

АТИПИЧНАЯ ДЕПРЕССИЯ: ОТ ФЕНОТИПА К ЭНДОФЕНОТИПУ

Н.Г. Незнанов,¹ Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов², Л.Н. Горобец³

*СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России¹
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России²
Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России³*

Одно из актуальных направлений современной психиатрии – поиск специфических биологических маркеров для определения риска развития, диагностики и оценки тяжести психических заболеваний, динамического наблюдения пациентов и клинического прогноза. Важным применением биомаркеров представляется персонализация терапии с предварительной оценкой эффективности фармакологических препаратов.

Сегодня депрессия оценивается как сложный биологический феномен, включающий дисрегуляцию нейро-эндокринно-иммунологических процессов [65] с существенным генетическим влиянием [105]. Вовлечение в патогенез депрессии множественных и разнообразных биологических механизмов дает возможность предполагать наличие биомаркеров разных классов и с разным уровнем специфичности.

Исследовательская активность в отношении этого вопроса существенно увеличилась в период разработки новых диагностических классификационных систем – DSM-5 и МКБ-11. Результатом этого стал Объединенный доклад специальной комиссии World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) по изучению биологических маркеров, где на основании анализа большого объема фактических данных и мнения авторитетных ученых было сделано заключение: ни один из анализируемых маркеров не является специфичным и не может быть включен в диагностические критерии большого депрессивного расстройства [70]. Возможно, причины этого кроются в ограничениях и несовершенстве существующих в настоящее время диагностических подходов к определению депрессивного расстройства.

Депрессия – сложное мультифакториальное заболевание полигенной природы с наследственным предрасположением и генетические факторы играют значительную роль в его формировании, развитии и клинических проявлениях [4, 110]. Клинические проявления или фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощен-

ности, особенностей перинатального развития, а также влияний внешней среды, прежде всего стресса: как на ранних этапах, так и в течение жизни [4].

Депрессии клинически и генетически гетерогенны [106, 107]. С одной стороны, различные биологические процессы, контролируемые различными генами (генотип), могут проявляться в виде близких, но не тождественных фенотипов. С другой стороны, один и тот же сложный полигенный генотип может порождать разные фенотипы или варианты фенотипов, часто совершенно разных клинически.

С учетом сложности оценки и анализа фенотипов мультифакториальных заболеваний, полезной и адекватной является концепция эндофенотипов. Эндофенотипы («внутренние» или промежуточные фенотипы) – это измеряемые, количественные специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов.

Эндофенотипы генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта генов, уровень генетического влияния на них выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. В отличие от многообразия и сложности клинических проявлений (фенотипа) и конфликтности диагностических категорий, анализ эндофенотипов дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген-маркер», а не «ген-клинический фенотип». В тоже время, если уровень этого взаимодействия высокий, то и результаты анализа окажутся более валидными, статистически значимыми и дадут возможность выявления специфических биомаркеров заболевания и (или) его подтипов при существенном генетическом контроле.

Наиболее часто используемые эндофенотипы – данные нейровизуализации, электрофизиологические, когнитивные, биохимические показатели, перспективными и максимально близкими к генетическому уровню контроля можно считать протеомные и транскриптомные эндофенотипы [35], отражающие непосредственную активность генов на этапах транскрипции и синтеза белков.

При изучении депрессий максимально информативным представляется анализ эндофенотипов не депрессии в целом, а ее диагностических подтипов. Гетерогенность фенотипа депрессий хорошо известна и отражена в существующих и развивающихся классификациях, с учетом неоднородности депрессивной симптоматики. В МКБ-10 депрессия рассматривается как однородное расстройство, а акцент сделан на степень тяжести симптоматики. Классификация DSM-IV в большей степени отражает психопатологическую неоднородность депрессивного расстройства с выделением подтипов – депрессия с психотической симптоматикой, меланхолическая и атипичная.

Действительно, если придерживаться точки зрения, что клинические проявления в той или иной степени отражают биологическую сущность болезненного процесса, то логично предположить существование различий в патофизиологических механизмах, задействованных в их формировании. Тогда имеется возможность успешного выявления определенных биомаркеров при выделении клинически гомогенной группы пациентов в рамках, например, подтипов по DSM-IV, которые могут служить субфенотипом депрессии.

Вероятно, клинические подтипы (субфенотипы) депрессии имеют близкие, но не одинаковые генетические факторы риска [105]. Генетические исследования подтверждают клиническую и генетическую гетерогенность депрессий, а генетический анализ отдельных диагностических признаков депрессии по DSM-IV выявил влияние трех независимых генетических доменов на клинические проявления согласно этим диагностическим критериям [50].

Если биологические механизмы подтипов депрессивных расстройств различны, то в рамках субфенотипов удастся выявить генетически детерминированные биологические маркеры, характер проявления которых присущ именно для этого субфенотипа. Если удастся доказать, что эти биомаркеры принимают участие в этиопатогенезе заболевания и контролируются теми же генетическими системами, что и само заболевание (подтип депрессий, в нашем случае), накапливаются в семьях и проявляются у здоровых родственников пациентов этого подтипа, то такие биомаркеры можно будет считать элементами эндофенотипа заболевания или хотя бы его диагностического подтипа.

С этих позиций интерес представляет анализ механизмов, лежащих в основе формирования атипичной депрессии – подтипа, выделенного, прежде всего, на основе специфического соматического симптомокомплекса: нарушений сна, аппетита и набора веса. Важно, что имеются прямые генетические доказательства существования атипичной депрессии как феноменологического подтипа депрессивного расстройства [107], что дает возможность считать ее объективным и валидным субфенотипом в рамках фенотипа депрессий.

Задачей настоящего обзора является анализ возможностей продвижения от клинического фенотипа атипичной депрессии к выявлению ее эндофенотипов – биомаркеров с высоким уровнем генетического контроля, которые могут стать эффективными критериями диагностики, клинического прогноза и оценки риска развития атипичной депрессии.

Клинические принципы выделения атипичной депрессии

Обычно выделение психопатологического синдрома или нозологической категории проходит две стадии: описательную (описание клинических характеристик клиницистами и выделение специфических клинических черт), за которой следует проведение клинических исследований, нацеленных на подтверждение валидности выделенного синдрома, и разработку терапевтических подходов [92].

Процесс выделения атипичной депрессии сам по себе протекал нетипично. В 1959 году E.D.West и P.G.Dally [116] опубликовали сообщение о том, что ингибитор MAO ипрониазид эффективен у пациентов, в клиническом статусе которых имелись специфические клинические особенности – неглубокое снижение настроения с повышенными сонливостью и аппетитом. Хотя в настоящее время селективная чувствительность атипичной депрессии к ингибитором MAO является спорной, в большинстве исследований регистрируется тенденция к формированию терапевтической резистентности в данной когорте пациентов [30, 111]. Именно на этой группе пациентов в 80-х годах прошлого века было сосредоточено внимание Колумбийской группы по изучению атипичных депрессий и проведено выделение основных критериев данной патологии [63] (табл. 1), которые были использованы при включении атипичной депрессии как отдельного подтипа депрессии в DSM-IV [5].

Таблица 1

Критерии атипичной депрессии (Liebowitz M.R., Quitkin, F.M., Stewart J.W, et al. 1984)

Обязательный признак	Не менее двух из следующих признаков
Реактивность настроения	Повышение аппетита или повышение массы тела
	Сонливость или проведение большей части времени в постели
	Выраженная усталость, апатия, сопровождающаяся тяжестью в руках и ногах
	Личностная сенситивность

Необходимо признать, что до настоящего времени существуют сомнения в валидности критериев атипичной депрессии [7, 76, 87]. В первую очередь это относится к выделению показателя «реактивность настроения» как облигатного для диагностики этого подтипа депрессии. Реактивность настроения не рассматривалась в качестве обязательного симптома атипичной депрессии в ранних

работах британских исследователей [116], но им была отведена центральная роль при концептуализации этого расстройства Колумбийской группой [63, 89]. Введение показателя «реактивность настроения» в качестве обязательного признака атипичной депрессии является ограничителем для включения в эту группу тяжелых депрессивных состояний.

В критериях выделения атипичной депрессии также присутствует такой симптом как сенситивность – неспецифичный для аффективных проявлений показатель, который обычно используется для описания личностных расстройств. Под этим симптомом понимают повышенную чувствительность к ситуациям фрустрации (особенно к межличностным конфликтам). Включение этого показателя влечет за собой расширение группы атипичных депрессий за счет пациентов с коморбидными личностными расстройствами [8]. Таким образом, опираясь на эти критерии, не удастся достичь ожидаемого результата – диагностировать гомогенную группу пациентов с атипичной депрессией.

Наиболее значимыми симптомами для выделения гомогенной группы пациентов с атипичной депрессией предполагаются два важнейших сочетанных соматических симптома: повышение аппетита и увеличение продолжительности сна. Это дает возможность рассматривать выделенный симптомокомплекс в качестве нейровегетативного синдрома у пациентов с депрессивным эпизодом [44, 91] и основание для более глубокого анализа именно этих соматических проявлений атипичной депрессии в рамках поиска элементов ее эндофенотипа.

В общей популяции увеличение продолжительности сна (гиперсомния) достаточно редко связано с повышенным аппетитом (гиперфагией). Напротив, ряд исследований свидетельствуют больше о связи повышения массы тела и аппетита с бессонницей [90, 114].

Только у пациентов с депрессией, в отличие от здоровых индивидуумов, обнаруживается значительная корреляция между гиперсомнией и повышенным аппетитом – имеется специфическая связь двух биологических симптомов, физиологические механизмы которых играют важнейшую роль в процессах жизнеобеспечения. На основании этого факта можно предположить существование специфических механизмов формирования атипичной депрессии. Например, согласно одной из гипотез, атипичная депрессия связана с повышенным уровнем функционирования норадреналиновой нейромедиаторной системы [29].

Важно отметить, что уровень генетического контроля биохронологических процессов, регулирующих периодичность, частоту и интенсивность циклов «сна–бодрствования» и «насыщения–голодания» очень высок, и является эволюционно древним и одним из базовых для функционирования организма. Не исключено, что именно в рамках

нарушений механизмов регуляции сна и потребления пищи могут быть выявлены элементы эндофенотипов атипичной депрессии.

Патофизиологические особенности формирования атипичной депрессии

Феноменологически атипичную депрессию рассматривают как антипод меланхолической в отношении соматовегетативных проявлений [2] и, возможно, существуют биологические механизмы, определяющие эти различия.

На протяжении многих лет постулируется нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси как базовый патофизиологический механизм развития депрессивных состояний. Считается, что меланхолическая депрессия сопряжена с гиперактивацией ГГН-оси и повышенным уровнем кортизола (гиперкортизолемией) [9, 12, 81, 93]. Атипичную депрессию, напротив, связывают с подавлением функционирования ГГН-оси и гипокортизолемией [62, 86, 88], но имеются данные и о нормальных уровнях кортизола у пациентов с атипичной депрессией [37], и даже о гиперкортизолемии [75].

Действительно, если предполагать, что снижение уровня кортизола – ключевой биологический механизм при атипичной депрессии, то и базовые ее проявления не должны противоречить этому механизму. Однако, повышение количества потребляемой пищи и нарастание массы тела, характерные для атипичной депрессии, в большей степени связаны с гиперфункцией ГГН-оси и гиперкортизолемией [15].

Возможно, при атипичной депрессии имеют значение другие гормональные механизмы регуляции потребления пищи, прежде всего, система пептидных гормонов лептина и грелина, которая также принимает участие в регуляции цикла «сон–бодрствование». Эти гормоны регулируют и ГГН-ось: лептин прямо ингибирует продукцию кортизола в клетках коры надпочечников [36], в то время как грелин, напротив, стимулирует активность кортизола через соматотропный гормон (СТГ) [56, 71].

Влияние лептина и грелина на метаболизм, энергетический гомеостаз, пищевое поведение и регуляцию сна хорошо изучено, однако немного известно о связи этих гормонов с депрессией, данные остаются противоречивыми и часто конфликтными [119], а генетических исследований проведено недостаточно. В большинстве публикаций при попытках трактовки противоречий ссылаются на неоднородность изучаемых выборок по ИМТ и полу. Вместе с тем, во всех анализируемых нами публикациях депрессия рассматривается как единый психопатологический конструкт, без выделения ее различных подтипов. Но такие клинические симптомы как изменение аппетита и массы тела, которые выделяют в качестве одного из важных симптомов при

выделении подтипов депрессии, могут быть сопряжены с уровнем пептидных гормонов. Есть данные, подтверждающие, что высокий уровень грелина коррелирует с такими депрессивными симптомами как снижение аппетита, массы тела и энергии [64], то есть симптоматике, представленной у пациентов с меланхолической депрессией. Соответственно, логично ожидать, что депрессия с повышенным аппетитом может быть сопряжена, напротив, со снижением уровня лептина. Однако имеются данные, свидетельствующие о высоком уровне лептина у пациентов с атипичной депрессией [1], что, скорее всего, говорит о лептинорезистентности. С повышением уровня лептина может быть связан низкий уровень кортизола, зарегистрированного в этом исследовании у пациентов с атипичной депрессией.

Экспериментальные исследования показали, что рецепторы к лептину и грелину имеются в областях мозга, задействованных в формировании не только пищевого поведения, но и эмоций – базолатеральной амигдале (БЛА) [40] и гиппокампе [69, 77, 98]. Лептин и грелин активно модулируют нейромедиацию серотонина (5НТ) и дофамина (ДА), задействованных как в системе награды мозга (reward system), отвечающей за эмоциональную мотивацию организма к выполнению витальных функций (питание, прием жидкости, размножение), так и в механизмах формирования депрессии, в частности, спектра ангедонии [31,43].

Лептин и грелин как возможные элементы эндотипа атипичной депрессии

Могут ли уровни лептина и грелина быть кандидатами для рассмотрения в качестве возможных элементов эндотипа атипичной депрессии?

Лептин – снижающий аппетит (анорексигенный) гормон, вырабатываемый главным образом жировой тканью, который регулирует потребление пищи и вес тела в рамках долговременной регуляции энергетического гомеостаза [47, 67] и играет ключевую роль в энергетической регуляции, в основном через структуры гипоталамуса [118]. Уровень лептина имеет генетический контроль: по данным полногеномного ассоциативного исследования гены лептина, транспортера ГАМК и глицина, белка-регулятора глюкокиназы, регулятора трансляции циклина связаны с уровнем лептина в плазме крови, но не с ожирением и ИМТ [51].

Введение лептина вызывает у мышей эффект, подобный действию антидепрессантов, еще более выраженный у трансгенных мышей с избыточной выработкой лептина и гиперлептинемией. Напротив, у генетически модифицированных мышей с отсутствием лептина, выражены признаки депрессивно-подобного поведения, которые успешно купируются введением экзогенного лептина [117]. Локальная генетическая инактивация лептинового рецептора

в гиппокампе усиливает признаки депрессивно-подобного поведения, а также повышает потребление сладкого, что позволяет предполагать важную роль лептиновой системы гиппокампа для позитивного настроения и активного преодоления стресса [39].

Вероятную связь лептина с атипичной депрессией можно также предположить при оценке его влияния на систему регуляции циклов «сон – бодрствование». У генетически модифицированных мышей с неактивным рецептором лептина и не отвечающих на лептин, обнаруживается снижение локомоторной активности и нарушения сна: гиперсомния и удлинение фазы спокойного сна [115].

Учитывая диаметрально противоположные результаты клинических исследований уровней лептина у пациентов с депрессией, было сделано предположение, что взаимосвязь между уровнями лептина и депрессией может быть представлена U-образной кривой [104]: как чрезмерно высокие, так и очень низкие уровни лептина способствуют формированию депрессивной симптоматики. При этом, данные о клинической структуре депрессии (отдельных субфенотипов) в зависимости от уровня лептина не обсуждались. Вместе с тем, имеются данные о специфичности психопатологической симптоматики (преобладание слабости, нарушений сна и аппетита) в группе пациентов с метаболическим синдромом в случае корреляции высокого уровня лептина и депрессии [20]. Это привлекает внимание к возможной роли лептина в формировании атипичной депрессии.

С этих позиций интерес представляет биологическая связь между состоянием «лептинорезистентности», как отсутствием физиологического эффекта на его исходное гормональное действие, и депрессией [26]. Люди с ожирением более склонны к развитию депрессивных состояний [99], ожирение и увеличение массы жировой ткани сопровождается повышением уровня лептина [22] и часто отмечается лептинорезистентность [28, 72]. Предполагается, что подобный механизм задействован и при формировании депрессии [20], в частности, отдельных ее подтипов.

Грелин – повышающий аппетит (орексигенный) гормон, вырабатываемый главным образом в желудке, также играет роль в регуляции аппетита, веса и жировых отложений [67] в рамках краткосрочной регуляции энергетического гомеостаза, и, как считается, являющийся функциональным «противовесом» лептину. Грелин через гипоталамические механизмы стимулирует выработку гормона роста, усиливает потребление пищи и вызывает рост массы тела [103].

Грелину также отводится роль регулятора энергии человека в широком смысле: через внегипоталамические механизмы грелин активно влияет на гедонистические и стимулирующие эффекты пищи, настроение и тревогу, регуляцию циклов «сон-бодрствование», обучение и память, процессы нейрогенеза [103].

Выработка грелина регулируется гормонами (окситоцином и вазопрессином) и нейромедиаторами – адреналином, норадреналином и дофамином, преимущественно через D1 рецепторы [45].

Грелин обладает антидепрессивным эффектом и вовлечен в механизмы пищевого подкрепления [21]. Подкожные инъекции грелина вызывают у мышей анксиолитический и антидепрессивный эффект [64]. Экспериментальная блокада экспрессии гена грелина в мозге вызывает анксиолитический и антидепрессивный эффект и снижает массу тела крыс, без изменений общей двигательной активности [48]. Антидепрессивный эффект грелина может быть связан с его возможностями гипоталамической регуляции: повышением экспрессии дельта-опиоидного рецептора и белка-переносчика серотонина [85] и ингибированием серотониновой нейромедиации [17]. Имеются данные о существенной роли грелина в нарушении цикла «сон-бодрствование» при депрессиях [103].

Известно о важной роли грелина в механизмах системы награды и подкрепления как естественными стимулами, в том числе сладкой пищей, так и психоактивными веществами ПАВ (алкоголь), причем генетические варианты гена грелина связаны с повышенным потреблением сахара. При этом антагонисты рецептора грелина снижают это потребление, а сам грелин – повышает [60].

Многие исследования отводят грелину ключевую роль в сложном взаимодействии между стрессом, настроением и приемом пищи [101]. Уровни грелина в плазме крови повышаются под влиянием психологического стресса, считается, что грелин играет важную роль в вызванных стрессом изменениях и нарушениях пищевого поведения, способствующих избыточному потреблению пищи [21, 96]. Исследования на генетических моделях с использованием животных, нокаутных по генам рецептора грелина и орексина показали, что грелин вызывает влечение к пище с использованием механизмов, требующих орексина, и не связанных с необходимостью в пище для регуляции гомеостаза [82], что подтверждает роль грелина как внеметаболического модулятора пищевого поведения.

В современных исследованиях [96] система грелина рассматривается как эффективная мишень для терапевтических стратегий в рамках борьбы с избыточным весом и ожирением, причем не только с целью снижения аппетита, но и специфических влияний на систему награды, которая обеспечивает и пищевое вознаграждение (food reward) [27] и психологический комфорт после приема пищи в состояниях стресса, тревоги и депрессии [21].

Хронический социальный стресс, как поведенческая модель депрессии, способствует повышению уровней грелина, а у мышей, нокаутных по гену грелинового рецептора, стресс вызывает существенный повреждающий эффект, что говорит о

«защитной» функции системы грелина в отношении стрессорных последствий [64].

Данные о связи уровней грелина и депрессивной симптоматики у людей ограничены и противоречивы: уровни грелина в плазме крови пациентов с депрессивным расстройством могут быть ниже, чем у здоровых людей [11], выше [33, 59, 80] или сравнимы [55, 66, 95].

