международное информационное пространство. Важные потребительские факторы – полиграфическое качество издания, привлекательный дизайн, возможность быстрого перехода на электронную версию посредством систем электронного кодирования.

Узнаваемость издания напрямую связана с расширением информации о публикационной активности: индексирование его содержания в электронных каталогах научных библиотек, базах данных и информационно-поисковых системах, регулярное информирование авторов и подписчиков о новостях журнала на сайте издателя и в социальных сетях, доступность содержания журнала на английском языке. Удерживать потребителей научной информации можно через формирование системы поощрений, открывая им по определенным условиям пол-

ный или частичный доступ к содержанию выпусков журнала. Способствовать увеличению интереса к содержанию журнала будет также активное привлечение высокоцитируемых авторов и успешных учёных к публикации новых результатов своих исследований и обзорных статей.

Работа с авторами. В самом научном журнале и на его электронной странице в Интернете необходимо размещать четкие правила и инструкции для авторов по оформлению научных сообщений. Особенно подробно следует описать разделы, посвященные изложению сведений о материале, методах исследования и научного обоснования, биоэтике. Достижению лучших результатов в оформлении научных сообщений будет способствовать внедрение шаблонов и инструментов. Издатель должен прописать процедуру приема и рецензирования поступающих научных сообщений. При этом необходимо отметить основные дефекты, по которым может быть вынесен отказ от приема сообщения к публикации. Очень важно наличие систем электронного документооборота, который позволяет отслеживать процесс издания научного сообщения. В журналах с такими системами решения о приеме рукописи обычно известны уже через 1–2 недели, а процесс доредакционной подготовки может затянуться на несколько месяцев. При этом о прохождении каждого этапа автор получает соответствующее уведомление.

Некоторые издатели иногда публикуют рецензии и аналитические заметки по статьям, проводят дополнительные мероприятия, способствующие решению задач, но напрямую не связанные с развитием журналов. Например, для начинающих авторов органи-

зуют семинары и курсы развития навыков изложения научных результатов, для рецензентов и редакторов – обучение новым требованиям и издательским технологиям, а также маркетинговой политики журнала.

Таким образом, впервые полученные данные о представительности отечественных журналов, специализирующихся на производстве и распространении научного знания в области психиатрии, свидетельствуют о слабом развитии систем и способов продвижения научного знания в современной информационной среде.

От средств и способов обнародования научного знания, полноты и обширности мониторируемых источников зависят показатели развития дисциплинарного знания и науки в целом. Дисциплинарное знание – базовая форма организации профессиональной науки, объединяющая на предметно-содержательной основе специализированную область знания и научное сообщество, занятое его производством, обработкой и трансляцией, а также механизмы развития и воспроизводства соответствующей отрасли как профессии.

Переориентация научных изданий с пассивной деятельности на активную будет способствовать развитию дисциплинарной области знания и достижению заданных показателей результативности российской науки. Формирование и расширение группы научных журналов международного уровня – необходимая составляющая успеха комплекса мер, направленных на повышение уровня значимости отечественных результатов научно-исследовательской деятельности в международной научной среде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грановский Ю.В. Московский университет в рейтингах университетов мира // Естественное образование: вектор развития / Под ред. академика В.В.Лунина и проф. Н.Е.Кузьменко. М.: Изд-во МГУ, 2015. С. 107–134. URL: <http://www.chem.msu.ru/rus/books/2015/science-education-2015/107.pdf> (дата обращения 25.10.2015).
2. Ивушкин А.А., Немцов А.В. Методы статистического анализа в публикациях по психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. № 4. С. 23–34.
3. Ивушкин А.А., Немцов А.В. Наукометрический анализ материалов российского и европейского съездов психиатров // Российский психиатрический журнал. 2010. № 3. С. 80–87.
4. Кириллова О.В. Редакционная подготовка научных журналов для включения в зарубежные индексы цитирования: методические рекомендации. М.: ВИНТИ РАН, 2012. 68 с. <http://www.viniti.ru/download/russian/conf/DOP/01.pdf>
5. Маркусова В.А. Качество научных журналов и основные критерии для включения в информационную систему Web of Science компании Thomson Reuters // Acta Naturae. 2012. Т. 4, № 2. С. 6–14.
6. Муравьев А.А. О научной значимости российских журналов по экономике и смежным дисциплинам // Вопросы экономики. 2013. № 4. С. 130–151.
7. Николенько В.Н., Вялков А.И., Мартыничук С.А. и соавт. Индексы научного позиционирования для оценки публикационной активности и рейтинга медицинского вуза. Москва, 2013. 30 с.
8. Орлов А.И. Наукометрия и управление научной деятельностью // Управление большими системами. Специальный выпуск 44: «Наукометрия и экспертиза в управлении наукой». М., 2013. С. 538–568.
9. Решетников В.А., Трущелёв С.А. Индикаторы научно-исследовательской деятельности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011. № 2. С. 78–83.
10. Теста Дж. Процесс отбора журналов в Thomson Reuters // Thomson Reuters [Электронный ресурс]. 2009. http://wokinfo.com/media/pdf/Selection_essay-Russian.pdf (дата обращения 10.10.2015).
11. Третьякова О.В. Продвижение научного журнала в международном информационном пространстве: проблемы и решения // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2015. № 3. С. 204–223.
12. Третьякова О.В. Развитие национального индекса цитирования как условие формирования системы оценки результатов научной деятельности // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2015. № 1. С. 230–245.
13. Трущелёв С.А. Научные журналы в информационном пространстве // Трансляционная медицина. 2015. Прил. 2. С. 108.
14. Трущелёв С.А. О развитии дисциплинарного и институционального подходов к генерации знания в области психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 3. С. 84–89.
15. Трущелёв С.А. Трансляция научных разработок в медицинскую практику и здравоохранение // Сб. материалов науч. конф. «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» (Самара, 19–21 сентября 2013 г.) / Минздрав РФ и др. Самара: 1 электрон. опт. диск (CD-ROM), 2013. С. 30.
16. Трущелёв С.А. Цитируемость публикаций отечественных ученых в области психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. № 5. С. 87–91.
17. Штейнгардт Ю.Н. Почему российские медицинские науки «не впереди планеты всей» // Здравоохранение РФ. 2012. № 6. С. 54–55.
18. Chew M., Villanueva E.V., Van Der Weyden M.B. Life and times of the impact factor: retrospective analysis of trends for seven medical journals (1994–2005) and their Editors' views // J. Royal Society Med. 2007. Vol. 100 (3). P. 142–150. URL: <http://jrs.sagepub.com/content/100/3/142> (дата обращения 10.10.2015).

19. Hvistendahl M. China's Publication Bazaа r// Science. 2013. Vol. 342. P. 1035–1039. URL: <http://www.sciencemag.org/content/342/6162/1035>
20. Kozak M., Bornmann L., Leydesdorff L. How Have the Eastern European Countries of the Former Warsaw Pact Developed Since 1990? A Bibliometric Study // Scientometrics, 2015. Vol. 102, N 2. P. 1101–1117. DOI: 10.1007/s11192-014-1439-8.
21. Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 – [updated 2015 Oct 2]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

РОССИЙСКИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ЖУРНАЛЫ В СИСТЕМЕ НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ

С.А. Трущелёв

С целью описания представительности в системе научной информации журналов, специализирующихся на производстве и распространении научного знания в области психиатрии, в сплошном одномоментном исследовании изучено 78 научных периодических изданий (отечественных – 35, зарубежных – 43), индексируемых в базе данных «Научной электронной библиотеки» (elibrary.ru). В группах сравнения выявлены

существенные различия форматов распространения научной информации и представительности в информационном пространстве. Отечественные издания слабо представлены в зарубежных индексных системах, отстают в развитии систем и способов продвижения научного знания.

Ключевые слова: журнал научный, науковедение, наукометрия, специальность научная, психиатрия.