Генетические данные о связи системы грелина и депрессии также разнообразны и противоречивы: имеются публикации как о связи полиморфизма гена грелина с депрессией [74] и с булимией [6], так и об отсутствии связи с анорексией, булимией [18,68,84], а также с нарушениями пищевого поведения в целом [54].

Система «лептин-грелин»: связь с симптомами атипичной депрессии

Лептин и грелин находятся в сложном регуляторном взаимодействии, которое не исчерпывается простой реципрокной схемой и справедливо говорить о целостной системе «лептин-грелин», имеющей высокий уровень генетического контроля, что важно для использования показателей этой системы в качестве эндотипов. Представляется важным рассмотреть варианты и особенности их взаимного влияния на специфические черты атипичной депрессии для выявления характерных вариантов такого взаимодействия для формирования валидных эндотипов.

В доступной литературе представлено ограниченное количество исследований, изучающих связь депрессии и соотношения лептин/грелин. Большинство из этих работ анализируют изменения уровня лептина и грелина в процессе терапии. Анализ результатов имеет определенные ограничения в связи с малыми выборками, а также различным влиянием используемых терапевтических тактик на аппетит и повышение массы тела. В исследовании здоровой выборки (Япония), высокий уровень грелина, но не лептина, в плазме крови связан с риском формирования депрессивных симптомов у женщин, а у мужчин не обнаружено никакой связи [3]. Этот факт косвенно может свидетельствовать о роли этих гормонов в формировании атипичной депрессии, которая в 3 раза чаще представлена в женской популяции [87].

Грелин и лептин действуют противоположно в регуляции энергетического гомеостаза и функционального контроля массы тела. Одновременное наличие рецепторов грелина и лептина в наибольшей степени имеется в клетках гипоталамуса (аркуатное ядро), при этом делеция грелинового рецептора в результате генно-инженерных манипуляций не приводит к изменениям в чувствительности к экзогенному лептину в виде анорексигенного эффекта и снижения массы тела [83]. В нейронах гипоталамуса лептин способен снижать экспрессию гена грелинового рецептора посредством влияния на регуля-

торные элементы в промотере гена [57]. Генетически модифицированные животные, не имеющие грелина или грелинового рецептора, не обнаруживают изменений в потреблении пищи и массы тела [13]. Эти животные не являются аноректическими карликами и не отличаются от нормальных животных по размеру, росту, потреблению пищи, строению тела, репродуктивности, общему поведению. Как и у нормальных животных, у них голодание снижает уровень лептина и инсулина в плазме, экзогенный грелин стимулирует аппетит, формируется ожирение, вызванное диетой. По всей вероятности, грелин не является прямым регулятором уровней лептина и инсулина и не критичен для жизненно важных функций организма [108].

Эксперимент с трансгенными животными, имеющими избыток грелина в желудке и мозге, показал, что у них повышен уровень циркулирующего грелина, имеется гиперфагия, избыточный расход энергии, интолерантность к глюкозе, снижение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и сниженная чувствительность к лептину [13].

Представлено достаточно доказательств активного вовлечения грелина и лептина в работу системы награды в рамках ДА мезокортиколимбической системы мозга, формирующей эмоциональную мотивацию к витальным функциям и служащей субстратом аддиктивных состояний. Лептин и грелин вовлечены в предвкушение, ожидание и мотивационную структуру потребления пищи через прямое и косвенное влияние на систему подкрепления [113].

В эксперименте на культурах клеток показано, что лептинорезистентность может быть следствием ингибирующего эффекта грелина на возбуждение нейронов, вызванное действием лептина, причем первый процесс протекает с использованием цитокиновых механизмов [42]. Одновременно, диета с высоким содержанием жира у животных приводит к грелинорезистентности – рецепторы клеток аркуатного ядра гипоталамуса не отвечают на грелин и не происходит увеличения потребления пищи, что может быть результатом гиперлептинемии [16].

Врожденный лептинодефицит – редкое генетическое моногенное заболевание, вызванное состоянием гомозиготности по мутации в гене лептина, связано с выраженным ожирением и гиперфагией. У таких субъектов уровень грелина не изменяется в процессе потребления пищи, в отличие от гетерозигот и здоровых субъектов. Уровень лептина у гетерозигот не отличается от контроля и практически не изменяется при потреблении пищи [94].

Признаки атипичной депрессии

1. Переедание и ожирение. Однократная внутривенная инъекция грелина приводит к усилению аппетита у 90% здоровых добровольцев, 77% сообщали о ярком пластичном образе своей любимой пищи сразу после инъекции. После инъекции регистри-

руется немедленное увеличение уровней гормона роста, кортизола и АКТГ, при этом уровень лептина и глюкозы не изменяется [97].

Введение лептина и грелина в полости желудочков мозга изменяет физическую активность животных: лептин вызывает увеличение физической активности, а грелин полностью устраняет этот эффект [109].

Изучение связи стресса и поведения, связанного с пищей, с концентрациями нейрогормонов на добровольцах показало, что адипонектин и BDNF сопряжены со стрессом, а грелин, но не лептин, с уровнем потребления пищи [52]. Деацетилированный грелин снижается пропорционально ИМТ, а лептин, напротив, повышается, но эта связь исчезает в состоянии клинического ожирения при больших значениях ИМТ ($>40 \text{ /m}^2$) [79]. Триглицериды способны ингибировать транспорт грелина и лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут способствовать лептинорезистентности [10].

Анализ связи полиморфизма генов лептина и грелина с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями в основном включает наиболее распространенные генетические варианты: полиморфизм G-2548A гена лептина (LEP), полиморфизмы Q223R, гена лептинового рецептора (LEPR) и полиморфизм Leu72Met гена грелинового рецептора (GHSR), хотя результаты остаются противоречивыми и нуждаются в репликации [34].

Избыточное потребление пищи, и при атипичной депрессии также, скорее всего, объясняется нарушениями в системе пищевого вознаграждения. Грелин, но не лептин, является важнейшим элементом реализации влечения к пище в виде поведенческих проявлений в результате эффекта стимулов, связанных с пищей. Эффект опосредован системами гипоталамуса, как на уровне групп нейронов, так и на уровне отдельных клеток [112].

В то же время, изучение мышей, нокаутных по генам лептина и грелина показало, что отсутствие лептина суживает поведенческие проявления предвкушения пищи, а отсутствие грелина практически не изменяет это поведение [38], что говорит о комплексном и сложном характере их взаимных влияний в процессах регуляции пищевого поведения.

Анорексигенные гормоны лептин и инсулин уменьшают пищевое подкрепление и ингибируют соответствующие системы в ЦНС. Напротив, орексигенный гормон грелин активирует как гомеостатические, так и подкрепляющие системы пищевого поведения. В эксперименте выяснилось, что грелин не влияет на гедонистические свойства пищи («liking»), но существенно увеличивает подкрепляющие свойства в модели самовведения, аналогичной применяемой для изучения аддиктивных свойств ПАВ («wanting»), причем эффект снимается антагонистами D1 рецепторов, что является прямым доказательством роли ДА системы [78]. Блокада дофа-

минового рецептора второго типа D2, но не первого типа (D1), ослабляет острый гипофагический эффект лептина у голодных мышей. Мыши, нокаутные по гену D2 рецептора, имеют также ослабленный ответ на лептин. В то же время, блокада D2 рецептора не влияет на острый гипофагический эффект меланокортина или гиперфагический эффект грелина. Вероятно, через DA нейромедиацию происходит регуляция гедонистических мотиваций пищевого поведения, а регуляция потребления пищи в целях поддержания гомеостаза идет через систему меланокортина [14].

2. Нарушения сна. Сочетание в клинической структуре атипичной депрессии повышенной потребности во сне и повышением аппетита и массы тела дает возможность предположить существование специфических патофизиологических механизмов при данной патологии. Конечно, нельзя исключить, что снижение активности, сопряженное с депрессивной симптоматикой, вносит свой вклад в повышение массы тела.

Грелин и лептин глубоко вовлечены в синхронизацию внешних и внутренних циркадианных биоритмов в рамках соподчиненности биохронологических процессов, нарушения которых играют существенную роль в этиопатогенезе депрессий. Так, глюкокортикоиды, мелатонин и лептин принимают участие во внутренней синхронизации множественных ритмов разной частоты и модальности, а грелин осуществляет сигнализацию ритмов приема пищи, которая также синхронизирована с инсулином [19].

Уровни гормона роста, кортизола, лептина и грелина, а также мелатонина имеют высокий уровень корреляции с циклами «сон-бодрствование» и циркадианными ритмами, в том числе световым циклом. Существуют также внутренние ритмы, например, регулирующие метаболизм глюкозы и липидов, обеспечиваемые генетическими системами, экспрессия которых выступает внутренним «песмейкером» ритмов («clock» гены). Нарушения циркадианных ритмов, могут приводить к разбалансировке метаболизма глюкозы и липидов, сбою ритмов мелатонина и кортизола и потере ритмичности «clock» генов [53].

Депривация сна, как хорошо известно, дает определенный терапевтический эффект при лечении депрессивных расстройств. В настоящее время представлено достаточно экспериментальных работ, нацеленных на изучение влияния депривации сна на уровень лептина и грелина. Ограничения длительности сна приводят к снижению уровней лептина и повышению уровней грелина в плазме крови, проявлениям голода и повышению аппетита, стимулированию системы награды мозга, активации экспрессии многих генов, связанных с ожирением и, что очень важно, показано, что уровень наследуемости ИМТ выше у тех, кто привычно спит мало [23]. Очевидна

связь генетического контроля длительности сна и систем регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза. Более длинный сон, как показано в педиатрических исследованиях (дети 8–11 лет) способствует меньшему потреблению пищи, снижению уровню лептина в плазме по утрам и меньшему весу [41].

Интересно, что полиморфизм 3111 Т/С в гене CLOCK, одного из важнейших генов, контролирующих внутренние ритмы, связан с результатами терапии по снижению веса: носители минорного аллеля С более резистентны к снижению веса, имеют сниженную длительность сна и повышенное содержание грелина в плазме, а также хронобиологические изменения: сдвинутое время завтрака и повышенную активность в вечернее время [32], что характерно для депрессивно-подобных состояний.

3. Стрессорная реактивность, межличностные конфликты. Личностная сенситивность, несмотря на скептическое отношение ряда исследователей, рассматривается в качестве одного из диагностических проявлений атипичной депрессии.

Экспериментальные исследования показывают увеличение уровня грелина, связанное со стрессорными воздействиями. У здоровых женщин, испытывающих стрессорные воздействия, прежде всего вследствие **интерперсональной напряженности**, уровень грелина выше, а лептина ниже в плазме, чем у женщин без подобных проблем. Они также потребляют больше высококалорийной жирной и сладкой пищи, причем другие виды стрессоров не имеют подобного эффекта [46].

Лептин снижен у женщин с малым весом и повышен у женщин с ожирением, грелин негативно связан с ИМТ, оба гормона влияют на системы регуляции настроения и стрессорной реактивности. Лептин негативно связан с показателями шкал депрессий и тревоги Гамильтона. Связь сохраняется после нормирования на вес и долю жира и шкалы восприятия стресса, а влияния грелина не обнаруживается. Однако уровень грелина позитивно связан с уровнем восприятия стресса, но это влияние исчезает после нормирования на вес и долю жира [61].

Лептин ингибирует, а грелин усиливает нейроэндокринный ответ на стрессорные воздействия в виде выброса норадреналина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [49]. Экспериментальная модель депрессии с использованием хронического стресса социального поражения вызывала повышение потребления пищи, снимаемое флуоксетином, и значительный пик концентрации ацетилгрелина в плазме непосредственно перед наступлением темноты, который был сдвинут при действии флуоксетина. При этом изменений лептина и кортикостерона не было обнаружено [58]. Стресс ограничения двигательной активности у мышей снижает уровень грелина в плазме крови, но повышает уровень лептина. Понижение температуры воздуха и инсулин, но не глюкоза,

повышают уровень лептина, а инсулин и глюкоза снижают уровень грелина [73].

Опыт использования уровней лептина и грелина как биомаркеров Имеется опыт использования уровней лептина и грелина как биомаркеров, прежде всего в рамках оценки риска вторичного набора веса после терапии по его снижению при ожирении. Исходное отношение лептин/грелин предполагается использовать как биомаркер для прогноза эффективности терапии по снижению веса: высокие показатели этого отношения прогнозируют набор веса после терапии (6-месячная низкоэнергетическая диета), с разной точностью для женщин и мужчин [24].

Изучение добровольцев с повышенным весом после 8-ми недельной программы снижения веса (гипокалорийная диета) выявило, что непосредственно после завершения программы лептин и инсулин в плазме были существенно снижены, грелин не изменился. Среди тех, кто набрал вес снова в размере не менее 10% от потери, лептин был повышен, а грелин снижен. Набор веса к 32-ой неделе негативно коррелировал с грелином и позитивно с лептином на исходной точке и к 8 неделе терапии. Значимые различия получены для мужчин (грелин) и женщин (лептин). Снижение уровня грелина к концу терапии связано с повышенным риском набора веса, а большее снижение лептина к концу терапии способствует удержанию сниженного веса. Предлагается использование системы биомаркеров: высокий лептин и низкий грелин на старте связан с высоким риском набора потерянного веса [25]. Лептин и грелин включены в панель валидных биомаркеров для раннего выявления и оценки риска развития метаболического синдрома: увеличение уровня лептина и снижение уровня грелина [102].

У пациентов с ожирением, особенно подростков, имеется выраженная депрессивная симптоматика. Показано, что сниженные уровни лептина в плазме являются наилучшим предиктором снижения депрессивных симптомов в процессе комплексной программы по снижению веса у подростков, независимо от возраста, и изменений массы тела, процента жировой ткани, и соотношения лептин/адипонектин, причем эффект более выражен у подростков женского пола [26].

Использование грелина как биомаркера требует изучения влияния пола. Уровень грелина у девушек (14–16) значительно выше, чем у юношей, причем у девушек с ожирением он оказался ниже, чем у нормальных по весу, а у мальчиков такой связи обнаружено не было. Грелин негативно коррелирует с лептином только у девушек [100].

Обсуждение

К настоящему времени имеются достаточно веские основания полагать, что пептидные гормоны –

лептин и грелин, регулируют не только энергетический баланс и пищевое поведение, но и задействованы в формировании ответа на стресс и, возможно, в формировании аффективной патологии. Возможность участия лептина и грелина в механизмах формирования депрессивных расстройств и обоснованность рассмотрения их уровней как вероятных элементов эндотипа атипичной депрессии, определяется несколькими группами фактов:

1. Гипоталамическая система, где происходит основное физиологическое действие лептина и грелина и имеются нейроны с рецепторами для обоих гормонов, выполняет важнейшую функцию сопряжения в рамках нейроэндокринной системы и имеет прямое влияние на эмоциональный статус.

2. Участие лептина и грелина в нейромедиации серотонина (5HT) и дофамина (ДА), задействованных как в системе награды мозга (reward system), отвечающей за эмоциональную мотивацию организма к выполнению витальных функций (питание, прием жидкости, размножение), так и в механизмах формирования депрессии.

3. Данные о модулирующем влиянии грелина и лептина на ГГН-систему.

4. Активное участие лептина и грелина в механизмах регуляции биохронологических процессов, существенные колебания уровней этих гормонов при нарушениях сна и депривации сна и в экспериментальных моделях, и у человека, что важно в плане как биохронологической теории патогенеза депрессий, так и известного терапевтического антидепрессивного эффекта депривации сна.

5. Тесная связь нарушений биохронологических процессов, пищевого поведения, набора веса и депрессивных симптомов с уровнями лептина и грелина

6. Высокий уровень генетического контроля физиологических эффектов лептина и грелина по данным экспериментальных исследований и данные о связи ряда генов с уровнями лептина и грелина в плазме крови как в норме, так и при депрессиях.

Наибольший интерес представляет оценка комплексного понимания влияния системы «лептин – грелин» в формировании субфенотипа атипичной депрессии и возможность использования соотношения уровней лептина и грелина как элемента эндотипа атипичной депрессии.

Изученные данные дают возможность сформулировать ряд вопросов для дальнейших исследований:

- В исследованиях уровней лептина и грелина при депрессии имеются конфликтные результаты, касающиеся обоих гормонов, что дает возможность предположить неоднородность анализируемых выборок.

- Анализ влияния лептина и грелина на эмоциональную сферу показал половые и возрастные различия, которые требуют дальнейшего уточнения.

- Учитывая влияние на уровень лептина и грелина характера питания, оправданы предположения о

влиянии особенностей питания и диеты (например, высококалорийная и/или жирная пища с избытком сладкого) могут быть вовлечены в этиологию депрессивных состояний. Причинно-следственные связи остаются не изученными. Возможно, изменения диеты являются результатом депрессии, а не ее причиной. В то же время, коррекция диеты и образа жизни может быть вариантами профилактики и терапии депрессий.

- В экспериментах на животных и в малочисленных исследованиях на здоровых индивидуумах отмечена связь повышения массы тела с укорочением сна. Эта же закономерность прослеживается в исследованиях, касающихся пациентов с ожирением. Симптоматический комплекс повышения массы тела, сопряженного с увеличением продолжительности сна, определяет специфичность соматовегетативного компонента атипичной депрессии. Вопрос о том, является ли это отражением особенного эндофенотипа этой патологии или результатом специфичности образа жизни этих пациентов, остается открытым.

- Интересная закономерность выявлена при оценке задействованности грелина и лептина в формировании отдельных депрессивных проявлений, выделяемых в качестве диагностических критериев в DSM-IV. Экспериментальные данные показывают, что в развитии соматовегетативных депрессивных проявлений, свойственных атипичной депрессии, в большей степени артикулируется влияние грелина. В то время как в формировании симптомов из круга стрессорной реактивности, то есть близких к личностной сенситивности, задействованность лептина более выразительна. Это дает основание предположить, что субфенотип, который в настоящее время рассматривается в качестве атипичной депрессии, не является однородным. Такое предположение

возвращает к существовавшей на начальном этапе концептуализации атипичной депрессии точке зрения, когда под термином «атипичная депрессия» рассматривались два самостоятельных подтипа депрессии: первый тип включал пациентов с тревожной и личностными нарушениями; второй тип – с неглубоким снижением настроения и повышенными сонливостью и аппетитом.

Таким образом, диагностические критерии депрессии, а также ее подтипов, используемые в DSM-IV, скорее всего не позволяют выделить гомогенные группы пациентов для выделения эндофенотипов, и, соответственно, выделить валидные биологические маркеры. Фактически, формирование клинического фенотипа депрессии на основании классификационно-статистических систем диагностики невозможно и требуется иной подход с совершенно другим взглядом на фенотипы, субфенотипы и эндофенотипы. С этих позиций изучение вариативности системы «лептин–грелин», как перспективного элемента эндофенотипа, прежде всего атипичной депрессии, оказывающей влияние на множественные компоненты депрессивного психопатологического пространства, может способствовать выработке новых подходов к систематике атипичной депрессии.

Система «лептин–грелин» является перспективным и патогенетически обоснованным кандидатом для использования в качестве элемента эндофенотипа атипичной депрессии. Однако необходимы дальнейшие исследования в области клинической и молекулярной генетики для выявления наследуемости этих показателей, степени их проявления у здоровых родственников пациентов, клинической специфичности эндофенотипа и обнаружения генетических вариантов, связанных с эндофенотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством // Психические расстройства в общей медицине. 2013. № 1. С. 15–21.
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. и др. От разработки эндофеномонологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 4. С. 1–7.
3. Akter S., Pham N.M., Nanri A. et al. Association of serum leptin and ghrelin with depressive symptoms in a Japanese working population: a cross-sectional study // BMC Psychiatry. 2014. Vol. 30, N 14. P. 203.
4. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // Psychiatr. Clin. North. Am. 2015. Vol. 38, N 3. P. 395–403.
5. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). – APA, Washington, DC. 1994. DSM-IV.
6. Ando T., Komaki G., Naruo T. et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2006. Vol. 141B. P. 929–934.
7. Angst A., Gamma R., Sellaro H. et al. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study // J. Affect. Disord. 2002. Vol. 72. P. 125–138.
8. Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2006. Vol. 256, N 1. P. 44–54.
9. Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. // Stress. 2008. Vol. 11. P. 15–27.
10. Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition // Ann. NY Acad. Sci. 2012. Vol. 1264. P. 13–19.
11. Barim A.O., Aydin S., Colak R. et al. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment // Clin. Biochem. 2009. Vol. 42. P. 1076–1081.
12. Baumeister H., Parker G. Meta-review of depressive subtyping models // J. Affect. Dis. 2012. Vol. 139. P. 126–140.
13. Bewick G.A., Kent A., Campbell D. et al. Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity // Diabetes. 2009. Vol. 58, N 4. P. 840–846.
14. Billes S.K., Simonds S.E., Cowley M.A. Leptin reduces food intake via a dopamine D2 receptor-dependent mechanism // Mol. Metab. 2012. Vol. 27, N 1. P. 86–93.
15. Bornstein S.R., Schuppens A., Wong M.L., Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene–environment interactions // Molecular Psychiatry. 2006. Vol. 11. P. 892–902.
16. Briggs D.I., Lockie S.H., Benzler J. et al. Evidence that diet-induced hyperleptinemia, but not hypothalamic gliosis, causes ghrelin resistance in NPY/AgRP neurons of male mice // Endocrinology. 2014. Vol. 155, N 7. P. 2411–2422.
17. Brunetti L., Di Nisio C., Recinella L. Obestatin inhibits dopamine release in rat hypothalamus – Eur. J. Pharmacol. 2010. Vol. 641, N 2–3. P. 142–147.
18. Cellini E., Nacmias B., Brecelj-Anderluh M. et al. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa // Psychiatr. Genet. 2006. Vol. 16. P. 51–52.

19. Challet E. Keeping circadian time with hormones // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. Suppl. 1. P. 76–83.
20. Chirinos D., Goldberg R., Gellman M. et al. Leptin and its association with somatic depressive symptoms in patients with the metabolic syndrome // *Ann. Behav. Med.* 2013. Vol. 46. P. 31–39.
21. Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121 N 7. P. 2684–2692.
22. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* 1996. 334. P. 292–295.
23. Copinschi G., Leproult R., Spiegel K. The important role of sleep in metabolism // *Front. Horm. Res.* 2014. Vol. 42. P. 59–72.
24. Crujeiras A.B., Díaz-Lagares A., Abete I. et al. Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment // *J. Endocrinol. Invest.* 2014. Vol. 37, N 2. P. 119–126.
25. Crujeiras A.B., Goyenechea E., Abete I. et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, N 11. P. 5037–5044.
26. de Carvalho-Ferreira J.P., Masquero D.C., da Silveira Campos R.M. et al. Is there a role for leptin in the reduction of depression symptoms during weight loss therapy in obese adolescent girls and boys? // *Peptides.* 2015. Vol. 65. P. 20–28.
27. Dickson S.L., Eggecioglu E., Landgren S. et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 20, N 1. P. 80–87.
28. El-Hashimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 1827–1832.
29. Fitzgerald P.J. Black bile: are elevated monoamines an etiological factor in some cases of major depression? // *Med. Hypotheses.* 2013. Vol. 80, N 6. P. 823–826.
30. Fornaro M., Martino M., Mattei C. et al. Duloxetine-bupropion combination for treatment-resistant atypical depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24, N 8. P. 1269–1278.
31. Fulton S., Pissios P., Manchon R.P. et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway // *Neuron.* 2006. Vol. 51, N 6. P. 811–822.
32. Garaulet M., Sánchez-Moreno C., Smith C.E. et al. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss // *PLoS One.* 2011. Vol. 28, N 2. P. e17435.
33. Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M. et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 59. P. 736–738.
34. Ghalandari H., Hosseini-Esfahani F., Mirmiran P. The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin / Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances. A Review // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol.13, N 3. P. e19073.
35. Glahn D.C., Knowles E.E., McKay D.R. et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. 165B (2). P. 122–130.
36. Glasow A., Bornstein S.R. Leptin and the adrenal gland // *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 30, Suppl. 3. P. 39–45.
37. Gold P.W., Chrousos G. P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states // *Molecular psychiatry.* 2002. Vol. 7. P. 254–275.
38. Gunapala K.M., Gallardo C.M., Hsu C.T. et al. Single gene deletions of orexin, leptin, neuropeptide Y, and ghrelin do not appreciably alter food anticipatory activity in mice // *PLoS One.* 2011. Vol. 28, N 6. P. e18377.
39. Guo M., Huang T.Y., Garza J.C. et al. Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, N 4. P. 857–867.
40. Han Z., Yan J.Q., Luo G.G. et al. Leptin receptor expression in the basolateral nucleus of amygdala of conditioned taste aversion rats // *World J. Gastroenterol.* 2003. WJG 9. P. 1034–1037.
41. Hart C.N., Carskadon M.A., Considine R.V. et al. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin // *Pediatrics.* 2013. Vol. 132, N 6. P. e1473–e1480.
42. Heldsinger A., Grabauskas G., Wu X. et al. Ghrelin induces leptin resistance by activation of suppressor of cytokine signaling 3 expression in male rats: implications in satiety regulation // *Endocrinology.* 2014. Vol. 155, N 10. P. 3956–3969.
43. Hommel J.D., Trinko R., Sears R.M. et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding // *Neuron.* 2006. Vol. 51, N 6. P. 801–810.
44. Horwath E., Johnson J., Weissman M.M. et al. The validity of major depression with atypical features based on a community study // *J. Affect. Disord.* – 1992. – 26. – P. 117–126.
45. Iwakura H., Ariyasu H., Hosoda H. et al. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152, N 7. P. 2619–2625.
46. Jaremka L.M., Belury M.A., Andridge R.R. et al. Interpersonal stressors predict ghrelin and leptin levels in women // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. Vol. 48. P. 178–188.
47. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – 967. – P. 379–388.
48. Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T. et al. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 30, N 8. P. 1403–1407.
49. Kawakami A., Okada N., Rokkaku K. et al. Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress // *Stress.* 2008. Vol. 11, N 5. P. 363–369.
50. Kendler K.S., Aggen S.H., Neale M.C. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70. P. 599–607.
51. Kilpeläinen T.O., Carli J.F., Skowronski A.A. et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 1, N 7. P. 10494.
52. Kim K.W., Won Y.L., Ko K.S. et al. Job Stress and Neuropeptide Response Contributing to Food Intake Regulation // *Toxicol. Res.* 2015. Vol. 31, N 4. P. 415–420.
53. Kim T.W., Jeong J.H., Hong S.C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism // *Int. J. Endocrinol.* 2015. 591729.
54. Kindler J., Bailer U., de Zwaan M. et al. No association of the neuropeptide Y (Leu7Pro) and ghrelin gene (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu) single nucleotide polymorphisms with eating disorders // *Nord. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 65. P. 203–207.
55. Kluge M., Schüssler P., Schmid D. et al. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression // *Neuropsychobiology.* – 2009. – 59. – P. 199–204.
56. Kluge M., Schussler P., Zuber V. et al. Ghrelin administered in the early morning increases secretion of cortisol and growth hormone without affecting sleep // *Psychoneuroendocrin.* – 2007. – 32 (3). – P. 287–292.
57. Komori T., Doi A., Furuta H. et al. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 26, N 48. P. 37884–37894.
58. Kumar J., Chuang J.C., Na E.S. et al. Differential effects of chronic social stress and fluoxetine on meal patterns in mice // *Appetite.* 2013. Vol. 64. P. 81–88.
59. Kurt E., Guler O., Serteser M. et al. The effects of elec-troconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 426. P. 49–53.
60. Landgren S., Simms J.A., Thelle D.S. et al. The ghrelin signalling system is involved in the consumption of sweets // *PLoS One.* 2011. Vol. 23, N 3. P. e18170.
61. Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I. et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012. Vol. 76, N 4. P. 520–525.
62. Levitan R.D., Vaccarino F.J., Brown G.M., Kennedy S.H. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study // *J. Psychiatry Neurosci.* 2002. Vol. 27. P. 47–51.
63. Liebowitz M.R., Quitkin F.M., Stewart J.W. et al. Phenelzine vs imipramine in atypical depression. A preliminary report // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984. Vol. 41. P. 660–677.
64. Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // *Nat. Neurosci.* 2008. Vol. 11, N 7. P. 752–753.
65. Maes M., Leonard B., Fernandez A. et al. Neuroinflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 35. P. 659–663.
66. Matsuo K., Nakano M., Nakashima M. et al. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder // *Brain Res.* 2012. Vol. 1473. P. 185–192.
67. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50, N 9. P. 1511–1525.
68. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E. No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia nervosa or bulimianervosa // *Neurosci. Lett.* 2006. Vol. 398. P. 325–327.

69. Moon M., Kim S., Hwang L. et al. Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56. P. 525–531.
70. Mossner R., Mikova O. et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2007. – 8 (3). – P. 141–174.
71. Mozid A.M., Tringali G., Forsling M.L. et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin // *Horm. Metab. Res.* 2003. Vol. 35, N 8. P. 455–459.
72. Munzberg H., Myers M.G. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. P. 566–570.
73. Nakahara K., Okame R., Katayama T. et al. Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats // *J. Endocrinol.* 2010. Vol. 207, N 1. P. 95–103.
74. Nakashima K., Akiyoshi J., Hatano K. et al. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder // *Psychiatr. Genet.* 2008. Vol. 18. P. 257.
75. O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. Vol. 10. P. 1589–1599
76. Ohayon M.M., Roberts L.W. Challenging the validity of the association between oversleeping and overeating in atypical depression // *J. Psychosomatic Res.* 2015. Vol. 78. P. 52–57.
77. Oomura Y., Hori N., Shiraishi T. et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats // *Peptides*. 2006. Vol. 27. P. 2738–2749.
78. Overduin J., Figlewicz D.P., Bennett-Jay J. et al. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012. Vol. 303, N 3. P. R259–R269.
79. Ozkan Y., Timurkan E.S., Aydin S. et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index // *Int. J. Endocrinol.* 2013. P. 236085.
80. Ozsoy S., Besirli A., Abdurrezzak U. et al. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment // *Psychiatry Investig.* 2014. Vol. 11, N 2. P. 167–172.
81. Parker G., Roy K., Mitchell P. et al. Atypical depression: a reappraisal // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 1470–1479.
82. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // *Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 9. P. 880–886.
83. Perello M., Scott M.M. et al. Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain // *J. Comp. Neurol.* 2012. N 2. P. 281–294.
84. Pinheiro A.P., Bulik C.M., Thornton L.M. et al. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010. 153B. P. 1070–1080.
85. Poretti M.B., Rask-Andersen M., Kumar P. et al. Ghrelin effects expression of several genes associated with depression-like behavior // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 56. P. 227–234.
86. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression. // *Harvard Rev. Psychiatry*. 2003. Vol. 11. P. 1–7.
87. Posternak M.A., Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 70–76.
88. Posternak M.A., Zimmerman M. The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders // *Compr. Psychiatry*. 2002. Vol. 43. P. 253–262.
89. Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J. et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable previous atypical depression: next term defining syndrome boundaries of selective MAOI responders // *Am. J. Psychiatry*. 1988. Vol. 148. P. 306–311.
90. Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J. et al. Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo // *Br. J. Psychiatry*. 1993. Vol. 163. P. 30–48.
91. Resta O., Foschino Barbaro M.P., Bonfitto P. et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome // *J. Intern. Med.* 2003. Vol. 253. P. 536–543.
92. Robins E., Guze S.B. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1970. Vol. 126. P. 983–987.
93. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* / D. Pfaff, A.P. Arnold, A.M. Etgen, S.E. Fahrbach, R.L. Moss, R.T. Rubin (Eds.). New York: Academic Press. 2001. P. 467–514.
94. Saeed S., Bech P.R., Hafeez T. et al. Changes in levels of peripheral hormones controlling appetite are inconsistent with hyperphagia in leptin-deficient subjects // *Endocrine*. 2014. Vol. 45, N 3. P. 401–408.
95. Schanze A., Reulbach U., Scheuchenzuber M. et al. Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders // *Neuropsychobiology*. 2008. Vol. 57. P. 126–130.
96. Schellekens H., Finger B.C., Dinan T.G., Cryan J.F. Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward // *Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 135, N 3. P. 316–326. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.004.
97. Schmid D.A., Held K., Ising M. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls // *Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 30, N 6. P. 1187–1192.
98. Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity // *J. Neurosci.: Off. J. Soc. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. RC186
99. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. P. 824–830.
100. Soriano-Guillén L., Ortega L., Navarro P. et al. Sex-related differences in the association of ghrelin levels with obesity in adolescents // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015. Vol. 22. – pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2015-0555/cclm-2015-0555.xml. doi: 10.1515/cclm-2015-0555.
101. Spencer S.J., Emmerzaal T.L., Kozicz T. et al. Ghrelin's Role in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Response: Implications for Mood Disorders // *Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 78, N 1. P. 19–27.
102. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // *Int. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 13, N 1. P. 25–38.
103. Strasser F. Clinical application of ghrelin // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. P. 4800–4812.
104. Sullivan E.L., Grayson B., Takahashi D. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring // *J. Neurosci.: Off. J. Soc. Neurosci.* 2010. Vol. 30. P. 3826–3830.
105. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157. P. 1552–1562.
106. Sullivan P.F., Kessler R.C., Kendler K.S. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155, N 10. P. 1398–1406.
107. Sullivan P.F., Prescott C.A., Kendler K.S. The subtypes of major depression in a twin registry // *J. Affect. Disord.* 2002. Vol. 68, N 2–3. P. 273–284.
108. Sun Y., Ahmed S., Smith R.G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite // *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 7973–7981.
109. Tang G.B., Tang X.F., Li K. et al. Intracerebroventricular administration of leptin increase physical activity but has no effect on thermogenesis in cold-acclimated rats // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 8, N 5. P. 11189.
110. Tsuang M.T., Faraone S.V. *The Genetics of Mood Disorders*. – The Johns Hopkins University Press: Baltimore, 1990.
111. Uher R., Dernovsek M.Z., Mors O. et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 132, N 1–2. P. 112–120.
112. van der Plasse G., Merckstein M., Luijendijk M.C. Food cues and ghrelin recruit the same neuronal circuitry // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2013. Vol. 37, N 7. P. 1012–1019.
113. van Zessen R., van der Plasse G., Adan R.A. Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding // *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71, N 4. P. 435–445.
114. Vorona R.D., Winn M.P., Babineau T.W. et al. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 25–30.
115. Wang Y., He J., Kastin A.J. et al. Hypersomnolence and reduced activity in pan-leptin receptor knockout mice // *J. Mol. Neurosci.* 2013. Vol. 51, N 3. P. 1038–1045.
116. West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndromes // *Br. Med. J.* 1959. N 1. P. 1491–1494.
117. Yamada N., Katsuura G., Ochi Y. et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152, N 7. P. 2634–2643.
118. Yamada-Goto N., Katsuura G., Ochi Y. et al. An approach toward CNS dysfunction associated with metabolic syndrome; implication of leptin, which is a key molecule of obesity, in depression associated with obesity // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2012. Vol. 32, N 5–6. P. 245–250.
119. Zarouna S., Wozniak G., Papachristou A.I. Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body? // *World J. Exp. Med.* 2015. Vol. 20, N 2. P. 103–109.

АТИПИЧНАЯ ДЕПРЕССИЯ: ОТ ФЕНОТИПА К ЭНДОФЕНОТИПУ

Н.Г. Незнанов, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов, Л.Н. Горобец

Аналитический обзор посвящен изучению клинических, биохимических и генетических характеристик атипичной депрессии. Выделены клинические симптомы, которые имеют наибольшую биологическую детерминированность. К ним относятся повышение аппетита, увеличение продолжительности сна и повышение массы тела. Подробно проанализированы системы соотношений «грелин-лептин».

Обосновывается необходимость изучения вариабельности системы «грелин-лептин» как перспективного биомаркера – элемента эндотипа атипичной депрессии для выработки новых подходов к систематике указанного расстройства.

Ключевые слова: депрессия, атипичная депрессия, генетика, фенотип, эндотип, грелин, лептин, биомаркеры.

ATYPICAL DEPRESSION: FROM PHENOTYPE TO ENDOPHENOTYPE

N.G. Neznanov, G.E. Mazo, A.O. Kibitov, L.N. Gorobets

This analytical review deals with clinical, biochemical and genetic characteristics of atypical depression. The authors distinguish the clinical symptoms that seem to be most biologically determined, including increased appetite, longer sleep and increased body mass. Special attention is paid to the ghrelin/leptin balance. The authors emphasize the importance of

exploring the 'ghrelin/leptin' system variability as a potential biomarker – the feature of atypical depression endophenotype that can be used for development of new approaches to systematics of this disorder.

Key words: depression, atypical depression, genetics, phenotype, endophenotype, ghrelin, leptin, biomarkers

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Председатель Российского общества психиатров, Главный психиатр Росздравнадзора, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

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

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

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

ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Д.А. Полянский, В.В. Калинин, А.Я. Ольшанский

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

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека, активно проникающего в клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецептор CD4+, представленные циркулирующими элементами крови, лимфы, тканевой жидкости, а также неспецифическими элементами нервной ткани. Основным признаком ВИЧ-инфекции – прогрессирующее снижение количества CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в организме, которое обуславливает развитие иммунной дисфункции и, как следствие, вторичных заболеваний [2, 8].

Представляя реальную угрозу для физического существования человека, ВИЧ-инфекция как непосредственно, так и опосредованно формирует ряд экономических, организационных и медицинских проблем, как для самих больных, так и для общества в целом. Акцентируя внимание на серьёзных демографических, социально-экономических последствиях ВИЧ-инфекции, отмечая возрастание расходов государственного здравоохранения и снижение качества медицинских услуг, исследователи значительно меньше внимания уделяют проблемам психического здоровья заболевших и окружающих их родственников [5, 44]. Широкая распространённость ВИЧ-инфекции, частота и выраженность психических нарушений при этом заболевании обуславливают актуальность изучения их особенностей у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.

За 1981–2000 годы число людей, живущих с ВИЧ, увеличилось с менее чем одного миллиона до примерно 27,5 миллионов [29, 16]. В настоящее время это заболевание зарегистрировано в 140 странах мира всех континентов [3, 6, 18]. Заражение ВИЧ такого количества людей во всем мире делает пандемию ВИЧ-инфекции одной из разрушительных в истории человечества. Стремительный рост наркомании, полового пути инфицирования,

поражение ВИЧ молодых людей, инфицирование детей от матерей, низкая эффективность лечебных мероприятий и отсутствие специфических средств профилактики, ставят данную патологию на одно из первых мест по актуальности на современном этапе развития человечества [22]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения на начало 2012 года в мире насчитывалось 35,3 (32,4–38,8) миллиона людей с данным диагнозом [43].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 1997 году на территории России было зарегистрировано 2,5 тысячи ВИЧ-инфицированных больных, а уже в 2000 году зафиксировано увеличение числа больных до сотен тысяч человек [1, 9–13]. Очевидно, что эти данные в недалёком прошлом не отражали не только происходящие процессы и темпы распространения инфекции, но и особенности регистрационной практики её учёта. Существует значительное число латентных случаев инфицирования ВИЧ, которое в несколько раз превышает число официально зарегистрированных случаев [4]. Темпы распространения ВИЧ в России являются одним из самых высоких в мире [17]. Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом в Российской Федерации за десять месяцев 2015 года сообщено о 73 777 новых случаях ВИЧ-инфекции среди граждан России, что является самым высоким показателем в Европейском регионе (информационное агентство «Интерфакс», <http://vrachirf.ru/company-announce-single/17302>). Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 01.11.2015 г. составило 986 657 человек.