RUSSIAN PSYCHIATRIC JOURNALS IN THE SYSTEM OF SCIENTIFIC INFORMATION

S.A. Trushchelev

In order to describe representation of Russian periodicals in the system of scientific journals that specialize in production and dissemination of scientific knowledge in the field of psychiatry, the author has studied in a cross-section investigation 78 journals (35 Russian and 43 foreign) covered by the Scientific Electronic Library data base (elibrary.ru). The comparison groups show significant differences in the forms of spreading scientific

information and its representation in information space. Russian editions have a poor representation in foreign data bases, they are behind in terms of development of such systems and in modes of promotion of scientific knowledge.

Key words: scientific journal, science, scientometrics, scientific specialty, psychiatry.

Трущелёв Сергей Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела информатики и системных исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: sat-geo@mail.ru

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ БЮДЖЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗАМЕНЫ ФЛУВОКСАМИНА НА ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ТЕРАПИИ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

К.В. Давыдов*, С.Л. Плавинский**

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

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

Происходящие в последнее время в фармацевтической отрасли изменения направлены на оптимизацию рынка лекарственных средств и создание системы, при которой различные списки, которые гарантируют пациентам получение льготной лекарственной помощи, корреспондируются друг с другом. Одним из первых шагов на пути к этому стало Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. №871 г. Москва «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», согласно которому, включение лекарственного средства в такие перечни, как перечень дорогостоящих препаратов, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан и минимальный ассортимент аптечных организаций, зависит от включения препарата в перечень важнейших лекарственных препаратов. Соответственно, создавалась ситуация, при которой препарат, включенный в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, но не включенный в перечень важнейших лекарственных препаратов, автоматически выбывает из первого.

Именно такая ситуация сложилась с препаратом флувоксамин, который был исключен из льготного списка ОНЛС¹ с марта 2015 года. Флувоксамин не входил в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), однако наиболее широко применяется у льготных категорий граждан, а до исключения из ОНЛС его доля составляла около 30% в структуре государственных закупок

антидепрессантов. При этом по данным исследования DIANA (проводившегося в России в 2012–2013 годах), до 10% всех пациентов с таким заболеванием, как рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) принимали флувоксамин [4].

Согласно МКБ-10, рекуррентное депрессивное расстройство – это расстройство, характеризующееся повторными эпизодами депрессий, от легкой до тяжелой степени, без анамнестических данных об отдельных эпизодах приподнятого настроения, гиперактивности, которые могли отвечать критериям мании. Возраст начала, тяжесть, длительность и частота эпизодов депрессии очень разнообразны. В целом, первый эпизод возникает позже, чем при биполярной депрессии: чаще всего на пятом десятилетии жизни. Продолжительность эпизодов составляет от 3 до 12 месяцев (средняя продолжительность – около 6 мес.), но они имеют тенденцию к более редкому повторению. Хотя выздоровление обычно полное в межприступном периоде, небольшая часть больных обнаруживают хроническую депрессию, особенно в пожилом возрасте. Отдельные эпизоды любой тяжести часто провоцируются стрессовой ситуацией, и во многих странах отмечаются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин [6].

По некоторым оценкам, количество пациентов, достигших ремиссии в результате исходно назначенной терапии антидепрессантами, составляет менее 35% от общего количества получавших лечение пациентов [10].

Для лечения РДР используются различные препараты, в основном относящиеся либо к группе ингибиторов обратного захвата серотонина, либо к трициклическим антидепрессантам (ТЦАД).

Поскольку, согласно данным исследования DIANA [4], флувоксамин был третьим по частоте применения препаратом для лечения РДР, уступая лишь ами-

¹ Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

триптилину и кломипрамину (относящимся к группе ТЦАД), в данном исследовании было проанализировано влияние на бюджет Российской Федерации выхода флувоксамина из льготной категории в предположении, что вместо него будут использоваться другие препараты, в первую очередь ТЦАД. Не анализировалась замена на более дорогие инновационные препараты, в том числе, входящие в льготные списки (перечни) в связи с очевидностью ценового преимущества ТЦАД и флувоксамина.

Материал и методы

Описание модели. Для фармакоэкономического анализа была использована модель, которая базировалась на стандартной аналитической технике и модели, предложенной M.Nuijten и соавт. [8]. Она была сконструирована таким образом, чтобы оценить потребление ресурсов, стоимость и эффективность лечения депрессии на протяжении 18 месяцев либо флувоксамином, либо трициклическими антидепрессантами (ТЦАД). Поскольку состояния могли повторяться, используемая модель являлась марковской. Временной период был выбран равным 18 месяцам, и соответствовал трем периодам терапии депрессии: первоначальное активное лечение (6 нед.), продолжение терапии при наступлении эффекта (18 нед.) и поддерживающая терапия (52 нед.). Временной период был разделен на циклы так, чтобы за 18-месячный период было 12 циклов: первоначальная терапия занимала один цикл, продолжение терапии – 3 цикла и поддерживающая терапия – 8 циклов. В каждом цикле пациент мог перейти из одного состояния в другое в зависимости от вероятностей переходов, специфицированных в модели. Графически структура модели представлена на рисунке.

В рамках марковской модели все пациенты начинали в состоянии депрессивного эпизода и затем могли перейти в другое состояние. Предполагалось, что вначале препарат назначается в обычной дозе, затем, в случае неуспеха, доза повышается. Если повышенная доза также оказывается неэффективной, пациент переводится на терапию препаратами другой группы. В отличие от нашего предыдущего анализа [1], где предполагалось, что пациенты переводятся с флувоксамина на ТЦАД и, наоборот, в настоящей работе использовалось предположение, что

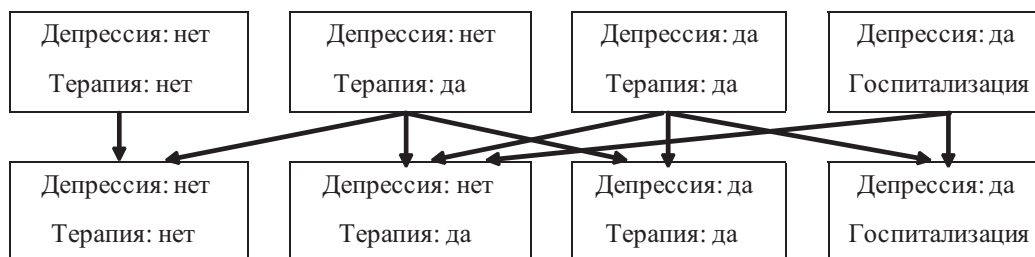
если пациенты начинают принимать ТЦАД, то при их неуспехе они переводятся на другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Согласно данным исследования DIANA [4] самыми популярными, после флувоксамина СИОЗС были пароксетин и сертралин (их принимали 8,8% и 7,7% пациентов с РДР). Соответственно, предполагалось, что пациенты переводятся на сертралин или пароксетин в пропорции, равной таковой в исследовании DIANA. Если после перевода состояние не улучшается, доза препарата повышается и, если это также не помогает, его госпитализируют. Либо исходный препарат, либо препарат замены может оказаться эффективным и тогда пациент излечивается от депрессии, но находится на поддерживающей терапии. После истечения курса поддерживающей терапии пациент перестает принимать препараты и не страдает депрессией. Вместе с тем, как в периоде поддерживающей терапии, так и в периоде без терапии мог наступить рецидив депрессии. В отличие от модели, описанной в другой работе [1], при рецидиве пациент возвращался в то же состояние, из которого он вышел в ремиссию (препарат и доза). Таким образом, модель имела 12 состояний здоровья, хотя возможность прямого перехода существовала не для всех состояний. Вероятности перехода из одного состояния в другое были взяты из работы M.Nuijten и соавт. [8] и представлены в табл. 1.

Таблица 1

Вероятности перехода из одного состояния в другое за цикл

Состояние	Вероятность за цикл
Флувоксамин эффективен в обычной дозе	0,6
Флувоксамин эффективен в повышенной дозе	0,3
ТЦАД эффективны в обычной дозе	0,6
ТЦАД эффективны в повышенной дозе	0,3
Возврат (обострение) депрессии на поддерживающей дозе флувоксамина	0,011
Рецидив депрессии после терапии флувоксамином	0,017
Возврат (обострение) депрессии на поддерживающей дозе ТЦАД	0,066
Рецидив депрессии после терапии ТЦАД	0,013

Примечания: в таблице не отмечены стартовое состояние – депрессия, а также состояния возврата и обострения после терапии повышенными дозами (для них вероятности предполагались равными таковым для обычной дозы).