К настоящему времени довольно подробно изучен патогенез ВИЧ-инфекции – клетками-мишенями ВИЧ в организме человека являются Т-лимфоциты, дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты, тимоциты, некоторые клоны В-лимфоцитов, клетки

нервной системы – нейроны. Все эти клетки объединяет наличие на их мембране рецептора CD3+CD4+, к которому имеет большое сходство вирусный эпимембранный гликопротеин gp 120(ВИЧ-1) и gp 105(ВИЧ-2) [33].

Поступление антигена ВИЧ-РНК стимулирует популяцию Т-лимфоцитов, координирующих иммунный ответ, при этом происходит снижение уровня CD3+CD4+ Т-лимфоцитов, противоположное нарастание пула CD3+CD8+ Т-лимфоцитов. Данная популяция клеток атакует и разрушает чужеродные белки (антигены), чем и определяют феномен цитотоксичности. Нарушение функции CD3+CD4+ Т-лимфоцитов одновременно влечет за собой повышение цитотоксической активности CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, что в итоге приводит к снижению иммунитета в целом, а в клиническом аспекте – появлению оппортунистических инфекций и СПИД-индикаторных заболеваний [33].

В литературе на сегодня представлено лишь описание широкого спектра психических расстройств ВИЧ-инфицированных – от реакций невротического уровня до выраженных мнестико-интеллектуальных нарушений вследствие органического поражения головного мозга, депрессивных состояний, психотических явлений [33]. Согласно литературным данным, ВИЧ-инфекция играет роль своеобразного триггера для развития психозов эндогенной природы у лиц с наследственной предрасположенностью [27, 33, 34]. Среди психотических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных встречаются случаи шизофреноподобных, острых параноидных и депрессивных психозов. Частота развития этих психопатологических состояний по D.Sewell составляет у 0,2–15% ВИЧ-инфицированных больных [42, 43]. Эндогенные психозы развиваются независимо от ВИЧ-инфекции и связаны непосредственно с психическим заболеванием, среди которых на первом месте стоит шизофрения, далее следуют шизофреноподобный психоз, кратковременное психотическое расстройство [25, 26]. Вместе с тем, вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на клинко-психопатологическую картину шизофрении в литературе пока не получил однозначного освещения. Научное решение данной задачи могло бы способствовать более углубленному пониманию патогенеза не только ВИЧ-инфекции, но и шизофрении.

Работы, выполненные на основе традиционного клинко-психопатологического метода, изучают групповой прогноз шизофрении и допускают лишь качественное прогнозирование, не позволяющее определить относительную ценность отдельных симптомов либо их совокупностей в качестве предикторов. В настоящей работе изучены соотношения между клинко-психопатологической симптоматикой ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и отдельными показателями их ВИЧ-ассоциированного статуса.

Цель настоящего исследования сводилась к попытке предсказания показателей иммунологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией на основе изучения комплекса отдельных клинко-психопатологических характеристик эндогенного процесса.

Материал и методы исследования

В рамках исследования на базе шести отделений городской психиатрической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина Департамента здравоохранения г.Москвы были обследованы 28 больных с клиническим диагнозом «Шизофрения» и лабораторно верифицированным ВИЧ-носительством, среди них 17 женщин (61 %) и 11 мужчин (39 %).

В работу не включались ВИЧ-инфицированные больные шизофренией с сопутствующими алкогольной или наркотической зависимостями. Это позволило исключить дополнительные экзогенно-органические воздействия на течение шизофренического процесса у ВИЧ-инфицированных больных. Больные шизофренией обследованной группы распределялись по диагнозам:

- шизофрения параноидная, эпизодическое течение, F20.01 (13 больных),
- шизофрения параноидная, хронический (непрерывно текущий) тип, F20.00 (3 больных),
- шизофрения параноидная с приступообразно-прогредиентным течением, F20.0 (3 больных),
- шизоаффективное расстройство, F25 (9 больных).

Средний возраст вошедших в настоящее исследование ВИЧ-инфицированных больных шизофренией составил $33,6 \pm 5,7$ лет.

Возрастной дебют шизофрении у ВИЧ-инфицированных больных в разных половых группах широко варьировал – от подросткового до зрелого.

Длительность течения шизофренического процесса у изученных больных на момент включения в исследование варьировала от 2 до 20 лет, длительность ВИЧ-инфицирования составляла от 2 до 12 лет.

Длительность течения шизофрении у больных на момент заражения ВИЧ-инфекцией составляла от 2 до 15 лет. Заражение ВИЧ-инфекцией предшествовало верификации диагноза «Шизофрения» у 9 женщин и у 2-х мужчин, то есть у 39% от общего числа обследованных больных. Причем по времени они уже являлись носителями ВИЧ-инфекции от 1 года до 11 лет.

Половой путь заражения ВИЧ-инфекцией был зафиксирован у 10 женщин (беспорядочные половые связи, сожительство с ВИЧ-инфицированным партнером) и 8 мужчин (гомосексуализм, гетеросексуализм или беспорядочные половые связи), или 64% от общего числа обследованных больных. Парентеральный путь (инъекционное употребление наркотических веществ в анамнезе) был зарегистрирован у 7 женщин и 3-х мужчин (36% от общего числа обследованных), причем в случае сочетания шизофрении

и ВИЧ-инфицированности объективных данных о наркотизации на протяжении многих последних лет получено не было.

В настоящей работе использовался квантифицированный клинико-психопатологический метод обследования больных шизофренией, включающий клиническую и психопатологическую оценку структуры клинико-психопатологических характеристик у обследуемых больных с использованием критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра; на базе клинической лаборатории Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией одновременно определялись уровни содержания в крови CD3+CD4+ Т-лимфоцитов, CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, их соотношение, процентное содержание, использовался метод проточной цитометрии.

Для оценки выраженности позитивной (7 категорий), негативной (7 категорий) и общей психопатологической (16 категорий) симптоматики больных шизофренией с ВИЧ-инфекцией применялась русская версия шкалы PANSS [30]. Психиатрическое обследование и тестирование, одновременный забор крови для мониторинга иммунологического статуса больных проводилось вне клинически очерченного психотического состояния с их согласия.

В плане изучения отдельных клинико-психопатологических показателей ВИЧ-инфицированные больные шизофренией заполняли формализованные психометрические шкалы, необходимые для получения количественной оценки имеющей место психопатологической симптоматики. Для выявления ведущих психопатологических синдромов использовалась клиническая шкала самоотчёта SCL-90 [23, 24]. Мюнхенский личностный тест [37] был использован для определения преобладающей структуры личности в преморбидном периоде изучаемых больных.

Методы статистики: корреляционный анализ (с учётом нормального распределения признаков – коэффициент Пирсона) и регрессионный анализ.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS (11 версия).

Выбор корреляционного анализа был обусловлен тем, что основной акцент в исследовании нами был сделан на поиске связей между иммунологическими и психопатологическими показателями, а именно корреляционный анализ позволяет установить возможные связи между разнородными группами явлений [19, 20, 38].

Результаты исследования

У большинства обследованных ВИЧ-инфицированных больных шизофренией содержание CD3+CD4+Т-лимфоцитов в крови находится ниже клинической нормы, составляющей 35–65%. Абсолютное содержание CD3+CD4+ Т-лимфоцитов у обследованной группы ВИЧ-инфицированных больных шизофренией также ниже нормы, которая

составляет 600–1 900 клеток/мкл у здоровых лиц. Так, у 16 ВИЧ-инфицированных больных шизофренией абсолютное содержание CD3+CD4+ Т-лимфоцитов определено в диапазоне 500–200 клеток в 1 мкл, у 3-х больных – <200 клеток в 1 мкл. Повышенные значения цитотоксичности (Т-лимфоцитарная цитотоксичность), то есть увеличение числа цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, в процентном отношении наблюдалось у 12 больных (60%) и для 10 больных (50%) – в абсолютных числах. Показатели снижения отношения CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (иммунорегуляторный индекс, норма 1,20–2,50) в контексте представленных выше данных также свидетельствуют об отрицательной динамике иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

Таким образом, при полученной в исследовании иммунологической картине у большей части обследованных нами ВИЧ-инфицированных больных шизофренией (28 больных) правомерно было наблюдать клинику синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), по меньшей мере, 2-й стадии (500–200 клеток в 1 мкл) или 3-й стадии (<200 клеток в 1 мкл) классических клинических проявлений заболевания. Тем не менее, явления очаговой неврологической симптоматики, соматической отягощенности или инфекционных проявлений у обследованных ВИЧ-инфицированных больных шизофренией выявлены не были.

Уровень содержания CD3+CD8+ Т-лимфоцитов (Т-лимфоцитарная цитотоксичность), оказался в разы выше при галлюцинаторно-параноидной симптоматике (2 985–3 055 клеток/мкл) по сравнению с острыми аффективно-бредовыми формами шизофрении (377–547 клеток/мкл).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить связи между разнородными психопатологическими и иммунологическими показателями ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. Установлено, что существуют положительные корреляционные связи между психопатологической симптоматикой и уровнем CD3+CD4+ Т-лимфоцитов для идей величия и чувства вины шкалы PANSS. Иными словами, высокая выраженность идей величия и аффект вины могут быть оценены как позитивные предикторы уровня содержания CD3+CD4+ Т-лимфоцитов (в настоящей работе эти данные составили 526–1 596 клеток/мкл).

Выявлена положительная корреляция между суммарной оценкой возбуждения по шкале PANSS и показателем отношения CD4+CD8+ Т-лимфоцитов. Это говорит о том, что клинический показатель «возбуждение», отражающий остроту психотического состояния, также может быть оценен как позитивный предиктор уровня содержания CD3+CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. С другой стороны, с цитотоксичностью отрицательно коррелируют показате-

тели эмоционального аутизма и импульсивности и положительно – напряженность из шкалы PANSS. Это может говорить о том, что достаточная численность CD3+CD8+Т-лимфоцитов обеспечивает лучший клиренс мозговой ткани от зараженных и поврежденных вирусом ВИЧ нервных клеток, соответственно, показатели эмоционального аутизма и импульсивности снижаются. В работе установлено, что из преморбидных личностных характеристик конструктор ригидности имеет отрицательную корреляционную связь с цитотоксичностью в процентном отношении. То есть высокая выраженность ригидности может отражать механизмы, оказывающие протективное действие в отношении Т-лимфоцитарной цитотоксичности, либо замедляющее ее действие. Положительные корреляционные связи между соотношением CD4+CD8+ лимфоцитов и кластерами клинической шкалы самоотчёта SCL-90 установлены для межличностной чувствительности и параноидных расстройств. Это указывает на благоприятное прогностическое значение данных конструкторов шкалы SCL-90 для уровня CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в плане возможного сохранения иммунологических функций ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

Основные результаты проведенного исследования представлены ниже в табл. 1, 2. В табл. 1 приведены статически значимые зависимости цитотоксичности (уровень CD3+CD8+ Т-лимфоцитов) от некоторых категорий психопатологической симптоматики PANSS, включенные в уравнение множественной регрессии.

Множественный коэффициент корреляции для зависимости цитотоксичности от приведенных выше категорий психопатологической симптоматики

PANSS максимально высок и равен 0,993. То есть, по степени выраженности симптоматики PANSS можно предсказать степень цитотоксичности и сохранности/падения уровня CD3+CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. Высокая доля объясненной дисперсии для цитотоксичности ($R^2=0,987$) в этом же случае также говорит о возможности безошибочного объяснения всего многообразия значений цитотоксичности на основе психопатологических показателей PANSS.

Таким образом, на основании высоких значений таких психопатологических категорий PANSS, как депрессия, нарушения воли, импульсивность и социальная отгороженность (значения с отрицательным знаком – депрессия ($r=-1,077$; $p=0,047$), нарушения воли ($r=-2,463$; $p=0,044$), импульсивность ($r=-3,527$; $p=0,029$) и социальная отгороженность ($r=-3,449$; $p=0,032$) можно предсказать низкие значения цитотоксичности (уровень содержания CD3+CD8+Т-лимфоцитов) у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. Психопатологические признаки PANSS, имеющие положительные корреляции, указывают на повышение уровня цитотоксичности (эмоциональный аутизм, $r=2,447$; $p=0,049$ и снижение критики, $r=1,157$; $p=0,029$) у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

На следующем этапе проводимого исследования было составлено уравнение множественной регрессии для зависимости соотношения CD4+CD8+ Т-лимфоцитов от показателей обобщенной симптоматики PANSS.

В табл. 2 приведены статически значимые зависимости соотношения CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (иммунорегуляторный индекс) от категорий обоб-

Таблица 1

Уравнение множественной регрессии для зависимости цитотоксичности от психопатологических показателей PANSS

Психопатологические показатели PANSS	β -коэффициент	Статистическая значимость
константа включения в уравнение множественной регрессии		$p=0,023$
депрессия	-1,077	$p=0,047$
эмоциональный аутизм	2,447	$p=0,049$
снижение критики	1,157	$p=0,029$
нарушение воли	-2,463	$p=0,044$
импульсивность	- 3,527	$p=0,029$
социальная отгороженность	- 3,449	$p=0,032$

Таблица 2

Уравнение множественной регрессии для зависимости соотношения CD4+/CD8+ от показателей обобщенной симптоматики PANSS

Психопатологические показатели PANSS	β -коэффициент	Статистическая значимость
константа включения в уравнение множественной регрессии		н.з.
продуктивная симптоматика	0,999	н.з.
негативная симптоматика	-1,682	$p=0,016$
анергия	1,485	$p=0,03$
нарушения мышления	-0,403	н.з.
возбуждение	0,511	$p=0,024$
параноидное поведение	0,361	н.з.

щенной психопатологической симптоматики PANSS.

Множественный коэффициент корреляции высок и равен 0,798, то есть по степени выраженности комплекса выявленных статистически значимых параметров психопатологической симптоматики PANSS (негативная симптоматика ($r=-1,682$; $p=0,016$), анергия ($r=-0,403$; н.з.) и возбуждение ($r=0,511$; $p=0,024$) можно предсказать значения иммунорегуляторного индекса и предположительное состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

Высокая доля объясненной дисперсии для соотношения CD4+CD8+ Т-лимфоцитов ($R^2=0,987$) также говорит о возможности достаточно точного объяснения всего многообразия значений иммунорегуляторного индекса на основе психопатологических показателей PANSS.

Таким образом, из уравнений множественной регрессии по зависимости Т-лимфоцитарной цитотоксичности и соотношения CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (иммунорегуляторный индекс), как ранее общепринятого показателя состояния иммунитета ВИЧ-инфицированных больных шизофренией, от психопатологических категорий PANSS можно выделить благоприятные и неблагоприятные для возможного прогноза течения ВИЧ-инфекции у больных шизофренией психопатологические категории.

По полученным результатам проведенного исследования можно сделать предположительный вывод о психопатологических показателях PANSS, выраженность которых является «благоприятной» для прогноза течения ВИЧ-носительства у больных шизофренией. Таковыми могут быть высокие статистически достоверные отрицательные корреляционные связи для депрессии, анергии, волевых нарушений, импульсивности, возбуждения и социальной отстраненности. Неблагоприятными для прогноза течения ВИЧ-инфекции стали такие психопатологические показатели шизофрении как эмоциональный аутизм, снижение критики, негативная психопатологическая симптоматика.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования показывают, что между иммунологическими и психопатологическими характеристиками у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией существует ряд статистически значимых связей, что может указывать на некоторые общие патогенетические звенья между этими двумя заболеваниями [14, 15].

Так, установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между психопатологической симптоматикой в виде идей величия и чувства вины и уровнем CD3+CD4+ Т-лимфоцитов. Сами по себе эти два психопатологических признака исключают друг друга, но говорят о чувственно-

аффективном радикале психопатологического синдрома, то есть указывает на остроту психотического состояния у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. В психиатрии радикал чувственного компонента играет едва ли не основную роль в прогностической оценке исходов психозов и высокая его выраженность, как правило, указывает на благоприятный исход психозов [25, 26, 31, 32, 39]. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что аффективно-чувственная окраска психотических состояний имеет благоприятное значение не только для исхода эндогенного психоза, но и является позитивным предиктором уровня содержания CD3+CD4+ Т-лимфоцитов. С другой стороны, в исследовании показано, что уровень содержания CD3+CD8+ Т-лимфоцитов (цитотоксичные Т-лимфоциты), оказался в разы выше при галлюцинаторно-параноидной симптоматике по сравнению с острыми аффективно-бредовыми формами шизофрении у ВИЧ-инфицированных. Стоит отметить, что галлюцинаторно-параноидная симптоматика всегда указывает на худший прогноз исходов приступов шизофрении по сравнению с острой аффективно-чувственной симптоматикой. Согласно литературным данным, многие авторы противопоставляли благоприятные в прогностическом отношении формы шизофрении с полиморфной психопатологической симптоматикой менее благоприятным формам с мономорфной (галлюцинаторной и параноидной) структурой психозов [31, 32, 35, 36, 40, 41].

И.И.Михайловой, В.А.Орловой [7] была проведена оценка функционального состояния иммунитета на основании корреляций между его параметрами и уровнем антител к герпесу, цитомегаловирусам и вирусу Эпштейна-Барра. Авторами было установлено, что изменение численности иммункомпетентных клеток при шизофрении может быть разнонаправленным, зависеть от формы течения, стадии заболевания и других факторов при вирусоносительстве.

Согласно полученным статистическим данным в настоящей работе можно сделать предположение, что шизофренический процесс в определенной мере может противодействовать развитию клинической картины синдрома приобретенного иммунного дефицита у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. Однако при шизофренических психозах возможно как повышение, так и понижение общей численности лимфоцитов, то есть имеют место неблагоприятные сдвиги в иммунных механизмах [14, 15].

Согласно литературным данным, при острых психозах при шизофрении повышено общее количество лимфоцитов, а также количество CD3+CD4+ Т-лимфоцитов по сравнению с психически здоровыми лицами [21], отмечено, что количество цитотоксических CD4+CD8+ Т-лимфоцитов при свежих случаях шизофрении снижено [28]. Исходя из этого,

можно предположить повышение значений иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+CD8+ Т-лимфоцитов) при шизофрении, то есть может наблюдаться картина, противоположная иммунным сдвигам при ВИЧ-инфекции.

В работе отмечено, что повышение уровня цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов у обследованных ВИЧ-инфицированных больных шизофренией соответствовало параноидной или галлюцинаторно-параноидной структуре психоза. Таким образом, некоторые психопатологические признаки имеют примерно равное прогностическое значение, как в плане исходов психозов, так и для возможности оценки иммунных показателей ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. При изучении взаимодействия личностных характеристик ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и иммунологических показателей в проведенном исследовании было показано наличие отрицательной корреляционной связи цитотоксичности с конструктом «ригидность» из Мюнхенского личностного теста ($r=-0,515$). Иными словами, чем выше показатель «ригидности», тем ниже уровень цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов у обследованных ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. Таким образом, можно предположить, что ригидная структура личности в преморбидном периоде у ВИЧ-инфицированных больных шизофрений оказывает протективное действие в отношении цитотоксичности, стабилизирует показатели иммунитета и препятствует трансформации ВИЧ-инфицированности в клинически развернутое заболевание – СПИД.

В работе установлены положительные корреляционные связи между иммунорегуляторным индексом (соотношение CD4+CD8+Т-лимфоцитов) и кластерами клинической шкалы самоотчёта SCL-90 (для межличностной чувствительности и параноидных переживаний), то есть вполне возможно предсказать значения указанного индекса на основе показателей SCL-90 «межличностная (интерперсональная) чувствительность» и «параноидные переживания».

В настоящем исследовании были получены также данные по зависимости Т-лимфоцитарной цитотоксичности и иммунорегуляторного индекса (соотношения CD4+CD8+Т-лимфоцитов) от комплекса нескольких психопатологических показателей психического статуса. Показатель цитотоксичности согласно прежним литературным данным отражал деструктивные механизмы в патогенезе ВИЧ-инфекции и, в конечном счете, указывал на неблагоприятные тенденции в развитии иммунного дефицита [14, 15].