Структура Марковской модели

Хотя риск самоубийства у лиц с депрессией повышен, в рамках анализируемого периода – 18 месяцев – он достаточно мал по абсолютной величине и поэтому риск самоубийства и ассоциированные с самоубийством расходы не анализировались в данном исследовании, а также в модели M.Nuijten и соавт. [8] и B.Jonsson и P.E.Bebbington [5].

Для анализа эффективности использовались такие показатели, как время без депрессии (TWiST – time without symptoms or toxicity), а также годы жизни, откорректированные на качество. При этом анализе предполагалось, что полезность (качество жизни) пациента вне депрессивного эпизода составляет 0,81, а депрессия снижает уровень полезности на 0,24. В рамках модели суммировалось количество недель, проведенных пациентом в каждом из состояний, и полученная величина делилась на 52 для того, чтобы от недель качественной жизни перейти к годам.

Оценка стоимостных показателей. Стоимость препаратов определялась как медианная стоимость дневной дозы для препаратов, зарегистрированных в списке ЖНВЛП (<http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>, доступ осуществлен 30.03.2015), и увеличивалась на предельную оптовую надбавку для г.Санкт-Петербурга в зависимости от стоимости цены регистрации (Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 06.09.2010 №1190² (ред. от 25.12.2013) «Об установлении надбавок на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты») и на ставку НДС (10%), к чему затем добавлялась предельная розничная надбавка³.

Для флувоксамина были взяты цены на препарат с сайта medlux.ru (аптеки Москвы, доступ 27.06.2015).

Для сравнения адекватности выбранной оценки стоимости были сравнены рассчитанные с помощью описанной выше методики через зарегистрированные цены и полученные с помощью сайта medlux.ru цены для препарата amitriptilin (на момент поиска в аптечной базе (27.08.2015) кломипрамин отсутствовал). Расчетная медианная стоимость дневной дозы amitriptilina по зарегистрированной цене составила 4,6 руб., медианная аптечная цена составила 4,3 руб. Расхождения составили 0,3 руб., для финальной модели это давало погрешность менее 0,2%.

Для того чтобы выбрать ТЦАД сравнения были взяты результаты крупного неинтервенционного наблюдательного исследования DIANA [4], которое как раз анализировало частоту использования различных антидепрессантов при рекур-

рентном депрессивном расстройстве. Было установлено, что наиболее часто использовавшимися ТЦАД были amitriptilin (21,2% всех антидепрессантов) и кломипрамин (12,6% всех антидепрессантов). Остальные антидепрессанты использовались реже. Поэтому в модели было предположено, что пациенты в качестве ТЦАД могут получать либо amitriptilin, либо кломипрамин в соотношении 2:1 (как это наблюдалось в исследовании DIANA). Соответственно, стоимость лекарственной терапии была представлена взвешенной стоимостью amitriptilina и кломипрамина. Предполагалось, что, кроме разницы в назначаемой терапии и частоты госпитализации, другие ресурсы здравоохранения при терапии ТЦАД и флувоксамином потребляются с одинаковой частотой.

Стоимость госпитализации была взята из прейскуранта платных услуг⁴ по лечению депрессии в стационаре (ФГБУ НЦПЗ). Надо отметить, что стоимость госпитализации была значительно ниже, чем стоимость одного дня в частных клиниках г.Москвы, где она составляет, обычно, более 10 тысяч рублей [2].

Было проанализировано два варианта модели, один учитывал потери ВВП ввиду нетрудоспособности, второй не принимал эти данные во внимание. Количество дней нетрудоспособности в цикле в зависимости от состояния и используемой терапии было взято из работы M.Nuijten и соавт., для госпитализации было принято, что пациент на период госпитализации нетрудоспособен и данные по ВВП на душу населения были взяты с сайта Росстата⁵ за 2014 год. Кроме того, при анализе влияния на бюджет была использована модель с учетом потерь только налоговых поступлений (отчисления в государственные фонды по ставкам 2015 года⁶) за период нетрудоспособности.

Основные стоимостные показатели приведены в табл. 2.

В рамках анализа на основе марковской модели, исходя из времени, проведенном в каждом из состояний, было проанализировано время без депрессии, QALY, расходы на терапию. Далее были рассчитаны показатели стоимости-эффективности для флувоксамина в сравнении с ТЦАД для установления, происходит ли выигрыш или проигрыш бюджета и социального капитала страны. Кроме того, был выполнен анализ, исходя из предположения, что лица, которые принимали (или которым собирались назначить) флувоксамин переходят только на кломипрамин.

Данные для оценки влияния на бюджет. Для анализа влияния на бюджет Российской Федерации замены флувоксамина на ТЦАД в терапии рекур-

² 20% для препаратов стоимостью до 50 руб., 15% для препаратов стоимостью от 50 до 500 руб. и 14% для препаратов стоимостью свыше 500 руб.

³ 28% для препаратов стоимостью до 50 руб., 22% для препаратов, стоимостью от 50 до 500 руб. и 18% для препаратов, стоимостью свыше 500 руб. Предполагалось, что стоимость формируется для аптечного учреждения, освобожденного от уплаты НДС (http://admtymen.ru/ogv_ru/finance/price_tarif/more.htm?id=11135290@cmsArticle).

⁴ <http://www.psychiatry.ru/stat/22>

⁵ <http://www.gks.ru/>

⁶ 22,9% в пенсионный фонд, 2,9% в фонд социального страхования и 5,1% в федеральный фонд обязательного медицинского страхования.

Таблица 2

Оценки расходов, ассоциированных с терапией, данные по потерянным дням трудоспособности из работы M.Nuijten и соавт. [4]

	мг	Стоимость в день (руб.)	Потеряно дней трудоспособности за цикл
Флувоксамин, исходная доза	100	55,67	7
Флувоксамин, повышенная доза	200	111,33	7
ТЦАД, исходная доза	100	21,48	14,125
ТЦАД, повышенная доза	150	32,22	14,125
Другие ИОЗС (пароксетин/сертралин), исходная доза	20/50	28,80	7
Другие ИОЗС (пароксетин/сертралин), повышенная доза	40/100	51,61	7
Госпитализация		3100	46
ВВП на душу населения		1339,12	

Примечания: стоимость дня терапии ИОЗС рассчитана исходя из стоимости дня терапии пароксетином и сертралином и усреднена соответственно относительной частоты приема препарата в исследовании DIANA.

Таблица 3

Результаты анализа стоимости и времени без депрессии

Модель	Время без депрессии		Расходы		Разница расходов
	Флувоксамин	ТЦАД	Флувоксамин	ТЦАД	
Без учета потерь ВВП	0,778	0,732	34420	30403	-4017
С учетом налоговых потерь	0,778	0,732	42803	43909	1106
С учетом потерь ВВП	0,778	0,732	67489	83680	16191

рентной депрессии необходимо было вначале выяснить, какое количество пациентов ежегодно страдают от рекуррентной депрессии. Согласно данным европейского исследования, 12-месячная распространенность большой депрессии составляет 6,9% [11], хотя, например, в Хорватии она составила 2,2% [9]. Данные крупного финского исследования показывают, что годовичная заболеваемость депрессией составляет около 3% при том, что только 8,5 случаев на 1000 человек были повторными [7]. Соответственно, было сделано предположение, что годовичная частота случаев рекуррентного депрессивного расстройства составляет 0,85% и служит хорошей аппроксимацией количества случаев депрессии, рассматривавшихся в модели. Из этого числа, на основе данных исследования DIANA были выделены те, кто получает терапию флувоксамином. Для анализа влияния на бюджет был сделан анализ, исходя из предположения, что пациенты начнут получать вместо амитриптилина/кломипрамина флувоксамин. Также был проведен анализ влияния на бюджет в случае, если только кломипрамин будет использоваться вместо флувоксамина.

Модель построена в системе SAS (версия 3.1) и позволяет варьировать исходными параметрами.

Результаты

Результаты анализа затратной эффективности (стоимость-эффективность). Основные результаты анализа стоимости-эффективности приведены в табл. 3 и 4.