Полученные в результате регрессионного анализа уравнения позволили выделить как положительные, так и отрицательные в плане прогноза иммунного дефицита психопатологические параметры. К

первым относились показатели депрессии, симптоматика нарушений волевого поведения, импульсивности и социального аутизма (отгороженности). Все эти признаки были выражены в уравнениях с отрицательным знаком и тем самым снижали итоговую выраженность уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, то есть имели положительное прогностическое значение. С другой стороны, показатели эмоционального аутизма и снижение критики вошли в уравнение с положительным знаком и тем самым повышали уровень цитотоксичности, то есть имели неблагоприятное прогностическое значение.

Можно полагать, что прогностически благоприятными для отдельных иммунных показателей ВИЧ-инфицированных больных шизофренией могут быть синдромы с выраженной аффективной депрессивной симптоматикой, волевыми нарушениями, высокой импульсивностью и признаками социального аутизма. Это, очевидно, указывает на выраженную остроту психотического состояния у данной категории ВИЧ-инфицированных больных шизофренией, что само по себе имеет благоприятное прогностическое значение для окончания психоза [31–33, 42–45].

При анализе комплекса факторов, влияющих на иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+CD8+Т-лимфоцитов, интегральный показатель, отражающий сохранность Т-лимфоцитов как клеток иммунной защиты) оказалось, что положительное прогностическое значение имеют возбуждение и анергия, тогда как суммарная выраженность негативной симптоматики имела отрицательное прогностическое значение. Иными словами, психозы с выраженным возбуждением и анергией являются прогностически благоприятными. При этом анергию здесь, вероятно, следует рассматривать скорее как проявление депрессивного аффекта, а не как индикатор дефицитарной симптоматики, хотя это нуждается в доказательстве. С другой стороны, картины с выраженной негативной (дефицитарной) симптоматикой, напротив – неблагоприятны в прогностическом отношении как для отдельных иммунных показателей ВИЧ-инфицированных больных шизофренией, так и для окончания психотических явлений [33, 40, 41, 45].

В проведенном исследовании для показателя уровня CD3+CD8+ Т-лимфоцитов подтверждается вывод о положительном прогностическом значении острых психотических состояний с выраженной аффективной симптоматикой и возбуждением и о неблагоприятном значении психотических картин с преобладанием дефицитарной симптоматики [33, 34, 38, 45]. Важно отметить, что сами по себе выявленные благоприятные признаки имеют положительное прогностическое значение и для прогноза окончания острого приступа шизофрении у ВИЧ-инфицированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боев Б.В., Бондаренко В.М. Прогноз эпидемии ВИЧ-инфекции в России // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 4. С. 115–118.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство, краткое издание. Под редакцией акад. РАН В.В. Покровского. М.: ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. С. 521.
3. Глобальный доклад: Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, «ЮНЭЙДС / JC2417R», 2013. 298 с.
4. Денисов Б.П., Сакевич В.И. «Динамика эпидемии ВИЧ/СПИД». // Журнал Социологические исследования 2004. № 1. С. 78.
5. 10 ведущих причин смерти в мире / Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения, № 310 (июль 2013 года). URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>.
6. Кадочников Д.С., Полянский Д.А., Калинин В.В., Минаева П.В. Квалифицирующие критерии оценки тяжести вреда здоровью в случае развития психического расстройства при заражении ВИЧ-инфекцией // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 1, Т. 58. С. 8–12.
7. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Симонова А.В. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая иммунологическая оценка. // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 4. С. 45–53.
8. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. М.: Медицина, 1996. С. 246.
9. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика / Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 496 с.
10. Покровский В.В. Новые «успехи» вируса иммунодефицита человека в России // Планирование семьи. 1997. № 3. С. 23–26.
11. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Савченко И.Г., Голиусов А.Т. и др. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. № 5. С. 4–11.
12. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень №22 // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. М., 2002. С. 4–26.
13. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В., Буравцова Е.В., Ермак Т.Н. и др. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство для врачей-интернов, студентов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. С. 26–31.
14. Полянский Д.А., Калинин В.В., Мазус А.И., Ольшанский А.Я. Иммунологические и клиничко-психопатологические соотношения у ВИЧ-инфицированных, больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2013. № 11. С. 75–78.
15. Полянский Д.А., Калинин В.В., Ольшанский А.Я., Нарышкин А.В., Холодов Э.Ю. Прогноз сопряженности изменений иммунологического статуса и психопатологических данных у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Том 115, № 5. С. 76–81.
16. 30 лет эпидемии СПИДа: Страны на перепутье. UNAIDS/ JU.03E/ JC2095E. 2011. 138 с.
17. Ясавеев И.Г. «СМИ и ситуация с ВИЧ/СПИДом в России» // Социологические исследования. 2006, № 12. С. 89–94.
18. Adler M.W. ABC of AIDS. Development of the epidemic // Br. Med. J. 1987. Vol. 294. P. 1083–1085.
19. Astrup Ch., Fossum A., Holmboe R. Prognosis, social and genetic aspects. Illinois: Charls C. Thomas, Springfield, 1962. 210 p.
20. Astrup Ch., Noreik K. Functional psychoses. Diagnostic and prognostic models. Illinois: Charls C. Thomas, Springfield, 1966. 176 p.
21. Baskak S., Ozsan H., Baskak B. et al. Peripheral Blood T-Lymphocyte and T-Lymphocyte Subset Ratios before and after Treatment in Schizophrenia Patients not taking Antipsychotic Medication // Turkish J. Psychiatry. 2008. Vol. 19.
22. Christopoulos K.A., Havlir D.V. Overcoming the human immunodeficiency virus obstacle course // JAMA Intern. Med. 2013. Vol. 173, N 14. P. 1344–1345.
23. Derogatis L.R., Lipman R., Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale: preliminary report // Psychopharmacol. Bull. 1973. Vol. 9. P. 13–28.
24. Derogatis L.R., Cleary P.A. Confirmation of the dimensional structure of SCL-90: a study of construct validation // J. Clinical Psychol. 1977. Vol. 33. P. 981–989.
25. Dunbar N., Brew B.J. Neuropsychological dysfunction in HIV infection: a review // J. NeuroAIDS. 1996. Vol. 1, N 3. P. 73–102.
26. De Ronchi D., Faranca I., Forti P. et al. Development of acute psychotic disorders and HIV-1 infection // Int. J. Psychiatry Med. 2000. Vol. 30. P. 173–183.
27. Fernandez F. Neuropsychiatric aspects of human immunodeficiency virus (HIV) infection // Curr. Psychiatry Reports. 2002. Vol. 4. P. 228–231.
28. Henneberg A., Riedl B., Dumke. T-Lymphocyte Subpopulations in Schizophrenic Patients // Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci. 1990. P. 239, 283–284.
29. Huang L., Quartan A., Jones D. et al. Intensive care of patients with HIV infection // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. P. 173–181.
30. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale – SCI-PANSS. Пер. М.В. Левинский, Л.И. Афтанас. Multi-Health System Inc. 1986, 1992, 1999. New-York, USA, Toronto, Canada. P. 3–11.
31. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. A katamnestic study, including individual re-examinations in 1936. With some considerations regarding diagnosis, pathogenesis and therapy. Copenhagen: Levin & Munksgaard, 1937. 228 p.
32. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia. Copenhagen: Levin & Munksgaard, 1956. 66 p.
33. Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry / David A.S., Fleming S., Kopelman M.D., Lovestone S., Mellers J.D.S. 4th Edition. Willey-Blackwell. A John Willey & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, UK. 2009. Part 2, ch.7: p. 397–472.
34. Lyketsos C.G., Hanson A.L., Fishman M. et al. Screening for psychiatric disorders in an HIV medical clinic: the importance of a psychiatric presence // Int. J. Psychiatr. Med. 1994. P. 103–113.
35. Marneros A., Pillman F. Acute and transient psychoses, Cambridge, 2009, 256 p.
36. Marneros A., Deister A., Rohde A. Affektive, Schizoaffektive und Schizophrenie Psychosen: Eine Vergleichende Langzeitstudie, Springer Verlag, 2013, 454 s.
37. Munich personality test. Zerssen et al., 1988
38. Nemtsov A.V., Kalinin V.V., Zaitsev S.G. et al. Prediction of pharmacotherapy response in patients with acute schizophrenia based on data of correlation and regression analysis of clinical and EEG variables // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova, 1982, N 9, P. 1348–1353 (in Russian).
39. Petrilotitsch N. Typology and therapy of schizophrenias // Int. Pharmacopsychiatry. 1969. Vol. 3, N 3–4. P. 175–185.
40. Petrilotitsch N. Beitrage zu einer Struktur-Psychopathologie. Basel, New York: Karger, 1958. 118 s.
41. Petrilotitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. Basel, New York: Karger, 1966. 120 s.
42. Sewell D.D., Jeste D.V., Atkinson J.H., et al. HIV-associated psychosis: a study of 20 cases // Am J. Psychiatry. 1994. Vol. 151. P. 237–242.
43. Sewell D. Schizophrenia and HIV // Schizophr. Bull. 1996. Vol. 22. P. 465–473.
44. Querques J., Freudenreich O. Psychiatric aspects of HIV infection and AIDS // Massachusetts General Hospital. Comprehensive Clinical Psychiatry / T.A. Stern, M. Fava, T.E. Wilens, J.F. Rosenbaum (Red.). Second Edition. Elsevier, 2016. Chapter 57. P. 627–637.
45. Yeung H., Krentz H.B., Gill M.J., Power C. Neuropsychiatric disorders in HIV infection: impact of diagnosis on economic costs of care // AIDS. 2006. Vol. 20. P. 2005–2009.

ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Д.А. Полянский, В.В. Калинин, А.Я. Ольшанский

Цель исследования: попытка предсказания показателей иммунологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией на основе изучения комплекса отдельных клинико-психопатологических характеристик эндогенного процесса.

Материал и методы исследования: 28 больных с верифицированным диагнозом «Шизофрения» и ВИЧ-носительством, среди них 17 женщин (61%) и 11 мужчин (39%). В работу не включались ВИЧ-инфицированные больные шизофренией с алкогольной или наркотической зависимостями.

В исследование использовались квантифицированный клинико-психопатологический метод обследования больных шизофренией и метод проточной цитометрии для определения отдельных показателей иммунологического статуса ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

Результаты: прогностически благоприятными для иммунного статуса ВИЧ-инфицированных больных шизофренией могут быть синдромы с выраженной аффективной депрессивной симпто-

тикой, волевыми нарушениями, высокой импульсивностью и признаками социального аутизма. Это, очевидно, указывает на выраженную остроту психотического состояния у данной категории больных. Картины с выраженной дефицитарной симптоматикой, напротив, неблагоприятны в прогностическом отношении как для иммунного статуса ВИЧ-инфицированных больных шизофренией, так и для окончания психоза. Для показателя цитотоксичности (уровень CD3+CD8+ Т-лимфоцитов) подтверждается вывод о положительном прогностическом значении острых психотических состояний с выраженной аффективной симптоматикой и возбуждением и о неблагоприятном значении психотических картин с преобладанием дефицитарной симптоматики. При этом острым психозам соответствует благоприятный иммунный статус, тогда как при формах с выраженным дефектом будет преобладать снижение иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных.

Ключевые слова: шизофрения, психопатология, психозы, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-иммунный статус, регрессионный анализ, корреляционные связи.

ASSOCIATION BETWEEN IMMUNOLOGIC AND PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH HIV

D.A. Polyansky, V.V. Kalinin, A.Ya. Olshansky

Objective: exploring the possibility to predict the immune status of schizophrenic patients with HIV using clinical-psychopathological characteristics of their endogenous process.

Material and method: 28 patients with confirmed diagnosis of schizophrenia and HIV: 17 women (61%) and 11 men (39%). The sample does not include schizophrenic patients with HIV with comorbid alcohol or drug addiction. The authors used the quantified clinical-psychopathological method for examination of patients and the flow cytometry technique to measure individual parameters of their immunological status.

Results: Pronounced affective depressive symptoms, volitional disturbances, impulse control disorder and features of social autism seem to be positive predictors for the immune status of schizophrenic patients with HIV. They obviously reflect the acute psychotic condition in these

patients. On the other hand, pronounced deficitary symptoms seem to point to negative developments both for the immune status and the end of psychosis in these patients.

As for the cytotoxicity parameter (CD3+ CD8+ Tcells), the findings of this research support the idea about positive prognostic power of acute psychotic conditions with pronounced affective symptoms and excitement, and about negative predictive power of psychotic episodes with prevalent deficitary symptoms.

Acute psychosis seems to associate with positive immune status, while in forms with obvious defect, worse immunity parameters prevail in schizophrenic patients with HIV.

Key words: schizophrenia, psychopathology, psychoses, HIV, regression analysis, correlations

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

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

Ольшанский Александр Яковлевич – кандидат медицинских наук, заведующий диагностической лабораторией Московского городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы

ДЕПРЕССИЯ И ПОЗИТИВНЫЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ФЕНОМЕНЫ. ЕСТЬ ЛИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ?

С.П. Елшанский¹, А.Ф. Ануфриев¹, З.Ф. Камалетдинова¹,
О.Е. Сапарин², Д.В. Семенов¹

¹Факультет педагогики и психологии МПГУ, ²Факультет психологии МИП

Различные позитивные личностные феномены (изучением позитивных личностных качеств и феноменов занимается современная позитивная психология), такие, как, например, субъективное благополучие, счастье, надежда, субъективная успешность деятельности, способность определения жизненных целей, эмоциональная зрелость, осознание настоящего, удовлетворенность жизнью, стремление к личностному росту и инициатива к нему, интерес, продуктивное любопытство, склонность к исследованию, мотивация к поиску смысла жизни и осознанию этого смысла, благодарность и другие, по смыслу противопоставлены депрессии и различным ее составляющим – неспособности радоваться, потере интереса к жизни, снижению настроения и т.п. Однако степень (выраженность) такой противопоставленности для многих позитивных свойств или чувств неизвестна, так как исследований данного вопроса не проводилось.

В статье представлены результаты корреляционного анализа между рядом позитивных психологических параметров и уровнем депрессивных проявлений.

Целью исследования было выявление взаимосвязей между уровнями выраженности позитивных личностных феноменов и депрессией в современной российской популяции. Были проведены измерения уровней депрессии и десяти различных личностных параметров, считающихся, с позиций позитивной психологии, позитивными психическими проявлениями, затем был осуществлен анализ корреляций между уровнем депрессии и уровнями выраженности позитивных параметров.

Методика

Для измерения признаков депрессии использовался тест-опросник депрессии (Beck Depression Inventory), предложенный А.Беком в 1961 году и отражающий основные клинические проявления депрессии [18]. Использовался стандартный русскоязычный вариант теста [27].

Для измерения позитивных личностных проявлений использовались следующие тесты: тест на уровень субъективного благополучия S.Lyubomirsky, H.S.Lepper [3, 11, 15, 22]; тест на уровень субъективного счастья – эмоциональный тест Фордайса [8, 11, 15]; тест на субъективный уровень надежды C.R.Snyder [1, 2, 10, 26]; тест на степень развитости чувства благодарности [9, 10, 23]; тест на уровень эмоциональной зрелости M.Atkinson [6, 10, 17]; тест на уровень способности к осознанию настоящего (текущего) момента M.Atkinson [10, 12, 17]; тест на степень удовлетворенности жизнью [5, 7, 10, 19]; тест на уровень инициативы к личностному росту C.Robitschek [11, 24, 25]; тест на степень выраженности склонности к любопытству и исследованию [11, 20, 21]; тест на уровень мотивации к поиску смысла жизни и осознанию этого смысла (MLQ) [4, 11, 15]. Адаптация использовавшихся в исследовании тестов позитивной психологии проводилась рабочей группой кафедры общей и практической психологии МГГУ им. М.А.Шолохова (после объединений МГГУ и МПГУ – на кафедре психологии труда и психологического консультирования МПГУ) [1–12].

Выборка. В исследовании принял участие 361 человек в возрасте от 17 до 66 лет (средний возраст $26,68 \pm 0,48$ года), 91 мужчина и 270 женщин. Испытуемыми выступали студенты и преподаватели МГГУ им. М.А.Шолохова, а также студенты других вузов г.Москвы и работники предприятий г.Москвы различного профиля.

Статистические методы. Использовались методы корреляционного анализа. Статистические расчеты проводились с применением программы Statistica 6.0.

Распределения результатов по тесту Бека, а также по ряду других исследовавшихся параметров не были нормальными (критерий Шапиро-Вилка для p на уровне 0,05), поэтому предпочтение при статистической обработке отдавалось непараметриче-

ским методам, в частности, методу корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты

Корреляции уровня депрессии с показателями уровня различных позитивных личностных феноменов (метод Спирмена, $p < 0,05$) (работа по переводу на русский язык и адаптации психодиагностических тестов для измерения этих феноменов проведена авторами данной статьи [1–12]).

1. Корреляции уровня депрессии с уровнем субъективного благополучия по тесту S.Lyubomirsky, H.S.Leppler [3, 11, 15, 22]. Обнаружена значимая обратная корреляция между суммарным баллом шкалы и уровнем депрессии по тесту Бека ($R = -0,33$; $p < 0,0000001$). Таким образом, состояние депрессии противопоставлено чувству благополучия, осознанию себя благополучным.

2. Корреляции уровня депрессии с ощущением себя счастливым по тесту М.Фордайса (первый вопрос теста) [8, 11, 15]. Была обнаружена значимая обратная корреляция между ответами на вопрос теста М.Фордайса, отражающим уровень ощущения себя счастливым, и уровнем депрессии по тесту Бека ($R = -0,42$; $p < 0,0000001$). Таким образом, уровень депрессии обратно коррелирует с уровнем субъективного счастья, противопоставлен ощущению/переживанию субъективного счастья.

3. Корреляции уровня депрессии с субъективным уровнем надежды по C.R.Snyder и ее составляющими [1, 2, 10, 26]. В качестве составляющих надежды, по мнению C.R.Snyder [26], выступают чувство успешности деятельности (субшкала действия) и наличие планирования для определения жизненных целей (субшкала пути). Обнаружены статистически значимые отрицательные корреляции со всеми тремя показателями шкалы. Для шкалы надежды (8 пунктов): $R = -0,39$; $p < 0,0000001$. Для субшкалы действия: $R = -0,4$; $p < 0,0000001$. Для субшкалы пути: $R = -0,31$; $p < 0,0000001$. Таким образом, депрессия противопоставлена субъективной надежде, чувству успешности деятельности и наличию планирования для определения жизненных целей.

4. Корреляции уровня депрессии со степенью развитости чувства благодарности [9, 10, 23]. По мнению М.Селигмана, чувство благодарности поддерживает положительные воспоминания [15]. Обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция со степенью развитости чувства благодарности ($R = -0,26$; $p = 0,000001$). Таким образом, депрессия является для чувства благодарности противопоставленным параметром.

5. Корреляции уровня депрессии с уровнем эмоциональной зрелости по М.Аткинсон [6, 10, 17]. Эмоциональная зрелость рассматривается М.Аткинсон как фактор «истинного счастья» – обладание индивидом высоким уровнем эмоциональной зрелости делает возможным для него жить по-настоящему счаст-

ливой и здоровой жизнью [17]. Корреляция уровня депрессии с показателем уровня эмоциональной зрелости значимая, отрицательная, высокая, $R = -0,39$, $p < 0,0000001$. Таким образом, депрессия противопоставлена эмоциональной зрелости.

6. Корреляции уровня депрессии с уровнем способности к осознанию настоящего (текущего) момента по М.Аткинсон [10, 12, 17], которая рассматривается им как второй (после эмоциональной зрелости) фактор «истинного счастья» [17]. Корреляция уровня депрессии с показателем способности к осознанию настоящего (текущего) момента по М.Аткинсон значимая, отрицательная, достаточно высокая, $R = -0,32$, $p < 0,0000001$. Таким образом, депрессия противопоставлена способности к осознанию текущего момента и переживанию счастья по М.Аткинсон.