Как видно из табл. 3, время, проведенное без депрессии, было больше на флувоксамине в сравнении с ТЦАД, несмотря на их одинаковую первичную эффективность. Очевидной причиной таких результатов была большая частота возврата депрессии на поддерживающей дозе ТЦАД в сравнении с флувоксамином. Если ориентироваться на год, то пациенты на флувоксамине, в рамках данной модели, проводили на 23 дня меньше в состоянии депрессии. Стоимость терапии флувоксамином была выше, чем стоимость терапии ТЦАД (в первую очередь благодаря крайне низкой цене амитриптилина – дневная доза этого препарата составляет 4,6 руб. в сравнении с 50 руб. за кломипрамин и 28 руб. за сертралин). Вместе с тем, обращает на себя внимание то, что преи-

Таблица 4

Анализ стоимости-эффективности назначения флувоксамина вместо ТЦАД при терапии РДР

Модель	QALY		Разность QALY	Инкрементный коэффициент стоимости-эффективности
	Флувоксамин	ТЦАД		
Без учета потерь ВВП	1,135	1,118	0,017	236294
С учетом потерь ВВП	1,135	1,118	0,017	Назначение флувоксамина – доминирующая стратегия

мущество ТЦАД исчезало в модели, где учитывались потери ВВП в результате нетрудоспособности. Если в модели, где эти потери не учитывались, терапия ТЦАД оказывалась на 4 017 рублей дешевле, то в случае учета потерь она была уже на 16 191 рубль дороже. Если вместо флувоксамина будет использоваться кломипрамин, то это приведет к росту расходов в 538 рублей на пациента на эпизод без учета потерь ВВП и 20 747 рублей на эпизод с учетом ВВП.

Назначение ТЦАД вместо флувоксамина за счет увеличения времени без депрессии приведет к сокращению количества лет жизни, откорректированных на качество на 0,017. Соответственно, поскольку в базовой модели стоимость терапии была ниже, но и эффективность была ниже, можно было рассчитать инкрементный коэффициент стоимости-эффективности, который показывал стоимость одного дополнительного года качественной жизни, которая теряется при замене флувоксамина на ТЦАД.

Как видно из данных, приведенных в табл. 4, стоимость одного QALY составила в базовой модели без учета ВВП 236 294 рублей, что значительно ниже порога «готовности заплатить», который равен утроенному ВВП на душу населения [3] и, соответственно, превышает 1,2 млн. рублей. Стоимость одного QALY оказывается ниже даже однократного значения ВВП на душу населения, что позволяет не считать такую замену стоимостно-эффективной.

С учетом потерь ВВП использование ТЦАД вместо флувоксамина было ассоциировано с увеличением затрат на фоне снижения качества жизни, соответственно стратегия отказа от замены была доминирующей, то есть она приводила как к снижению затрат, так и повышению эффективности лечения. Причем даже учет только потерь бюджета от невыплаты страховых отчислений в государственные фонды делал стратегию продолжения использования флувоксамина доминирующей.

Если рассматривать модель, в которой вместо флувоксамина использовался только кломипрамин, то, ввиду большей стоимости терапии кломипрамином в сравнении с амитриптилином, затраты при использовании флувоксамина оказывались ниже и стратегия назначения флувоксамина доминировала как в модели, учитывавшей потери ВВП, так и в модели

не учитывавшей эти потери. В обоих случаях терапия флувоксамином была более дешевой и более эффективной. Соответственно, исчезновение его из льготных перечней приводит к ухудшению качества жизни и большим расходам.

Результаты анализа влияния на бюджет Российской Федерации. Согласно данным исследования DIANA, примерно 9,7% пациентов с РДР получали флувоксамин. Результаты анализа влияния на бюджет различных стратегий замены этого препарата на ТЦАД приведены в табл. 5.

Напомним, что анализ влияния на бюджет исходил из того, что РДР наблюдается с частотой 8,5 случаев на 1 000 населения в год. Единственным вариантом модели, при которой наблюдалось снижение расходов бюджета, была модель, в которой вместо флувоксамина использовались амитриптилин или кломипрамин, и при этом не учитывались потери вследствие нетрудоспособности пациентов. Снижение расходов составило бы 54 млн. рублей в год. Если же флувоксамин использовался только вместо кломипрамина, то даже без учета потерь вследствие нетрудоспособности, должна была наблюдаться экономия средств в размере 7,2 млн. рублей в год.

Если учитывались потери вследствие нетрудоспособности, то замена флувоксамина на ТЦАД всегда приводила к потерям бюджета. Если учитывались только страховые платежи, то потеря составляла 14,8 млн. рублей при замене на амитриптилин или кломипрамин и 75,9 млн. рублей при замене только на кломипрамин. При учете потерь ВВП, которые происходят на фоне более длительного лечения, потери бюджета поднимались до 217 млн. рублей в случае использования вместо флувоксамина амитриптилина и кломипрамина, и до 278 млн. при замене флувоксамина только на кломипрамин.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что замена флувоксамина на ТЦАД в связи с исчезновением его из льготных перечней приведет к потерям для бюджета Российской Федерации в сочетании с увеличением времени, которое пациент проводит в состоянии депрессии и к снижению времени качественной жизни. При этом если цена флувоксамина равна той, что наблюдается в настоящий момент в аптечной сети, то использование вместо него ТЦАД приведет к незначительному снижению прямых расходов, которые не компенсируются потерями от меньшей продолжительности периода трудоспособности пациентов. Причем даже если в модели учитывались не потери ВВП, а налоговых поступлений от начислений на заработную плату, все равно стратегия использования ТЦАД вместо флувоксамина оказывалась более затратной. Для того, чтобы экономический эффект от замены ТЦАД на флувоксамин сохранялся, разумно было бы фиксировать его цену путем включения в перечень ЖНВЛП, что позволило бы сохранить возможность достижения более адекватной терапии РДР с меньшими расходами.

Таблица 5

Результаты анализа влияния на бюджет замены флувоксамина на ТЦАД, млн. руб.

Модель	Замена на ТЦАД	Замена только на кломипрамин
Без учета потерь ВВП	-53,9	7,2
С учетом только потерь страховых отчислений	14,8	75,9
С учетом потерь ВВП	217,1	278,2

ЛИТЕРАТУРА

1. Плавинский С.Л., Давыдов К.В. Оценка стоимости-эффективности и влияния на бюджет Российской Федерации использования флувоксамина вместо трициклических антидепрессантов в терапии рекуррентного депрессивного расстройства // Медицина. 2015. № 2. С. 1–10.
2. Родионова А. Притянуто за души // Vademezum. 2015. № 37. С. 30–34.
3. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // Фармакоэкономика. 2011. Т. 4, № 1. С. 7–12.
4. Avedisova A., Smulevich A., Mazo G., Otter K. Retrospective observational study to estimate the duration of initial antidepressant treatment in patients with recurrent depressive disorder who demonstrated a suboptimal response to therapy - DIANA: Tech. rep.: AstraZeneca, NIS REPORT SYNOPSIS, 2014.
5. Jonsson B., Bebbington P.E. What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment // Br. J. Psychiatry. 1994. Vol. 164, N 5. P. 665–673.
6. Kessler R.C., McGonagle K.A., Swartz M. et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence // J. Affect. Disord. 1993. Vol. 29, N 2–3. P. 85–96.
7. Lehtinen V., Sohlman B., Nummelin T. et al. The estimated incidence of depressive disorder and its determinants in the Finnish ODIN sample // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2005. Vol. 40, N 10. P. 778–784.
8. Nuijten M., Hadjadjeba L., Evans C., Van den Berg J. Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France // Pharmacoeconomics 1998. Vol. 14, N 4. P. 433–445.
9. Stojanovic-Spehar S., Blazekovic-Milakovic S., Amerl-Sakic V. et al. Depression prevalence and estimation of psychosocial parameters within adult population in city of Zagreb // Psychiatr. Danub. 2009. Vol. 21, N 4. P. 497–507.
10. Trivedi M.H., Daly E.J. Measurement-based care for refractory depression: a clinical decision support model for clinical research and practice // Drug Alcohol Depend. 2007. Vol. 88, Suppl. 2. P. 61–71.
11. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011. Vol. 21, N 9. P. 655–679.

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ БЮДЖЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗАМЕНЫ ФЛУВОКСАМИНА НА ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ТЕРАПИИ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

К.В. Давыдов, С.Л. Плавинский

Трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются основными препаратами, используемыми в клинической практике для лечения рекуррентного депрессивного расстройства. В исследовании были проанализированы последствия для бюджета Российской Федерации замены терапии флувоксамином на трициклические антидепрессанты ввиду исключения флувоксамина из льготных перечней. Показано, что при учете непря-

мых затрат (потерь ВВП и страховых взносов от нетрудоспособности) бюджет Российской Федерации несет потери в размере 14–278 млн. рублей в год. Если не прямые затраты игнорируются и вместо препарата назначаются амитриптилин или клонипрамин, то снижение расходов не компенсирует потерю эффективности, составляя 236 тыс. руб. за QALY.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, фармакоэкономика, флувоксамин, трициклические антидепрессанты.

ECONOMIC CONSEQUENCES FOR THE BUDGET OF RUSSIAN FEDERATION OF REPLACEMENT OF FLUVOXAMINE WITH TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF RECURRENT DEPRESSION

K.V. Davydov, S.L. Plavinsky

Tricyclic antidepressants (TCA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are the main drug classes used in the treatment of recurrent depressive disorder. The study analyzed budget impact from exclusion of fluvoxamine from reimbursement lists with replacement of the therapy with this drug with TCA. If indirect costs are included in the calculation (GDP loss and payroll tax unpaid), budget of Russian Federation loses between

14–278 mln rubles per year. If indirect costs are ignored and fluvoxamine is replaced with amitriptyline and clomipramine treatment, corresponding budget saving are not offset the loss of effectiveness (236 thousand rubles per QALY).

Key words: recurrent depressive disorder, pharmacoeconomics, fluvoxamine, tricyclic antidepressants.

Давыдов Кирилл Валентинович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: davidoff_kirill@rambler.ru

Плавинский Станислав Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова; e-mail: splavinskij@mail.ru

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

Сдано в набор 22.01.2016. Подписано в печать 11.02.2016. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ 239 от 15.02.2016.

Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М»,
123056, Москва, пер. Красина, 15, стр. 1
Тел. (499) 254-22-81, E-mail: id@medpraktika.ru; http://www.medpraktika.ru

Отпечатано в типографии ЗАО «Новые печатные технологии»
Тел.: +7(495)223-92-00
info@web2book.ru, www.web2book.ru.

© «Социальная и клиническая психиатрия»

Резолюция делегатов XVI Съезда психиатров России и участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ПСИХИАТРИЯ НА ЭТАПАХ РЕФОРМ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ» Казань 23–26 сентября 2015 года

Участники Съезда констатируют, что показатели психического здоровья населения России в течение последнего десятилетия (2005–2014 гг.), имея некоторую тенденцию к улучшению, в целом остаются неблагоприятными. При этом процесс реформирования системы психиатрической помощи идет недостаточными темпами.

Уровень общей заболеваемости психическими расстройствами в РФ в расчете на 100 тыс. населения снизился на 5,6% (с 2 966,58 до 2 799,0). Показатель первичной заболеваемости психическими расстройствами снизился на 25,9% (с 388,3 до 308,3). Продолжается рост инвалидизации в связи с психическими расстройствами: за 10 лет число инвалидов увеличилось на 5,2% и в 2014 г. составило 1 055 950 человек; в расчете на 100 тыс. населения этот показатель вырос на 4,0% и составляет 721,9. В общем числе лиц, обратившихся за психиатрической помощью, инвалиды составляют 28,5%; в расчете на 100 диспансерных больных число инвалидов составляет 66,7 (в 2005 г. – 55,5).

В 2014 г. число врачей-психиатров в 85 регионах РФ составило 13 391 человек, число врачей-психотерапевтов – 1 526 человек. При этом обеспеченность населения врачами-психиатрами в расчете на 10 тыс. населения составила 0,92, врачами-психотерапевтами – 0,10. Высокий показатель коэффициента совместительства (врачей-психиатров – 1,54, врачей-психотерапевтов – 1,94) свидетельствует о хроническом дефиците в отрасли указанных специалистов.

В период 2005–2014 гг. произошло значительное уменьшение числа и мощности психиатрических учреждений, как амбулаторных, так и стационарных. Число психоневрологических диспансеров уменьшилось на 43,3% (с 173 до 98), медицинских учреждений, имеющих дневной стационар – на 2,3% (с 171 до 167), число медицинских учреждений, имеющих психиатрические кабинеты – на 12,5% (с 2 249 до 1 967), число психиатрических больниц – на 22,2% (с 270 до 210); число диспансеров, имеющих стационары – на 36,5% (с 115 до 73). Начиная с 2010 г. несколько увеличилось число подразделений, оказывающих полустационарную психиатрическую помощь: дневных стационаров – на 17,2% (с 233 до 273), ночных стационаров – в 6 раз (с 1 до 6). При этом число стационаров на дому уменьшилось на

13,3% (с 17 до 15). Число мест дневных стационаров возрастало и достигло 19 093; этот показатель в расчете на 100 диспансерных больных составляет 1,22. Число мест в лечебно-производственных мастерских, напротив, продолжало снижаться и достигло минимального уровня за последние 20 лет – 5 395 мест. Этот показатель в расчете на 100 диспансерных больных составляет 0,34. Доля диспансерного контингента наблюдаемых психически больных продолжала снижаться и составляет 42,2% – за счет роста доли консультативного контингента больных психическими расстройствами до 57,8%. Около 60% всех обращающихся за психиатрической помощью нуждаются только в амбулаторной помощи.

Коечный фонд психиатрических стационаров в 2005–2014 гг. сократился на 14,1% – с 161 748 до 138 950 коек, показатель обеспеченности койками в расчете на 10 тыс. населения уменьшился на 15,8% – с 11,4 до 9,5 коек. Существенное сокращение коечного фонда не повлекло за собой увеличение оборота койки, среднего числа дней работы койки в году. Средняя занятость психиатрической койки в году в целом по 85 регионам составила 336 дней. Общее число госпитализированных больных в этот период сократилось на 117 600 человек (на 13,8%), средний срок стационарного лечения сократился с 102,0 до 95,3 дней.

Анализ состояния психиатрической службы и наличие разноречивых тенденций динамики ее основных показателей деятельности свидетельствуют об отсутствии системного подхода к организации психиатрической помощи в большинстве субъектов РФ, недостаточном учете потребностей населения в различных ее видах.

Уменьшение на 5,6% обслуживаемых контингентов больных психическими расстройствами и на 25,9% – показателей первичной заболеваемости явилось результатом централизации психиатрической службы в субъектах РФ, сокращения числа психоневрологических диспансеров и психиатрических кабинетов. Наблюдаемое увеличение на 26,2% числа врачебных посещений произошло за счет профилактических осмотров, при этом частота выявления психических расстройств снизилась. Увеличение числа врачебных посещений на фоне сокращения показателей кадровой обеспеченности свидетельствует о

значительном сокращении времени на обслуживание одного пациента, снижении терапевтической активности участковых врачей-психиатров.

В течение последних лет произошло значительное сокращение финансирования психиатрической службы, о чем свидетельствуют результаты мониторинга величины расходов на оказание помощи больным психическими расстройствами в 42 субъектах РФ, проведенного в мае-июне 2014 г. Общие расходы на оказание психиатрической помощи в этих регионах составили 20 683,0 млн. руб.; при этом доля стационарной психиатрической помощи в указанных расходах составила 87,2%, финансирование оказания помощи при чрезвычайных ситуациях – 0,7%. Средняя стоимость лечения 1 больного в психиатрическом стационаре составила 48 971,96 руб. в дневном стационаре – 10 305,04 руб. Указанные данные были агрегированы и позволили определить реальные ориентировочные расходы на оказание психиатрической помощи в стране, которые составили около 46 600,2 млн. рублей.