7. Корреляции уровня депрессии со степенью удовлетворенности жизнью по E.Diener и др. [5, 7, 10, 19]. Удовлетворенность жизнью – одно из базовых понятий позитивной психологии, неудовлетворенный жизнью человек вряд ли будет чувствовать себя счастливым или переживать какие-либо еще позитивные чувства. Корреляция уровня депрессии со степенью удовлетворенности жизнью значимая, отрицательная, достаточно высокая, $R = -0,33$, $p < 0,0000001$. Таким образом, депрессия противопоставлена удовлетворенности жизнью.

8. Корреляции уровня депрессии с уровнем инициативы к личностному росту по С.Робитшек [11, 24, 25]. Стремление к личностному росту и инициатива к нему в современной позитивной психологии рассматривается как одно из важнейших позитивных качеств личности [24], отсутствие же такой инициативы является причиной различных личностных проблем, девиантного поведения и возможным препятствием к нормальному функционированию семьи [25]. Корреляция уровня депрессии с уровнем инициативы к личностному росту по С.Робитшек статистически значимая, отрицательная, достаточно высокая, $R = -0,3$, $p < 0,0000001$. Таким образом, депрессия противопоставлена наличию инициативы к личностному росту.

9. Корреляции уровня депрессии со степенью выраженности склонности к любопытству и исследованию по Т.В.Кашдан и др. [11, 20, 21]. Любопытство рядом авторов считается свойством, противопоставленным межличностной агрессивности [20]. Корреляция уровня депрессии со степенью выраженности склонности к любопытству и исследованию статистически значимая, отрицательная, однако очень невысокая, $R = -0,13$, $p = 0,02$. Таким образом, депрессия противопоставлена склонности к любопытству и исследованию (хотя степень этой противопоставленности ниже, чем для других показателей позитивной психологии).

10. Корреляции уровня депрессии с уровнем мотивации к поиску смысла жизни и осознания этого смысла (по тесту MLQ) [4, 11, 15]. Обретение смысла

жизни в современной позитивной психологии рассматривается как крайне важное позитивное качество личности [15]. Шкала имеет основной (общий) показатель, отражающий общий уровень мотивации к поиску смысла жизни (образуется суммой показателей по двум субшкалам), субшкалу наличия, показывающую наличие (присутствие) смысла жизни в сознании испытуемого, уровень осознания этого смысла, и субшкалу поиска, отражающую степень выраженности мотива к поиску смысла жизни. Корреляция уровня депрессии с основным (общим) показателем шкалы статистически значима, отрицательная, достаточно высокая, $R=-0,3$, $p<0,0000001$. Корреляция уровня депрессии с субшкалой наличия более высокая, также отрицательная и статистически значима, $R=-0,34$, $p<0,0000001$. Корреляция уровня депрессии с субшкалой поиска не обнаружена. Таким образом, депрессия противопоставлена наличию/осознанию смысла жизни, однако мотив поиска смысла жизни с депрессией не связан. Это можно объяснить тем, что данный показатель отражает не обладание позитивным феноменом, а только стремление к такому обладанию, и связан, возможно, с разнообразием мотивов и с общей познавательной активностью индивида. Таким образом, данный параметр менее связан с эмоциональной сферой, с переживаниями, в том числе – с позитивными, и более – с исключительно мотивационной и когнитивной сферами. Хотя это предположение, конечно, еще нуждается в дополнительных исследованиях.

Таким образом, в результате исследования обнаружено, что депрессия противопоставлена практически всем изучавшимся позитивным феноменам (обнаруживает отрицательные корреляции с ними) – наличию смысла жизни у респондента, склонности к любопытству и исследованию, наличию инициативы к личностному росту, удовлетворенности жизнью, способности к осознанию настоящего, эмоциональной зрелостью, благодарностью, надеждой, счастьем и благополучием. Единственным позитивным параметром из изучавшихся, оказавшимся не связанным с депрессией, оказался мотив поиска смысла жизни.

Дополнительно были рассчитаны корреляции уровня депрессии с демографическими показателями. Корреляции уровня депрессии с показателем возраста испытуемого обнаружено не было. Существует значимая корреляция пола испытуемого с уровнем депрессии. Мужчинам свойственны более низкие показатели депрессии. Этот результат подтверждается анализом различий (критерий Манна-Уитни, $p<0,05$) – если у мужчин средний уровень 7,24, то у женщин он равен 8,4. Корреляции уровня депрессии с семейным положением испытуемого не обнаружено, также не обнаружено корреляции уровня депрессии со стажем брака (для семейных респондентов).

Обсуждение

По МКБ-10 [14] к типичным симптомам депрессии относятся подавленное настроение, ангедония (потеря интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности), а среди дополнительных – пессимизм, чувства вины, тревоги, страха, заниженная самооценка, неспособность концентрироваться и принимать решения, мысли о смерти и самоубийстве. DSM-IV называет в числе основных симптомов депрессии подавленное настроение и значительное снижение удовольствия или интереса ко всем или почти всем видам деятельности [16]. Очевидно, что симптомы депрессии не являются позитивными, не могут быть отнесены к позитивным феноменам. Если депрессия является своеобразной формой умирания на эмоциональном и психологическом уровне [13], то позитивные феномены, наоборот, свидетельствуют о жизни и развитии их носителя. Но если для некоторых симптомов депрессии противопоставленность позитивным феноменам явная – так, например, характерный для депрессии пессимизм явно противопоставлен такому позитивному феномену, как оптимизм, ощущение себя несчастным явно противопоставлено субъективному счастью и т.п., то для многих феноменов это противопоставление не очевидно, оно может быть выявлено только в результате корреляционного исследования – например, обнаруженная нами обратная корреляция между депрессией и способностью к осознанию настоящего показывает противопоставление этой способности депрессии.

Обнаруженные отрицательные корреляции позитивных феноменов с депрессией показывают возможность использования измерения позитивных показателей для дополнительной диагностики депрессии. При этом для депрессии будет типичным отсутствие смысла жизни, несклонность к любопытству и исследованию, отсутствие инициативы к личностному росту, неудовлетворенность жизнью, неспособность к осознанию настоящего, эмоциональная незрелость, отсутствие чувства благодарности, отсутствие надежды, счастья и благополучия. Для диагностики позитивных параметров могут применяться адаптированные нами тесты позитивной психологии [1–12].

Дополнительный анализ корреляций показал, что, помимо отрицательной корреляции с депрессией, все исследовавшиеся позитивные показатели положительно коррелируют между собой. То есть, можно говорить о существовании некоторого общего позитивного фактора, противопоставленного депрессии. Грубо говоря, чем более человек позитивен в целом, тем меньше он склонен к депрессии.

Если позитивность в целом противопоставлена депрессии в целом, то, по-видимому, отдельные симптомы противопоставлены различным позитивным качествам. Практически для любого признака депрессии можно подобрать противопоставленный ему позитивный феномен. Так, пессимизму проти-

вопоставлен оптимизм, субъективному счастью – переживание несчастья, субъективному благополучию – субъективное неблагополучие, чувству позитивной надежды – ощущение безнадежности, чувству успешности деятельности – субъективная безуспешность, разочарованность в своей способности к какой-либо успешной деятельности, чувству благодарности – безразличие/равнодушие к благодарности, удовлетворенности жизнью – неудовлетворенность, инициативе – пассивность, интересу и любопытству – ангедония, обретению смысла жизни – ощущение бессмысленности своего существования. Несколько сложнее подобрать противопоставленные депрессивные признаки к таким позитивным феноменам, как эмоциональная зрелость и осознание настоящего. По-видимому, эмоциональной зрелости можно в определенном аспекте противопоставить инфантилизм (при котором несформированность взрослых, зрелых моделей поведения, неспособность к эффективному преодолению трудностей могут способствовать развитию депрессии – человек реагирует депрессией на любую жизненную проблему), а осознанию настоящего (если рассматривать его как способность сконцентрироваться на настоящем, действовать в настоящем) – неспособность концентрироваться и принимать решения, а если рассматривать осознание настоящего в плоскости интереса к настоящему моменту, то также безразличие к настоящему.

Возможности дальнейших исследований. В этой статье мы рассматривали депрессивные признаки и позитивные феномены, а также корреляции между ними на психически «здоровой» аудитории, в которой депрессивные проявления встречаются на слабом в целом уровне. Можно с очень большой вероят-

ностью предположить, что если бы исследование подобных корреляций было проведено на клинических выборках больных депрессией, то результаты были бы более «яркими». Такие исследования представляются перспективными. Также можно предположить, что возможна специфичность подобных результатов в группах больных с разными видами депрессии, с депрессиями различной этиологии.

Выводы

Депрессия (в параметрах опросника А.Бека) отрицательно коррелирует с позитивными личностными феноменами – наличием смысла жизни, склонностью к любопытству и исследованию, наличием инициативы к личностному росту, удовлетворенностью жизнью, способностью к осознанию настоящего, эмоциональной зрелостью, благодарностью, надеждой, счастьем и благополучием. То есть, для депрессии является характерным отсутствие смысла жизни, несклонность к любопытству и исследованию, отсутствие инициативы к личностному росту, неудовлетворенность жизнью, неспособность к осознанию настоящего, эмоциональная незрелость, отсутствие чувства благодарности, отсутствие надежды, субъективного счастья и благополучия. Можно говорить о существовании дихотомии «позитивность-депрессивность». «Позитивность» личности в целом может быть противопоставлена депрессии в целом, тогда как для отдельных позитивных качеств и феноменов находятся противопоставленные им депрессивные симптомы. Тесты позитивной психологии могут применяться для диагностики депрессии. При этом свидетельством депрессии будет низкий уровень позитивных качеств или позитивных способностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Русскоязычная версия шкалы надежды Ч.Р.Снайдера. // Современные научные исследования и инновации. 2014. № 7. С. 245–248.
2. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы надежды Ч.Р.Снайдера // Современные научные исследования и инновации. 2014. № 9–2. С. 92–98.
3. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семёнов Д.В. Некоторые психометрические показатели русскоязычного варианта шкалы субъективного счастья С.Любомирски и Х.Леппер // Гуманитарные научные исследования. 2014. № 7. С. 136–139.
4. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психометрические показатели русскоязычной версии теста «Опросник смысла жизни» (MLQ) // Психология, социология и педагогика. 2015. № 10. С. 85–96.
5. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психометрические показатели русскоязычной версии Шкалы удовлетворенности жизнью // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2015. № 9. С. 444–458.
6. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы эмоциональной зрелости М. Аткинсона // Современные научные исследования и инновации. 2015. № 10. С. 547–558.
7. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Некоторые психометрические показатели русскоязычной версии Шкалы удовлетворенности жизнью // Гуманитарные научные исследования. 2015. № 10. С. 154–161.
8. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семёнов Д.В. Некоторые психометрические показатели русскоязычной версии эмоционального теста М. Фордайса // Психология, социология и педагогика. 2014. № 7. С. 56–60.
9. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы чувства благодарности // Теоретическая и экспериментальная психология. 2015. Т. 8, № 3. С. 23–30.
10. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психодиагностические тесты позитивной психологии. Учебно-методическое пособие. М.: МГТУ им. М.А.Шолохова, 2014. 8 с.
11. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Методики позитивной психологии. Учебно-методическое пособие. М.: МГТУ им. М.А.Шолохова, 2014. 8 с.
12. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Камалетдинова З.Ф., Сапарин О.Е., Семенов Д.В. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы осознания настоящего (текущего) момента М.Аткинсона // Alma mater (Вестник высшей школы). 2016. № 3. С. 43–49.
13. Лоуэн А. Депрессия и тело. М.: Велигор, 2015. 319 с.
14. Международная классификация болезней (МКБ-10): классификация психических и поведенческих расстройств: клинические описания и указания по диагностике. СПб: Оверлайд, 1994. 302 с.
15. Селигман М.Э.П. Новая позитивная психология: Научный взгляд на счастье и смысл жизни. М.: «София», 2006. 368 с.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual

- of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994. 980 p.
17. Atkinson M. True Happiness – Your Complete Guide to Emotional Health. London: Piatkus books, 2012. 336 p.
 18. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression // Arch. Gen. Psychiatry. 1961. N 4. P. 561–571.
 19. Diener E., Emmons R.A., Larson R.J., Griffin S. The satisfaction with life scale // J. Personality Assessment. 1985. N 49. P. 71–75.
 20. Kashdan T.B., Dwall C.N., Pond R.S., Silvia P.J., Lambert N.M., Fincham F.D., Savostyanova A.A., Keller P.S. Curiosity protects against interpersonal aggression: Cross-sectional, daily process, and behavioral evidence. // J. Personality. 2013. N 81. P. 87–102.
 21. Kashdan T.B., Gallagher M.W., Silvia P.J., Winterstein B.P., Breen W.E., Terhar D., Steger M.F. The Curiosity and Exploration Inventory-II: Development, factor structure, and initial psychometrics // J. Res. Personality. 2009. N 43. P. 987–998.
 22. Lyubomirsky S., Lepper H.S. A measure of subjective happiness: Preliminary reliability and construct validation // Soc. Indic. Res. 1999. N 46. P. 137–155.
 23. McCullough M.E., Emmons R.A., Tsang J. The Grateful Disposition: A conceptual and Empirical Topography // J. Personality Soc. Psychol. 2002. N 82. P. 112–127.
 24. Robitschek C. Personal growth initiative: The construct and its measure. // Measurement and Evaluation in Counseling and Development. 1998. N 30. P. 183–198.
 25. Robitschek C., Kashubeck S. A structural model of parental alcoholism, family functioning, and psychological health: The mediating effects of hardiness and personal growth orientation // J. Counseling Psychol. 1999. N 46. P. 159–172.
 26. Snyder C.R. Hope theory: Rainbows in the mind // Psychological Inquiry. – 2002. N 13. P. 249–275.
 27. www.psycabi.net/testy/592-shkala-test-oprosnik-depressii-beka-kognitivnaya-terapiya-beka-ili-kak-vyjti-iz-depressii

ДЕПРЕССИЯ И ПОЗИТИВНЫЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ФЕНОМЕНЫ. ЕСТЬ ЛИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ?

С.П. Елшанский, А.Ф. Ануфриев, З.Ф. Камалетдинова, О.Е. Сапарин, Д.В. Семенов

В статье представлены результаты корреляционного анализа между уровнем депрессии по А.Беку и некоторыми позитивными психологическими параметрами. Обнаружено, что депрессия отрицательно коррелирует с позитивными личностными феноменами – наличием смысла жизни, склонностью к любопытству и исследованию, наличием инициативы к личностному росту, удовлетворенностью жизнью, способностью к осознанию настоящего, эмоциональной зрелостью, благодарностью, надеждой, счастьем и благополучием. Сделан вывод, что «позитивность» личности в целом может быть противопоставлена депрессии в целом, тогда как для отдельных позитивных качеств

и феноменов находятся противопоставленные им депрессивные симптомы, а тесты позитивной психологии могут применяться для диагностики депрессии. При этом свидетельством депрессии будет низкий уровень позитивных качеств или позитивных способностей. Статья может быть интересной клиническим психологам, врачам-психиатрам, всем, интересующимся вопросами депрессии или позитивной психологией.

Ключевые слова: депрессия, позитивная психология, благополучие, счастье, надежда, благодарность, эмоциональная зрелость, личностный рост, смысл жизни, корреляция.

DEPRESSION AND POSITIVE PERSONALITY PHENOMENA. NEGATIVE CORRELATIONS ARE POSSIBLE OR NOT?

S.P. Yelshansky, A.F. Anoufriyev, Z.F. Kamaletdinova, O.E. Saparin, D.V. Semyonov

This paper presents the results of correlation analysis between severity of depression (according to Beck) and several positive psychological parameters. Depression happens to show negative correlation with positive personal features, e.g. the meaning of life, curiosity and explorative interest, initiatives aimed at personal growth, satisfaction with life, awareness of the present, emotional maturity, gratitude, hope, happiness and well-being. The authors conclude that 'positive' personality as a whole can be an opposite to depression while for individual positive features and phenomena there

seem to exist depressive symptoms with opposite modality, and the tests used in positive psychology could be used in diagnosis of depression. Then the low level of positive qualities and capacities could point to depression. This article could be interesting for clinical psychologists, psychiatrists and those interested in depression and positive psychology.

Key words: depression, positive psychology, well-being, happiness, hope, gratitude, emotional maturity, personal growth, meaning of life, correlation.

Елшанский Сергей Петрович – доктор психологических наук, профессор, Московский Педагогический Государственный Университет (МПГУ), факультет педагогики и психологии, профессор кафедры психологии труда и психологического консультирования; e-mail: ye_@mail.ru

Ануфриев Александр Федорович – доктор психологических наук, профессор, Московский Педагогический Государственный Университет (МПГУ), факультет педагогики и психологии, профессор кафедры психологии труда и психологического консультирования; e-mail: alexfedo6@yandex.ru

Камалетдинова Зульфия Фаридовна – кандидат психологических наук, доцент, Московский Педагогический Государственный Университет (МПГУ), факультет педагогики и психологии, доцент кафедры психологии труда и психологического консультирования; e-mail: kamaletdinova10@mail.ru

Сапарин Олег Евгеньевич – кандидат психологических наук, доцент, Московский Институт Психологии (МИП), факультет психологии, доцент кафедры психологии; e-mail: oleg58s@yandex.ru

Семенов Дмитрий Владимирович – кандидат психологических наук, доцент, Московский Педагогический Государственный Университет (МПГУ), факультет педагогики и психологии, доцент кафедры психологии труда и психологического консультирования; e-mail: dv_semenov@mail.ru

КОММЕНТАРИИ

Статья С.П.Елшанского и соавт. «Депрессия и позитивные личностные феномены. Есть ли отрицательные корреляции?» представляет несомненный интерес в силу применения исследовательского подхода, альтернативного широко распространенным в современных исследованиях поискам связей психической патологии, в частности депрессии, с исходными проявлениями личностной уязвимости. В качестве таковых чаще всего выявляются алекситимия и перфекционизм. Между тем обычно игнорируется позиция выдающихся отечественных психологов (Б.В.Зейгарник) и психиатров (Г.Е.Сухарева, Д.Е.Мелехов), отстаивавших важную роль компенсаторных возможностей личности при психических заболеваниях. В исследовании ставится задача выявления сопряженности (в плане отрицательных корреляций) ряда «позитивных» личностных качеств (уровень эмоциональной зрелости, склонность к любознательности и исследованию, уровень стремления к личностному росту, мотивация к поиску смысла жизни и др.), измеряемых соответствующими тестами. Как установили авторы работы, практически все показатели позитивных личностных феноменов имели отрицательные корреляции с депрессией (в параметрах самоопросника депрессии А.Бека). Безусловно, это важный факт, дающий дополнительную информацию о соотношении депрессии и нивелируемых ею позитивных личностных качеств и уста-

новок. Между тем, вряд ли стоит переоценивать эти данные, придавая им клинический смысл, как это склонны делать авторы статьи. Самоопросник депрессии А.Бека был создан в рамках когнитивистской модели депрессии и выполняет прагматическую функцию – выделения мишеней, в частности «негативных мыслей», для проведения когнитивно-бихевиоральной терапии. Применительно к клинической оценке депрессии опросник А.Бека может иметь сугубо вспомогательное значение: в силу высокой чувствительности при недостаточной специфичности данные опросника А.Бека могут регистрировать значительное число ложно-положительных результатов.

При продолжении исследований в избранном авторами, действительно перспективном, направлении представляется целесообразным использовать наряду с самоопросниками, ту или иную клиническую шкалу оценки депрессии, например, шкалу Монтгомери-Асберг или шкалу депрессии Гамильтона. Оправданным было бы для этой цели включение психиатра в состав исследовательской группы.

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

СИСТЕМНЫЕ ПСИХОЛОГО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин

*ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России*

Эпилепсия – одно из наиболее значимых не только в медицинском, но и психологическом аспекте заболеваний [3, 7]. Изучению психологических особенностей больных эпилепсией посвящено большое количество работ, в которых анализируются отдельные мотивационные, эмоциональные, характерологические особенности пациентов [19, 20, 21].