Делегаты съезда и участники конференции отмечают, что недоработки в практической реализации федерального закона № 426 «О специальной оценке условий труда» привели к тому, что с 2015 г. сотрудники психиатрической службы лишаются своих гарантий и компенсаций. Поскольку из вредных факторов при оценке условий труда исключен психоэмоциональный фактор, многие специалисты будут вскоре лишены существующих льгот за вредные условия труда, включая надбавки к зарплате, дополнительный отпуск и пенсионные льготы. На фоне сложной кадровой ситуации в психиатрии отмена существующих льгот сделает эти специальности еще менее привлекательными.

Сложившаяся ситуация вызвана тем, что до сих пор не разработан ряд дополнительных положений к закону. Если раньше работники могли претендовать на дополнительные выплаты за работу в особо опасных и тяжелых условиях труда, а также на предоставление длительного отпуска, а конкретный размер оплаты и дни дополнительного отпуска устанавливались в соответствии с должностями, включенными в определенный список, то теперь, в соответствии с изменениями в Трудовом кодексе РФ и законом «О специальной оценке условий труда», конкретный размер компенсаций устанавливается непосредственно работодателем с учетом результатов специальной оценки условий труда (СОУТ). Специальная оценка условий труда работников проводится специализированной организацией. Вместе с тем, Постановлением Правительства РФ №290 был определен общий перечень рабочих мест, в отношении которых СОУТ проводится с учётом устанавливаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти особенностей; в него вошли рабочие места медицинских работников, работающих в определённых условиях. Согласно закону «О специальной оценке условий труда» до 1 января 2015 г. Министерство труда

и социальной защиты РФ должно было утвердить особенности проведения специальной оценки условий труда в отношении предусмотренных перечнем, утвержденным настоящим постановлением, рабочих мест в организациях, осуществляющих отдельные виды деятельности, однако этого сделано не было.

Решение этого вопроса не может быть урегулировано другими нормативными актами. Постановление Правительства РФ от 20.11.2008 № 870 «Об установлении сокращенной продолжительности рабочего времени, ежегодного дополнительного оплачиваемого отпуска, повышенной оплаты труда работникам, занятым на тяжелых работах, работах с вредными и (или) опасными и иными особыми условиями труда» утратило силу в связи с неисполнением Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации обязательств установить в 6-месячный срок после его вступления в зависимости от класса условий труда работникам, занятым на тяжелых работах, работах с вредными и (или) опасными и иными особыми условиями труда, сокращенную продолжительность рабочего времени, минимальную продолжительность ежегодного дополнительного оплачиваемого отпуска, минимальный размер повышения оплаты труда, а также условия предоставления указанных компенсаций. Все выше сказанное свидетельствует о том, что ранее разработанные и существующие до настоящего времени формы оказания, способы планирования, управления и финансирования психиатрической помощи перестали в полной мере соответствовать потребностям населения. При этом в последние годы возникли правовые коллизии, которые затрагивают предоставление существующих компенсаций и гарантий специалистам, участвующим в оказании психиатрической помощи.

Дальнейшее совершенствование психиатрической помощи требует реализации следующих направлений развития психиатрической науки и практики:

1. В области организации психиатрической помощи:

- Обеспечить системный подход в организации психиатрической службы; привести ее структуру в соответствие с «Порядком оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения»; дополнить указанный Порядок правилами организации деятельности, рекомендованными штатными расписаниями и стандартами оснащения психотерапевтического центра и ночного стационара; привести материально-техническое и лекарственное оснащение психиатрической службы в соответствие со стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями при психических расстройствах и расстройствах поведения. Разработать в дополнение к Порядкам оказания медицинской помощи в психиатрических и общесоматических учреждениях порядок организации медсестринских постов в соматических стационарных учреждениях в случае перевода (выписки) пациента из психиатрического стационара. Внести в Порядки изме-

нения в части штатных нормативов медицинских организаций, выполняющих организационно-методические функции на уровне региона.

- Выделять целевые группы пациентов и разрабатывать лечебно-реабилитационные программы для них, ориентированные на приоритетное оказание помощи во внебольничных условиях. Повысить терапевтическую и реабилитационную активность внебольничной (амбулаторной и полустационарной) службы, улучшить лекарственное обеспечение ее подразделений, в первую очередь, за счет препаратов пролонгированного действия; увеличить число мест в полустационарных и лечебно-производственных подразделениях; привести нагрузку участковых врачей к реальным потребностям для осуществления диагностической, лечебной и реабилитационной деятельности.

- Добиваться увеличения финансирования субъектами РФ психиатрической службы в целом и льготного лекарственного обеспечения больных, не имеющих группы инвалидности, в частности. При этом использовать целевое планирование для развития психиатрической службы в регионах, рационального перераспределения психиатрических ресурсов; проводить клинко-экономический анализ прямых затрат на оказание помощи целевым группам пациентов.

- Пересмотреть сроки проведения врачебной комиссии для решения вопроса о продлении листка нетрудоспособности пациентам, находящимся на принудительном лечении с внесением соответствующих изменений в ФЗ РФ от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» и приказ МЗСР РФ от 29.06.2011 г. № 624н «Об утверждении порядка выдачи листков нетрудоспособности».

- Обратиться в МЗ РФ с предложением определить форму медицинской карты пациента, получающего психиатрическую помощь в амбулаторных условиях в связи с введением в действие приказа МЗ РФ от 15.12.2014 г. № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации...» и отменой ранее используемой формы №025/у-04.

2. В области наркологии:

- Обеспечить использование методологии и достижений научной (доказательной) медицины для совершенствования и модернизации системы оказания наркологической помощи, исполнения действующих стандартов оказания наркологической помощи и протоколов лечения наркологических больных, а также мониторинга и эпидемиологии наркологических заболеваний.

- Считать целесообразным комплексный биопсихосоциальный подход, включающий формирование многоуровневой системы взаимодействия специализированных наркологических, психиатрических и социально-психологических служб для лечения, реабилитации и социально-психологической поддержки наркологических больных. Рекомендовать наркологическим организациям в своей практической деятельности уделять особое внимание внедрению эффективных профилактических, лечебных и реабилитацион-

ных программ на основе научно обоснованных стандартов, максимальной индивидуализации лечебных и реабилитационных стратегий, включающих психофармакологическое и психотерапевтическое лечение, личностно-ориентированную индивидуальную, семейную и групповую психотерапию, социотерапию.

- Во взаимодействии с МЗ РФ, ФСКН, региональными органами управления здравоохранением разрабатывать программы комплексного лечения и реабилитации пациентов, страдающих наркологическими заболеваниями, для включения их в государственные региональные программы профилактики и охраны здоровья населения.

- Рассмотреть возможность организации взаимодействия психиатров, психиатров-наркологов с общественными организациями, занятыми в сфере комплексной реабилитации и ресоциализации лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества без назначения врача.

- Обратиться к Правительству Российской Федерации с просьбой рассмотреть при разработке проекта федерального закона о федеральном бюджете на 2016 год и на плановый период 2017–2018 годов возможность дополнительного финансирования государственной программы Российской Федерации «Противодействие незаконному обороту наркотиков» в части мероприятий подпрограммы «Комплексная реабилитация и ресоциализация лиц, потребляющих наркотические средства и психотропные вещества в немедицинских целях».

- Поддерживать реализацию предусмотренных законодательством Российской Федерации и законодательством субъектов Российской Федерации мер, направленных на создание в субъектах Российской Федерации новых пилотных проектов социальной реабилитации и ресоциализации лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества без назначения врача.

3. В области фундаментальных и прикладных задач клинической психиатрии:

- Принять участие в разработке национальной программы изучения функционирования мозга человека в норме и при различных видах патологии психической деятельности. Эта программа, в частности, должна обеспечить решение следующих задач:

- 1) выявление и изучение на основе применения современных методов генетики и протеомики (новых методов секвенирования, ассоциативных геномных и постгеномных исследований) молекулярных факторов возникновения психических расстройств;

- 2) исследование взаимодействия механизмов патогенеза с условиями жизнедеятельности человека с выявлением особенностей эпигенеза нарушений работы мозга, сознания и поведения;

- 3) совершенствование методов неинвазивной визуализации функциональных нейросетей и общей нейроморфометрии головного мозга человека для объективной оценки и дифференциации вариантов нормального и патологического развития;

4) создание стандартизованных батарей клинико-психопатологических и психологических тестов для оценки состояния когнитивно-аффективных функций, а также индивидуальной диагностики стресс-устойчивости человека;

5) выявление и диагностическое использование ранних нейроиммунных маркеров воспалений тканей головного мозга, в том числе связанных с латентными вирусными инфекциями;

6) разработка новых высокочувствительных технологий диагностики приема химических веществ наркотического действия;

7) разработка нейрокогнитивных и нейрофармакологических технологий редактирования следов памяти – избирательной потенциации ослабевающих или нарушенных следов памяти и подавления травматической памяти;

8) поиск и исследование эффектов новых классов когнитивных и нейропротекторных препаратов, избирательно активирующих нейрональные стволовые клетки и нейрогенез во взрослом головном мозге;

9) развитие и использование перспективных нейротехнологий транскраниального воздействия и адресной доставки лекарственных препаратов для коррекции и улучшения работы мозга человека;

10) создание адекватных животных моделей для изучения и терапии нарушений психического здоровья человека;

11) повышение научного уровня и объективности экспертных оценок нейрофизиологического и психологического статуса контингента специализированных лечебных учреждений.

- Продолжать исследование психопатологических синдромов в возрастном аспекте, патокинеза синдромов для решения вопросов о прогрессивности или регрессивности состояний, установления нозологии; исследование патогенеза психопатологических синдромов; разработку стратегии идентификации синдромов для исследования эффективности психофармакологических средств, в рамках биологических исследований.

- Активно разрабатывать методические рекомендации по диагностике и терапии аффективных расстройств, проблемы терапевтической резистентности при аффективной патологии.

- Разрабатывать перспективные задачи психоэндокринологии – выявление биомаркеров (гормональных, антропометрических и др.) как показателей патофизиологических процессов психических заболеваний и предикторов эффективности терапии, разработку методических рекомендаций для практических врачей по купированию нейроэндокринных дисфункций.

- В области фармакотерапии психических расстройств повышать качество методологии проводимых фармакотерапевтических исследований на основе достижений доказательной медицины и надлежущей клинической практики.

4. В области психосоматической медицины:

- Унифицировать подходы к научным исследованиям, диагностике, терапии и организации специа-

лизированной помощи при психических расстройствах в общей медицинской практике путем создания оригинальной классификации психосоматических расстройств и выработки единых стандартов диагностики и лечения, обеспечить разработку профилированных подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с психосоматическими расстройствами по основным областям медицины.

- Считать актуальной задачу интеграции психиатрии и соматической медицины, организацию квалифицированной медицинской помощи при психосоматических расстройствах в рамках междисциплинарных коллективов с участием специалистов в области психического здоровья и интернистов соответствующего профиля, действующих в рамках организационной модели «встречного движения».

5. В области психотерапии:

- Активно разрабатывать и внедрять эффективные модели психотерапевтической помощи лицам с психическими заболеваниями с использованием стационарзамещающих форм, амбулаторного лечения и стандартизации психотерапевтической помощи.

- Не допускать к оказанию психотерапевтической помощи непрофессионалов и/или специалистов, использующих научно необоснованные методы, зачастую негативно влияющие на психическое здоровье и состояние человека.

- Обратиться в МЗ РФ с предложением о введении должности главного психотерапевта и о возможном введении преподавания психотерапии (курс психотерапии) для студентов медицинских ВУЗов.

- На сайте РОП организовать раздел секции психотерапии (страница, форум, информационные материалы и др.).

6. В области сексологии:

- Добиваться активного привлечения сексологов к разработке и реализации действующих государственных программ по проблемам демографии, борьбы с распространением ИППП, внеплановыми беременностями, сексуальным насилием, педофилией.

- Для координации подготовки врачей-сексологов в регионах и в целях совершенствования развития сексологической службы страны необходимо возобновить работу Федерального научно-методического и образовательного центра по вопросам медицинской сексологии на базе отдела сексopatологии МНИИП и лаборатории судебной сексологии Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, кафедры психотерапии и сексологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Ввести курс сексологии (36 часов) в программу обучения в медицинских ВУЗах.

7. В области детской психиатрии:

- Детская психиатрия нуждается в единых клинических рекомендациях по диагностике и лечению различных психических расстройств у детей и подростков и в подготовленных на их основе стандартах медицинской помощи. На заседаниях секций Съезда

по детской психиатрии рассматривались, обсуждались и были утверждены клинические рекомендации по ряду нозологических форм в детской психиатрии. В ближайшее время эти клинические рекомендации должны быть представлены в Минздрав для регистрации.

8. В области суицидологии:

- Обеспечить проведение научных исследований, направленных на выявление факторов суицидального риска, в первую очередь, в регионах с высокой и сверхвысокой частотой самоубийств; внедрять современные формы профилактики суицидального поведения (универсальной, селективной, индикативной).

- На федеральном и региональном уровнях активно добиваться создания государственной программы предотвращения самоубийств.

- Добиваться включения клинической суицидологии в программы вузовских курсов по психиатрии и последипломного обучения врачей-психиатров, а также введения субспециальности «врач-психиатр-суицидолог».

- Совершенствовать обучение врачей общей медицинской сети навыкам диагностики депрессивных и иных суицидоопасных состояний.

- Активно участвовать в просвещении населения по распознаванию состояний суицидального риска, подготовке гейткиперов.

9. В области психиатрической этики и судебной психиатрии:

- Шире развивать образовательную работу по вопросам этики в психиатрии и смежных областях, включать вопросы этики в программы научных форумов с целью более активного привлечения к ним внимания специалистов.

- На сайте РОП создать тематический раздел по вопросам этики с материалами отечественной и зарубежной литературы, контактными данными ЛЭКов, функционирующих в психиатрических учреждениях; разработать образовательный курс по вопросам этики в психиатрии, опубликовать его на сайте РОП со свободным доступом для зарегистрированных специалистов; разработать и представить на обсуждение на сайте РОП методические рекомендации по процедуре этической оценки научных исследований.

- При создании функциональной группы по разработке проекта ФЗ «Об экспертной деятельности в РФ» обратить особое внимание на этические проблемы судебно-психиатрической деятельности, а также на необходимость взвешенного подхода к решению вопроса о возможности биомедицинских исследований при производстве судебной экспертизы, подразумевающего доступ подэкспертных к участию в научных исследованиях с учетом баланса проистекающих из такого участия риска и блага для самого подэкспертного.

- Обеспечить тесное взаимодействие профессионального психиатрического сообщества и лиц, обладающих правом законодательной инициативы, с целью активизации участия представителей этого

сообщества в законотворчестве, затрагивающем проблемы оказания психиатрической помощи.

- Просить МЗ РФ ускорить утверждение Порядка проведения судебно-психиатрических экспертиз, подразумевающего внедрение современных правил организации деятельности экспертных подразделений, их новых штатных нормативов и стандартов оснащения.

- Просить МЗ РФ, в пределах его компетенции и имеющихся возможностей, содействовать скорейшему решению в законодательном порядке вопроса об охране отделений судебно-психиатрической экспертизы для лиц, содержащихся под стражей.

- Просить МЗ РФ, в пределах его компетенции, инициировать вопрос об изменении редакции пункта 3.2 статьи 196 УПК РФ, поскольку действующая редакция необоснованно расширяет круг лиц, направляемых на судебную экспертизу.

- Просить МЗ РФ решить вопрос о статусе межрегиональных стационарных отделений судебно-психиатрической экспертизы для лиц, содержащихся под стражей, с разработкой схемы прикрепления субъектов РФ, не имеющих «стражных» отделений, к межрегиональным и системы оплаты этой экспертной работы.

- Вернуться к обсуждению принятого решения по оптимизации работы судебно-психиатрических экспертных учреждений, и, в частности, к поручению Минздрава России органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья организовать лицензирование наркологических учреждений на право проведения ими судебно-психиатрической экспертизы.

- Просить МЗ РФ о создании межведомственной группы для разработки Федерального закона «О судебно-медицинской и судебно-психиатрической экспертизе в Российской Федерации».