Эпилептические приступы рассматриваются как отражение системных психофизиологических свойств индивида, характеризующих склонность к пароксизмальной реакции [1]. Сложность взаимоотношения психологических характеристик, как устойчивых, так и ситуативных, и их системный характер отражены в психофизиологических концепциях В.С.Мерлина, Б.М.Теплова, В.Д.Небылицына, В.М.Русалова [цит. по 6]. Показано, что в основе объединения формально-динамических психометрических характеристик лежит механизм системного обобщения [15].

Системно-функциональный подход предполагает изучение психометрических характеристик в континууме целенаправленной деятельности с описанием особенностей мотивационной сферы, эмоциональных характеристик, процессуальной стороны деятельности [16], что определяет значимость изучения данных психологических показателей у больных эпилепсией.

Целью работы является изучение системных психолого-поведенческих характеристик у больных с различным характером течения эпилепсии. В рамках цели исследования были сформулированы следующие задачи: 1) выделение подгрупп больных эпилепсией с различными клинико-социальными характеристиками; 2) анализ различий по характеристикам мотивационной и эмоциональной сфер, показателям агрессивности, характеристикам темперамента и процессуальным особенностям поведения у больных с различным течением эпилепсии; 3) изучение взаимоотношений психометрических показателей в подгруппах больных эпилепсией.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 75 пациентов, страдающих эпилепсией, из них 32 мужчины и 43 женщины, средний возраст составил $36,4 \pm 1,38$ года. В качестве клинических характеристик пациентов определялись среднее общее число приступов, среднее число простых парциальных, сложных парциальных, первично- и вторично-генерализованных приступов за 1 месяц; количество антиконвульсантов, принимаемых пациентами для контроля за приступами, эффективность медикаментозного лечения приступов (1 балл – отсутствие приступов, 2 балла – уменьшение числа приступов или изменение их структуры, 3 балла – неэффективный контроль); уровень психических нарушений (0 – отсутствие когнитивных и эмоциональных нарушений; 1 – минимальные или умеренные когнитивные и эмоциональные расстройства в форме депрессивных и тревожных проявлений, 2 – выраженные когнитивные нарушения, психотические расстройства и уровень социального функционирования (1 балл – удовлетворительная социальная адаптация, 2 балла – нарушения социальной адаптации в виде потери или смены работы, семейных проблем из-за приступов; 3 балла – нарушение социального функционирования в виде инвалидизации, ограничения социальных контактов, проблем при реализации социально-бытовой деятельности).

Исследование мотивационной сферы проводилось при помощи опросника В.Гербачевского для выявления уровня притязаний по отношению к моделируемой целенаправленной деятельности (тест Шульте–Горбова) методом интервьюирования [13]. Для оценки уровня тревожности как личностной характеристики (предрасположенность к тревоге), так и психического состояния был использован опросник Ч.Д.Спилбергера (адаптирован Ю.Л.Ханиным); уровень личностной тревожности оценивался также при помощи «Шкалы проявлений тревоги Д.Тейлор» в адаптации Норакидзе, уровень тревожных

расстройств определялся при помощи субшкалы «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» [9].

Оценка уровня депрессии проводилась при помощи опросника депрессивности А.Т.Бека по когнитивно-аффективной шкале и шкале соматизации, а также при помощи субшкалы депрессии «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» [9]. Агрессивность оценивалась как психологическая характеристика, отражающая как устойчивую способность испытывать эмоциональные состояния с готовностью нанести вред окружающему, так и ситуативный характер данных феноменов. Агрессивное поведение рассматривалось как неадекватная защитная реакция на стрессовые факторы, которая является противоположностью адаптивному поведению [14]. Для оценки агрессивности личности, возникающей на основе мотива агрессии, был использован опросник А.Басса и А.Дарки в адаптации Л.Г.Почебута с выделением 5 шкал: вербальной, физической, предметной, эмоциональной агрессии и самоагрессии. Личностно-психологические показатели агрессии оценивались при помощи опросника State Trait Anger Inventory (STAXI) Ч.Д.Спилбергера по шкалам направленности гнева (агрессии) на себя (STAXI AX/IN), направленности гнева вовне (STAXI AX/OUT), контроля агрессии (STAXI AX/CON), личностной агрессии (агрессии как черты характера) [10].

Оценка темперамента проводилась при помощи теста ЕРQ, основывающегося на трёхфакторной модели Г.Айзенка, с определением уровня нейротизма, экстра- и интроверсии и психотизма [9].

Для диагностики особенностей поведения был использован экспресс-вариант опросника Дженкинса для выявления и оценки поведения типа А (упорная борьба за достижение цели, ощущение нехватки времени, желание добиться цели) и типа поведения Б с противоположными характеристиками [9].

Для изучения процессуальных характеристик предметно-деятельного и коммуникативного аспектов темперамента был использован опросник структуры темперамента В.М.Русалова (ОСТ). Оценивались шкалы предметной эргичности, социальной эргичности, пластичности, социальной пластичности, темпа, социального темпа, эмоциональности, социальной эмоциональности, показатели контрольной шкалы [15].

Кластерный анализ проводился методом К-средних [17] для разделения пациентов на подгруппы по клиническим характеристикам, уровню психических нарушений, показателям социального функционирования. Для описания психометрических характеристик в подгруппах пациентов использовались средние значения (М), медиана (Ме), значение нижнего и верхнего квартиля (LQ и UQ) и стандартная ошибка средней. Различия между подгруппами оценивались при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (Z), значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$ [8].

Факторный анализ был использован для выявления структуры взаимосвязей различных психометрических параметров и выделения латентных переменных (факторов), объясняющих данные корреляции. Для проведения факторного анализа был применён соответствующий модуль пакета прикладных программ Statistica 10.0. При выделении количества факторов использовались критерий Кайзера, согласно которому отбираются факторы с собственными значениями, большими 1, и критерий «каменистой осыпи» в соответствии с максимальным замедлением убывания собственных значений факторов на графике слева направо. Процесс поиска оптимальной факторной структуры (процедура вращения факторов) основывался на методе ортогонального вращения (варимакс) [12].

Результаты исследования

Методом кластерного анализа выделено две подгруппы больных эпилепсией с различными клиническим и социальными характеристиками (кластер I – 44 пациента и кластер II – 31 пациент). На рис. 1 представлены различия между кластерами. Определяется меньшая эффективность терапии в кластере II (М=2,4 балла; LQ=2,0 балла, UQ=3,0 балла) по сравнению с кластером I (М=1,9 балла; LQ=1,0 балла, UQ=2,0 балла, $Z=-3,001$; $p=0,003$); большая степень выраженности психических нарушений в кластере II (Ме=1,22 балла, LQ=1,0 балла, UQ=2,0 балла) и нарушений социальной адаптации (Ме=1,96 балла, LQ=1,0 балла, UQ=3,0 балла) по сравнению с кластером I (Ме=0,48 балла, LQ=0 баллов, UQ=1 баллов, $Z=-3,869$; $p=0,0001$ и Ме=1,31 баллов; LQ=1,0 балла UQ=2,0 балла, $Z=-3,688$, $p=0,0003$, соответственно). Пациенты кластера I

Таблица 1

Показатели агрессии в подгруппах испытуемых по данным теста Басса-Дарки (адаптация Л.Г. Почебута) и STAXI

Параметры	Подгруппа 1					Подгруппа 2					Z	p
	М	Ме	LQ	UQ	SEM	М	Ме	LQ	UQ	SEM		
Общая агрессия, баллы	13,7	12,0	10	18	0,86	17,9	18	13	20	1,70	-2,067	0,039
Эмоциональная агрессия баллы	1,7	1,0	1	3	0,20	3,4	3	1	5	0,64	-2,437	0,015
Личностная агрессия (STAXI), баллы	13,6	14	11	19	0,96	20,2	20	17	22	2,27	-3,090	0,002
STAXI AX/IN, баллы	10,8	11	9	14	0,73	14,7	14	11	20	1,87	-2,928	0,044
STAXI AX/OUT, баллы	9,6	10	8	13	0,62	12,7	13	10	14	1,60	-2,836	0,046

характеризуются преобладанием сложных парциальных приступов (различия достоверны $Z=2,163$; $p=0,03$); в кластере II достоверно преобладают генерализованные приступы ($Z=7,23$; $p=0,0001$). Количество принимаемых для контроля за приступами препаратов достоверно выше у пациентов кластера II ($Z=-2,101$; $p=0,04$).

В дальнейшем предложено обозначать кластер II как подгруппу с более «неблагоприятным» течением заболевания по отношению к кластеру I.

В табл. 1 представлены показатели агрессии по результатам теста Басса-Дарки и STAXI в подгруппах

больных эпилепсией (представлены показатели с достоверными различиями между подгруппами).

Как следует из таблицы, пациенты подгруппы 2 характеризуются достоверно более высоким уровнем эмоциональной агрессии, общей агрессии, личностной агрессии (агрессии как черты характера) по сравнению с группой 1; в подгруппе 2 определяется больший уровень аутоагрессии и гетероагрессии по сравнению с группой 1.

В табл. 2 представлены результаты исследования уровня тревожности и депрессии по данным тестов Спилбергера-Ханина, Тейлор (в модификации

Таблица 2

Показатели тревожности, уровня депрессии в подгруппах пациентов

Параметры	Подгруппа 1					Подгруппа 2					Z	p
	M	Me	LQ	UQ	SEM	M	Me	LQ	UQ	SEM		
Ситуативная тревожность Спилбергера-Ханин, баллы	42,7	40	34	48	1,98	48,6	48	41	52	2,31	-2,484	0,013*
Личностная тревожность Спилбергера-Ханин, баллы	42,4	42	35	48	1,15	49,8	48	47	52	2,31	-2,560	0,010*
Тревожность по Тейлор, баллы	22,9	19	13	25	2,78	24,1	26	17	29	2,25	-1,768	0,077
Тревожность (HADS), баллы	5,9	6	3	8	0,52	6,6	6	5	8	1,07	-0,655	0,512
Депрессия (HADS), баллы	6	4	2	6	0,40	8,7	8	6	11	1,08	-3,478	0,001*
Когнитивный компонент депрессии (Бек), баллы	6,4	5	1	11	0,98	9,9	11	5	13	1,49	-2,940	0,042*
Соматический компонент депрессии (Бек), баллы	3,0	3	0	6	0,52	6,7	6	4	9	1,00	-2,995	0,003*
Общий балл (Бек), баллы	8,9	7	2	14	1,34	16,7	16	11	24	1,94	-2,923	0,003*

Примечания: * – достоверные различия между показателями.

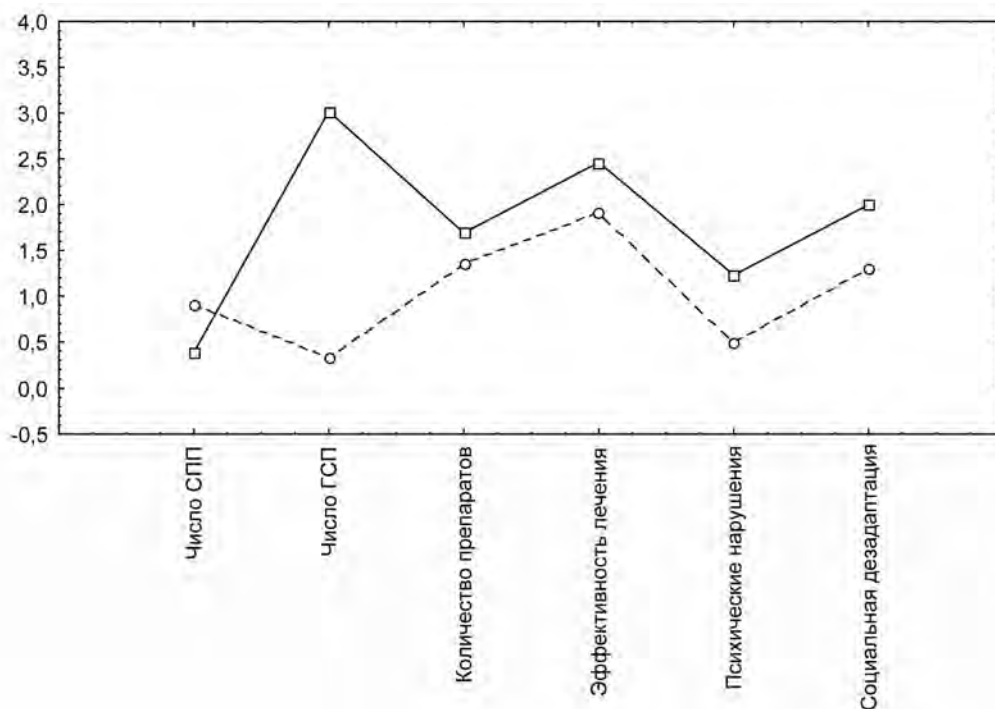


Рис. 1. Характеристики кластеров пациентов

Примечания: штриховая линия – кластер I; сплошная линия – кластер II, СПП – сложные парциальные приступы; ГСП – генерализованные судорожные приступы.

Норакидзе), Бека и госпитальной шкалы тревоги-депрессии.

Уровень личностной и ситуативной тревожности достоверно выше в подгруппе 2; в этой же подгруппе определяется более высокий уровень депрессии (как когнитивно-аффективного, так и соматического компонента).

В табл. 3 представлены результаты теста EPQ в подгруппах испытуемых. Определяется достоверно большая интроверсия у больных эпилепсией в подгруппе с «неблагоприятным течением».

В табл. 4 представлены результаты теста общей структуры темперамента в подгруппах больных эпилепсией.

Как следует из таблицы, определяются достоверные различия между пациентами подгрупп по показателям пластичности, темпа деятельности и социального темпа; данные показатели ниже в группе с более «неблагоприятным течением» заболевания.

В табл. 5 представлены характеристики мотивационной сферы испытуемых по результатам теста Гербачевского (представлены показатели, демонстрирующие достоверные различия между подгруппами).

Продemonстрировано, что у пациентов подгруппы 2 более выражен мотив смены деятельности; а также определяются меньшие значения познавательного мотива и предполагаемой закономерности результатов.

Метод факторного анализа был использован для описания взаимоотношений между психометрическими показателями в подгруппах пациентов. В табл. 6 представлены результаты факторного анализа в подгруппе 1; представлены факторные нагрузки с силой более 0,7.

Выделено 4 фактора, достоверно нагружающих психометрические характеристики у пациентов подгруппы 1. Фактор 1 демонстрирует сильные корреляции с уровнем личностной тревожности, депрессии и мотивом избегания в тесте Гербачев-

Таблица 3

Результаты теста EPQ в подгруппах испытуемых

Параметры	Подгруппа 1					Подгруппа 2					Z	p
	M	Me	LQ	UQ	SEM	M	Me	LQ	UQ	SEM		
Экстраверсия-интроверсия, баллы	13,6	14	11	17	0,61	10,2	11	8	14	1,09	2,447	0,014*
Нейротизм, баллы	12,3	12	8	18	0,74	12,9	14	9	17	1,55	-0,527	0,598
Психотизм, баллы	4,1	4	2	6	0,32	5,6	6	4	7	0,84	-1,631	0,103

Примечания: * – достоверные различия между показателями.

Таблица 4

Результаты теста ОСТ в подгруппах исследуемых

Параметры	Подгруппа 1					Подгруппа 2					Z	p
	M	Me	LQ	UQ	SEM	M	Me	LQ	UQ	SEM		
Предметная эргичность, баллы	6,4	6	5	9	0,38	5,0	5	3	8	0,76	1,678	0,093
Социальная эргичность, баллы	7,2	8	5	10	0,40	5,8	6	3	9	0,82	1,518	0,129
Пластичность, баллы	6,4	7	4	9	0,44	3,8	3	3	5	0,57	2,912	0,004*
Социальная пластичность, баллы	5,2	6	3	7	0,31	4,8	5	2	6	0,68	0,589	0,556
Темп, баллы	7,0	7	5	10	0,42	4,8	3	2	9	0,95	2,142	0,032*
Социальный темп, баллы	7,1	7	5	10	0,35	4,1	4	2	6	0,70	3,397	0,001*
Эмоциональность, баллы	5,4	5	2	9	0,48	6,1	5	4	9	0,91	-0,714	0,475
Социальная эмоциональность, баллы	,9	6	4	7	0,38	6,6	6	4	11	0,96	-0,610	0,542
К (шкала лжи), баллы	3,0	3	2	4	0,24	3,3	4	1	5	0,60	-0,818	0,413

Примечания: * – достоверные различия между показателями.

Таблица 5

Показатели теста Гербачевского в подгруппах пациентов

Параметры	Подгруппа 1					Подгруппа 2					Z	p
	M	Me	LQ	UQ	SEM	M	Me	LQ	UQ	SEM		
Мотив смены деятельности, баллы	7,0	7	5	9	0,33	9,5	10	6	13	0,96	-2,289	0,022
Закономерность результата, баллы	14,6	14	13	16	0,36	13,3	13	12	15	0,66	2,811	0,040
Познавательный мотив, баллы	17,5	18	16	19	0,30	16,1	17	15	18	0,72	2,798	0,042

Факторные нагрузки психологических характеристик пациентов подгруппы 1

Показатель	Фактор 1	Показатель	Фактор 2	Показатель	Фактор 3	Показатель	Фактор 4
Мотив избегания	0,748	Уровень мобилизации усилий	0,829	Вербальная агрессия	0,728	Предметная эргичность	0,785
Личностная тревожность (Спилбергер-Ханин)	-0,792	Закономерность результатов	0,836	Самоагрессия	0,728	Пластичность	0,792
Уровень депрессии HADS	0,709	Внутренний мотив	0,774	Общая агрессия	0,896	Нет	Нет
Соматический компонент депрессии (Бек)	0,729	Нет	Нет	Нейротизм (Айзенк EPQ)	0,752	Нет	Нет

Таблица 7

Факторные нагрузки психологических характеристик пациентов подгруппы 2

Показатель	Фактор 1	Показатель	Фактор 2	Показатель	Фактор 3	Показатель	Фактор 4
Мотив избегания	0,845	Мотив смены деятельности	-0,992	Уровень мобилизации усилий	-0,906	Физическая агрессия	-0,992
Состязательный мотив	-0,792	Значимость результатов	-0,853	Инициативность	-0,929	Предметная агрессия	-0,884
Мотив самоуважения	-0,723	Оценка своего потенциала	0,959	Аутоагрессия	-0,864	Самоагрессия (Басса-Дарки)	-0,707
Сложность задачи	0,912	Ожидаемость результатов	0,987	Психотизм	-0,927	Эмоциональность (ОСТ)	-0,826
Эмоциональная агрессия	0,869	Закономерность результатов	0,948	Нет	Нет	Нет	Нет
Уровень депрессии HADS	0,817	Внутренний мотив	0,966	Нет	Нет	Нет	Нет
Когнитивная шкала депрессии (Бек)	0,889	Ситуационная тревожность	-0,798	Нет	Нет	Нет	Нет
Уровень депрессии (Бек)	0,865	Личностная тревожность	-0,702	Нет	Нет	Нет	Нет
Экстраверсия-интроверсия (EPQ)	-0,842	Нейротизм	-0,704	Нет	Нет	Нет	Нет
Социальная эргичность	-0,747	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Пластичность	-0,829	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Темп	-0,813	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

ского. Фактор 2 характеризуется сильными корреляциями с показателями внутреннего мотива, уровнем мобилизации усилий, закономерности результатов. Фактор 3 имеет сильные корреляции с показателями вербальной агрессии, самоагрессии, общей агрессии, а также уровнем нейротизма, то есть объединяет показатели агрессии и эмоциональной неустойчивости. Фактор 4 демонстрирует сильные корреляции с процессуальными показателями деятельности – предметной эргичностью и пластичностью.

В табл. 7 представлены факторные нагрузки психологических характеристик пациентов группы 2; представлены факторные нагрузки с силой более 0,7.