- Просить МЗ РФ, в пределах своей компетенции, обратиться в Верховный Суд Российской Федерации с разъяснением действующего порядка определения сроков лечения и медицинской реабилитации больных наркоманией в соответствии с разработанными нормативными документами.

- Обратиться в МЗ РФ с просьбой о проведении активной межведомственной работы, направленной на сохранение механизмов взаимодействия органов здравоохранения и органов внутренних дел по профилактике опасных действий больных, недопустимости отмены совместного приказа МЗ РФ и МВД РФ №133/269 от 30.04.1997 и ст. 12 ФЗ «О полиции».

- Обратиться в МЗ РФ с просьбой о разработке проекта ФЗ «Об исполнении принудительных мер медицинского характера, предусмотренных уголовным законодательством» (во исполнение ст.97 ч.3 УК РФ).

- Федеральному медицинскому исследовательскому центру психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского подготовить информационное письмо по вопросам, касающимся производства судебно-психиатрических экспертиз на этапе до возбуждения уголовного дела, а также информационное письмо по актуальным вопро-

сам проведения судебных экспертиз, назначаемых в порядке п. 3.2 ст. 196 УПК РФ, в т.ч. по вопросам, касающимся определения на этапе производства судебно-психиатрической экспертизы срока лечения и реабилитации конкретного больного наркоманий.

10. В области последипломного образования специалистов, участвующих в организации психиатрической помощи:

- Активно разрабатывать единую программу последипломного образования врачей-психиатров на основе отечественной и международной классификации психических заболеваний.

11. Обратиться в Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации с предложением безотлагательно утвердить особенности проведения специальной оценки условий труда в отношении рабочих мест в организациях, оказывающих психиатрическую помощь во исполнение ФЗ «О специальной оценке условий труда».

12. Поддержать решение Общественной палаты РФ от 15.07.2015 г. «Психическое здоровье граждан» об обращении к:

Администрации Президента Российской Федерации

- рассмотреть возможность объявления 2017 года Годом психического и духовного здоровья нации.

Конституционному Суду Российской Федерации

- установить наличие либо отсутствие противоречий отдельных положений действующего законодательства, в частности, Закона Российской Федерации от 2 июля 1992 г. № 31875-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» и Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также соответствие противоречащих положений Конституции Российской Федерации другим федеральным законам.

Государственной Думе и Совету Федерации Федерального Собрания Российской Федерации

- разработать и принять Федеральный закон «О психологической помощи в Российской Федерации»;
- постоянно совершенствовать нормативную правовую базу оказания психиатрической помощи населению на основании научно обоснованных предложений по изменению статуса отдельных заболеваний с точки зрения необходимости социальной поддержки пациентов в форме бесплатного обеспечения необходимыми медикаментами.

Правительству Российской Федерации

- внести изменения в постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 790 с включением биполярного аффективного расстройства (БАР) в «Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей бесплатно»;

- завершить разработку на основе отечественной классификации психических и поведенческих рас-

стройств и принять «Федеральные клинические рекомендации для диагностики и лечения психических расстройств» в качестве основы для оказания практической психиатрической помощи, подготовки и переподготовки врачей-специалистов в высших учебных заведениях, а также при проведении прикладных научно-исследовательских работ.

Министерству здравоохранения Российской Федерации,

Министерству труда и социальной защиты Российской Федерации,

Министерству внутренних дел Российской Федерации,

Министерству юстиции Российской Федерации, Федеральной службе по контролю за оборотом наркотиков

- систематически проводить комплексный межведомственный мониторинг качества жизни граждан с целью выявления факторов повышенного риска для психического здоровья, реализуемого в рамках демографических, психологических, эпидемиологических и профилактических обследований различных этнокультурных, социальных и профессиональных групп населения России;

- создать сводные базы данных по результатам применения методов профилактики и коррекции последствий психосоциального стресса, приводящих к возникновению психосоматических заболеваний (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и иммунных, злокачественных новообразований), невротических и связанных со стрессом психических расстройств, развитию стойких форм личностных деформаций и девиантного поведения (алкоголизма, токсико- и наркоманий, табакокурения, десоциализации);

- разработать и внедрить методологию доказательной медицины в области нарушений психического здоровья населения для объективной оценки эффективности методов психотерапевтических, медикаментозных, нейрокогнитивных и социально-реабилитационных воздействий;

- разработать методологию совместной («бригадной») работы психологов и психиатров с эффективным разделением труда и интеграцией решаемых задач по сохранению и улучшению психического здоровья населения;

- разработать национальные стандарты допуска психологов к решению практических задач на производстве, в учебных заведениях и клинике с обеспечением уровня требований не ниже существующих в настоящее время в Европейском Союзе (система EuroPsy);

- произвести оценку соответствия существующих в настоящее время учебных программ российских высших учебных заведений и квалификации выпускаемых ими специалистов-психологов этим стандартам;

- разработать комплекс мер по преодолению социокультурной стигматизации психических заболеваний в нашей стране.

УДК 61(092+616.89)

ТАТЬЯНА ДМИТРИЕВНА САВИНА



10 декабря 2015 года в возрасте 77 лет ушла из жизни Татьяна Дмитриевна Савина, один из ведущих российских клинических психологов.

Татьяна Дмитриевна блестяще окончила психологический факультет МГУ. Среди ее учителей были Б.В.Зейгарник и А.Р.Лурия.

Практически вся трудовая жизнь Татьяны Дмитриевны была связана с Научным центром психического здоровья, куда она пришла после окончания университета и прошла путь от аспирантки до ведущего научного сотрудника в лаборатории проф. Ю.Ф.Полякова. Татьяна Дмитриевна работала над кандидатской диссертацией по теме «Исследование вызванных потенциалов у больных шизофренией в условиях перцептивной деятельности», которую она успешно защитила в 1973 году. Впервые появились ее работы по изучению вызванных потенциалов при шизофрении. Она была инициатором психофизиологических исследований при этом заболевании. Ее исследования получили высокую оценку как в нашей стране, так и за рубежом.

Татьяна Дмитриевна была исследователем с очень широким диапазоном интересов и глубокими знаниями в разных областях клинической психологии и смежных с ней наук. Ее отличала удивительная тщательность, добросовестность и изобретательность в проведении любых, самых сложных экспериментальных процедур. Разработки Татьяны Дми-

триевны в области методологии экспериментально-психологических исследований получили широкую известность. Ряд ее методик нашли широкое распространение не только в России, но и других странах.

Известны работы Татьяны Дмитриевны, касающиеся психологических особенностей больных шизофренией с различными типами дефектных состояний, пациентов со стертыми депрессиями юношеского возраста с явлениями так называемой «юношеской астенической несостоятельности». Ею получены важные данные о соотношении произвольных и непроизвольных процессов памяти и внимания при этих заболеваниях, о роли мотивации в протекании психических процессов в норме и патологии. Результаты этих исследований сохраняют свою актуальность по сей день.

С начала 1990-х годов Татьяна Дмитриевна проводила широкие экспериментально-психологические исследования вклада генетических факторов во все психологические параметры психической активности и выявила показатели с их максимальным влиянием (параметры эмоциональности и переключаемости внимания). Ею были изучены корреляции психологических характеристик психической активности с морфологическими (МРТ), нейрофизиологическими (Р300), клиническими и др. показателями у больных шизофренией и их родственников. Татьяной Дмитриевной были выделены структурно-функциональные системы, перспективные для изучения в качестве многоуровневых маркеров генетического риска шизофрении (системы, включающие характеристики ригидности психических процессов, внимания, памяти и некоторые другие психологические признаки наряду с МРТ-характеристиками желудочковой системы мозга, и ряд других структурно-функциональных систем). Важными были результаты ее исследований, продемонстрировавших наличие в семьях больных шизофренией первичных расстройств памяти, связанных с нарушением процесса декодирования информации в подкорковых структурах.

Татьяне Дмитриевне всегда удавалось наладить продуктивное взаимодействие со специалистами из многих смежных дисциплин. Она пользовалась глубоким уважением коллег не только за свои знания и преданность интересам науки, но и за редкие человеческие качества. Она отличалась удивительной способностью к кооперации и сотрудничеству, была очень светлым, душевным, чутким и скромным человеком, такой она и останется в нашей памяти.