Обращает на себя внимание более сложная структура взаимоотношений показателей, объясняемых факторами в подгруппе пациентов 2. Фактор 1

достаточно сильно нагружает показатели уровня депрессии, эмоциональной агрессии, мотива избегания, оценки сложности задачи (положительные корреляции) и процессуальные показатели деятельности (эргичность, пластичность, темп деятельности), экстраверсию, состязательные мотивы, мотивы самоуважения (отрицательные корреляции). Фактор 2 негативно коррелирует с мотивацией смены деятельности, уровнем тревожности и позитивно с показателями оценки своего потенциала, ожидаемостью результатов, закономерностью результатов, внутренним мотивом. Фактор 3 связывает через негативные корреляции показатели аутоагрессии, психотизма. Фактор 4 демонстрирует сильные корреляции с показателями физической, предметной агрессии, самоагрессии.

Обсуждение и выводы

Эффективное решение задачи кластеризации методом k-средних с достоверными различиями между подгруппами по клинко-социальным показателям демонстрирует гетерогенность исследуемых по характеристикам приступов и реакции на терапию антиконвульсантами, при этом подгруппа 2 может быть обозначена как подгруппа с более «неблагоприятным» течением заболевания. Результаты сравнения психометрических показателей демонстрируют, что при неблагоприятном течении заболевания более выражен мотив смены деятельности; менее выражен познавательный мотив и оценка закономерности результатов, то есть преобладают мотивы, определяющие избегающий характер поведения. В этой же подгруппе больных определяется большая интроверсия. В эмоциональной сфере неблагоприятное течение заболевания характеризуется высоким уровнем тревожности, депрессии (как когнитивного, так и соматического компонента), а также более высоким уровнем общей агрессии, ауто- и гетероагрессии, эмоциональной агрессии по сравнению с подгруппой 1. Процессуальные характеристики деятельности при неблагоприятном течении заболевания характеризуются сниженными показателями пластичности, темпа деятельности и социального темпа.

Данные феномены имеют двойственную интерпретацию: возможно их рассмотрение как психологической реакции на худшее течение заболевания и большую выраженность побочных действий антиконвульсантов [18], при этом увеличение числа социальных ограничений приводит к изменению структуры мотивов, нарастанию тревожности и депрессии и вторичному изменению формально-динамических характеристик поведения [11].

С нейрофизиологической позиции обсуждается связь аффективных нарушений при эпилепсии с локализацией патологического очага, в частности особую роль имеет височная (мезиотемпоральная) локализация эпилептогенного очага и вторичное снижение активности и дисфункция лобных долей [5, 11]. Вместе с тем возможна интерпретация психологических особенностей больных с неблагоприятным течением эпилепсии как отражения системного социально-психологического и психофизиологического феномена, при котором специфика мотивационно-эмоциональной сферы с направленностью мобилизованных ресурсов не на внешнюю, социально-ориентированную и социально приемлемую деятельность, а на неадекватные защитные реакции на стрессовые факторы в виде увеличения агрессии, интровертированности личности сопровождается большей вероятностью реализации архаичных биологических моделей поведения, которые проявляются в форме эпилептических приступов [2, 4].

Обсуждается взаимосвязь типологических психофизиологических свойств, характеристик мотивационной сферы, процессуальных характеристик деятельности и её эффективности, а также эмоционального

отношения (в том числе эмоциональной устойчивости и неустойчивости) с результатами деятельности [6]. В работе данные взаимосвязи у больных эпилепсией изучались методом факторного анализа. Специфика взаимоотношений психометрических показателей в подгруппе 2 демонстрирует более сложную структуру внутрисистемных отношений; при этом определяются факторы, включающие полярные показатели: уровень депрессии, эмоциональной агрессии, избегающих мотивов с одной стороны, и процессуальных характеристик деятельности, мотивов, направленных на активное социальное функционирование, с другой в факторе 1; тревоги, избегающих мотивов и социально-ориентированных мотиваций в факторе 2. Гетерогенность психометрических характеристик, входящих в структуру факторов, демонстрирует наличие психофизиологических механизмов, имеющих как защитно-приспособительное, так и патологическое значения. Фактор 3 объединяет показатели уровня аутоагрессии со склонностью к асоциальному поведению, мобилизацией усилий и инициативностью, что позволяет предположить наличие механизмов реализации мобилизованных ресурсов через социально-дезадаптивные модели поведения. Фактор 4 объединяет различные характеристики агрессии.

В подгруппе пациентов 1 факторы являются более однородными и менее сложными по числу сильных факторных нагрузок: фактор 1 включает характеристики эмоциональной нестабильности и избегающих мотиваций; фактор 2 отражает мотивации, направленные на активное социальное функционирование; фактор 3 характеризует показатели агрессии, а фактор 4 связан с процессуальными характеристиками деятельности.

Большая сложность структуры взаимоотношений показателей и факторов, большая гетерогенность характеристик, объясняемых факторами 1 и 2 в подгруппе 2 отражает более выраженную «жесткость» взаимодействия различных психофизиологических механизмов, что указывает на большее внутрисистемное напряжение у пациентов в подгруппе с «неблагоприятным» течением [4].

Выводы

Исследуемая группа пациентов, страдающих эпилепсией, гетерогенна по клиническим и социальным показателям; при этом возможно выделение отдельной подгруппы с более «неблагоприятным» течением заболевания.

При «неблагоприятном» течении заболевания определяется большая выраженность избегающих моделей поведения, более высокий уровень депрессии, тревожности, агрессии, большая интроверсия и снижение показателей пластичности, темпа деятельности.

Факторный анализ взаимоотношения психометрических показателей демонстрирует большее внутрисистемное напряжение во взаимосвязи психофизиологических механизмов в подгруппе больных с «неблагоприятным» течением заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. и соавт. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
2. Волов В.В. Исследование процессов самоорганизации в клинической психологии на примере функциональных систем, возникающих при эпилепсии // Антропологическая психология в XXI веке: проблемы и перспективы. Томск: ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2013. 53–57 с.
3. Громов С.А. и соавт. Эпилепсия, изменение личности, лечение. СПб.: ИИЦ Балтика, 2006. 320 с.
4. Жаднов В.А., Лапкин А.С., Стариков М.М. Системные основы синдромаобразования в неврологии на примере эпилепсии // Вестн. новых мед. технологий. 2002. Т. 9, № 1. С. 40–44.
5. Земляная А.А. Психические расстройства у больных эпилепсией юношеского возраста: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2006. 29 с.
6. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. СПб.: Питер, 2004. 701 с.
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: ОАО «Медицина», 2010. 720 с.
8. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
9. Мантрова Н.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: ООО «Нейро-софт», 2007. 216 с.
10. Меринов А.В., Шустов Д.И. Влияние суицидальных тенденций у страдающих алкогольной зависимостью мужчин на аутоагрессивное несуицидальное поведение, психологические феномены и аддиктивные расстройства // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 5, Вып. 2. С. 44–48.
11. Мула М. Депрессия и эпилепсия: эпидемиологические и нейробиологические аспекты // Современная эпилептология: проблемы и решения / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2015. С. 117–122.
12. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. Учебное пособие. СПб: Речь, 2004. 392 с.
13. Практикум по экспериментальной и прикладной психологии: Учебное пособие / Под ред. А.А. Крылова. Л.: Издательство Ленинградского университета, 1990. 272 с.
14. Резапкина Г.В. Психология и выбор профессии: программа предпрофильной подготовки. М.: Генезис, 2006. 208 с.
15. Русалов В.М. Биологические основы индивидуально-психологических различий. М.: Наука, 1979. 352 с.
16. Судаков К.В. Мотивация – основа психической деятельности // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106, № 7. С. 4–11.
17. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: Бином-Пресс, 2007. 512 с.
18. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences // Curr. Opin. Neurol. 2008. Vol. 21. P. 190–194.
19. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W. Cognitive functioning in idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and meta-analysis // Neurosci. Biobehavior. Rev. 2014. N 43. P. 20–34.
20. Tracy J.I., Dechant V., Sperling M.R. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy // Neurology. 2007. Vol. 68, N 3. P. 1101–1107.
21. Testa S.M., Lesser R.P., Krauss G.L. Personality Assessment Inventory among patients with psychogenic seizures and those with epilepsy // Epilepsia. 2011. Vol. 52, N 8. P. 84–88.

СИСТЕМНЫЕ ПСИХОЛОГО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин

Работа посвящена изучению системных психолого-поведенческих характеристик у больных эпилепсией с различным характером течением заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 75 больных эпилепсией, из них 32 мужчины и 43 женщины, средний возраст составил $36,4 \pm 1,38$ года. Методом кластерного анализа по клиническим показателям пациенты разделены на 2 подгруппы, подгруппа 2 характеризовалась более «неблагоприятным» течением заболевания по сравнению с подгруппой 1. Проводилось исследование мотивационной, эмоциональной сферы, характеристик темперамента и особенностей поведения у больных в подгруппах.

Результаты. Пациенты кластера с «неблагоприятным» течением заболевания характеризовались преобладанием социально-избегающих мотивов; высоким уровнем тревожности, агрессии, интроверсии; снижением показателей пластичности и темпа деятельности. Более сложная факторная структура у больных с «неблагоприятным» течением эпилепсии характеризует более «жесткую» взаимосвязь психометрических показателей.

Ключевые слова: эпилепсия, эмоциональная сфера, мотивационная сфера, тревожность, депрессия, агрессивность, темперамент, кластерный анализ, факторный анализ, внутрисистемная напряженность.

SYSTEMIC PSYCHOLOGICAL AND BEHAVIOURAL CHARACTERISTICS IN EPILEPTIC PATIENTS WITH DIFFERENT COURSE OF DISEASE

R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, M.M. Lapkin

This article presents the results of research dealing with systemic psychological and behavioural characteristics in epileptic patients with different course of disease. Material and method: 75 patients with epilepsy (32 male and 43 female), mean age $36,4 \pm 1,38$ years. By means of cluster analysis of clinical parameters the patients were divided in two subgroups. In subgroup 2 the course of disease was less favourable than in subgroup 1. The authors investigated motivation and emotional sphere of the patients, their temperament and behaviours. Results: the patients in

‘unfavourable course’ cluster showed prevalent social avoidance, higher levels of anxiousness, aggression and introversion; less flexibility and diminished activity rate. A more complicated factor structure in these patients suggests a harder relationship between psychometric parameters studied.

Key words: epilepsy, emotional sphere, motivation, anxiousness, depression, aggression, temperament, cluster analysis, factor analysis, intrasystemic tension

Зорин Роман Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России; e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

Жаднов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России; e-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru

Лапкин Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии с курсом психофизиологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России; e-mail: lapkin_rm@mail.ru

ДИНАМИКА КОГЕРЕНТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ ПРИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

Т.С. Мельникова, Э.Э. Цукарзи, А.В. Ковалев, С.Н. Мосолов

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

Терапевтические возможности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях, в том числе резистентных, подтверждены в многочисленных контролируемых и обсервационных исследованиях [6–10, 20, 23]. Вместе с тем, основные характеристики эффекта ТМС, а именно, его размер и глубина (уровень достигаемых ремиссий) до настоящего времени остаются закрыты завесой подчас противоречивых и взаимоисключающих результатов отдельных исследований. Также открытым остается вопрос о вероятных механизмах действия ТМС, прежде всего нейрофизиологических. Основной гипотезой является предположение о том, что ТМС позволяет «навязывать» мозгу ритм, минуя периферические отделы сенсорных систем и непосредственно меняя функциональную активность нейронов. Показано, что эффекты даже однократной стимуляции сохраняются в течение определенного времени, а при проведении курса ТМС «последствие» существенно пролонгируется и закрепляется. В основном, ТМС применяется в двух модификациях: низко – (1 Гц) и высокочастотной (10–20 Гц). Циклическая ТМС высокочастотными сериями импульсов позволяет достигать активации мозговых структур под влиянием индукционных токов в зонах стимуляции, тогда как при низкочастотной ТМС достигается подавление нейрональной активности ипсилатеральной коры [18]. К сожалению, консенсусное понимание механизмов действия ТМС на этом, в основном, заканчивается. Очевидно, что исследования ТМС-ЭЭГ способны не только внести определенную ясность в этот вопрос, но и, возможно, дать намного больше, в том числе, представить уникальную информацию о различных аспектах реактивности (нейронального возбуждения) и функциональных связей мозга, являющихся основными характеристиками состояния нейрональных систем. Известно, что в подавляющем большинстве работ по

комбинированному применению ТМС-ЭЭГ ставились узкие экспериментальные задачи, когда анализировалось влияние однократных либо серийных магнитных стимуляций на показатели нейронального возбуждения и его распространения [33]. Влияние курсового применения ТМС с анализом ЭЭГ изучалось лишь в отдельных работах, в том числе преимущественно на здоровых добровольцах, а также при некоторых психических расстройствах. Интересно, что в одном из первых исследований на небольшой группе депрессивных пациентов какие-либо эффекты ТМС на ЭЭГ вообще не выявлялись, за исключением слабого действия на ночное ЭЭГ [27]. Однако, в последующем, в отдельных работах были получены достаточно интересные данные. В частности, при терапии тревоги ТМС частотой 1 Гц на правую темпоропариетальную кору у респондеров наблюдалось усиление тета-ритма в левой гемисфере [37]. Причем развитие клинического и ЭЭГ-эффекта совпадало по времени, развиваясь через 30–60 минут после стимуляции. В другом ТМС-ЭЭГ исследовании оценивалась эффективность различных методик стимуляции по отношению к негативной симптоматике у больных шизофренией [28]. ТМС в режимах 3 и 20 Гц не вызывало существенных клинических эффектов и также не сопровождалось развитием значимых изменений на ЭЭГ. В группе пациентов, получавших стимуляцию в режиме собственного альфа-ритма больного через 2 недели наблюдалось усиление альфа-ритма в лобных отделах в среднем на 34% и ослабление негативной симптоматики.

В другом исследовании, где также мишенью ТМС являлась негативная симптоматика при шизофрении, клинический эффект коррелировал с усилением гамма-ритма ЭЭГ [30]. Эти данные позволили предположить авторам, что антинегативное действие ТМС реализуется непосредственно через усиление гамма-ритма.

Крайне интересной задачей является возможность персонализированного подбора режима ТМС с целью «улучшения» ЭЭГ-показателей пациента с одновременным опосредованным достижением клинических эффектов. В частности, предполагается, что стимуляция в режиме альфа-ритма либо с небольшим превышением этого показателя может обеспечить улучшение выполнения когнитивных тестов и сократить период восстановления после умственных нагрузок [32]. Эти эффекты сопровождаются уменьшением десинхронизации альфа ритма на ЭЭГ.

В недавнем исследовании у пациентов с депрессией впервые применялась так называемая персонализированная синхронизирующая ТМС (сТМС) [29]. Использовались 2 методики: с фиксированной частотой, определенной по индивидуальному альфа-ритму и с варьирующей частотой в широком диапазоне альфа-ритма. Интересно, что эффект терапии в обеих группах был примерно одинаков, наблюдаясь примерно у 50% больных, в то время как в группе плацебо его величина составила 19%.

В современных моделях расстройств аффективного спектра в качестве ключевого механизма заболевания рассматривают функциональное разобщение мозговых структур [14, 21, 31, 36]. Поэтому наиболее адекватным инструментом выявления психопатологических изменений при депрессивных расстройствах могут считаться показатели когерентного анализа (КОГ) ЭЭГ, отражающие взаимосвязи между определенными зонами коры в интегративной деятельности мозга. Когерентность электрических сигналов мозга представляет собой количественный показатель синхронности вовлечения различных корковых зон при их взаимодействии. Высокая когерентность означает, что в двух точках регистрации электрических потенциалов имеет место активность, совпадающая по частоте и константная по соотношению фаз. Поскольку электрическая активность мозга тесно связана с его функциональной деятельностью, то КОГ, в определенной мере, указывает на вовлеченность разных зон коры в обеспечение выполнения тех или иных функций мозга, то есть является количественным выражением уровня интегративной деятельности мозговых структур. Для оптимального выполнения определенных функций уровень интеграции корковых областей должен быть адекватным задаче. Но при изменении функциональной активности определенных зон коры он может оказаться сниженным или избыточным, что отражает измененный уровень взаимодействия мозговых структур, часто наблюдаемый при различных психических расстройствах [1, 2, 4, 5, 11, 22, 26, 40]. Величина КОГ варьируется от 0 до 1: чем выше значение КОГ, тем согласованнее активность данной области с другой, выбранной для измерения. Одной из основных особенностей когерентного анализа является независимость показателей

КОГ от амплитуды колебаний сигналов ЭЭГ. Это позволяет выявлять средние значения показателей КОГ для группы испытуемых, в которую входят лица с различными типами ЭЭГ.

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния ТМС на функциональную активность мозга при терапевтически резистентных депрессиях, оцениваемую по динамике когерентных характеристик ЭЭГ.

Материал и методы исследования

Отбор 32 больных для исследования проводился на основании следующих критериев.

1. Соответствие течения заболевания депрессивному эпизоду по МКБ-10 – единственный депрессивный эпизод (F32), униполярная (рекуррентная) депрессия (F33), депрессия при биполярном расстройстве (F31).

2. Выраженность депрессивной симптоматики на уровне более 20 баллов по шкале Гамильтона (17 пунктов).

3. Отсутствие терапевтического эффекта от двух последовательных курсов терапии (не менее 4 нед. каждый) адекватными дозами антидепрессантов, различными по механизму действия.

В период проведения сеансов ТМС больные продолжали получать ранее неэффективную терапию антидепрессантами, однако дозы препаратов не превышали средние терапевтические значения и постепенно снижались на 30–50% от исходного уровня. ТМС проводилась с помощью двухкольцевой катушки типа «бабочки» магнитного стимулятора «Нейро-МС» (Россия). Катушка фиксировалась на кожных покровах префронтальной зоны коры левого полушария. Курс лечения ТМС состоял из 12 ежедневных процедур (за исключением выходных). Процедура включала 20 циклов, каждый длительностью 6 секунд с частотой стимуляции 15 Гц. Интервалы между отдельными циклами составляли 60 секунд. Общая продолжительность сеанса – 20 минут.

ЭЭГ регистрировалась с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) с полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц и постоянной времени 0,3 с. ЭЭГ проводилась до и после курса ТМС. Запись ЭЭГ осуществлялась монополярно от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передневисочных (F7, F8), средневисочных (T3, T4) и задневисочных (T5, T6) корковых зон (схема 10–20%, четные каналы – отведения от корковых зон правого полушария, нечетные – левого). Референтным электродом служили объединенные ушные клипсы. Характеристики и топографическое распределение ритмов ЭЭГ определялось с помощью спектрального анализа ЭЭГ методом

быстрого преобразования Фурье с усреднением не менее 30 эпох по 2 сек с последующим картированием по системе «BRAINSYS» (Россия).

Величина КОГ вычислялась между всеми парами отведений корковых областей в диапазоне 0,5–45 Гц и по каждому ритму ЭЭГ. Также определялась величина средней когерентности (СрКОГ) каждой области со всеми остальными корковыми зонами – показателя активности выбранной зоны в интегративной деятельности мозга. Для сравнения параметров КОГ отдельных групп испытуемых использовали приведенные к нормализованному типу величины КОГ через логарифмические показатели – «нормализованная» $\text{КОГ} = \frac{\text{КОГ}^2}{1 - \text{КОГ}^2}$, где КОГ^2 – квадрат модуля КОГ, с последующим вычислением различий по t-критерию Стьюдента.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев.

Результаты

Согласно современным представлениям, ЭЭГ картина больных при депрессивных расстройствах характеризуется большим полиморфизмом. В изучаемой группе больных до начала проведения терапии ТМС ЭЭГ были преимущественно дизритмичного типа при нивелировании регионарных различий по альфа-индексу. Отмечалась в разной степени выраженности редукция альфа-ритма, на фоне которой более четко обозначалась диффузная медленно-волновая активность.

У пациентов до начала проведения ТМС наиболее высокая функциональная активность (по данным СрКОГ) отмечалась в теменно-центральных корковых зонах (рис. 1). В этих областях СрКОГ колебалась в диапазоне 0,40–0,42. Эти области имеют наиболее

тесные связи с подкорковыми структурами мезодизэнцефального уровня. Вероятно, повышенная активность верхнестеволовых структур определяла наиболее высокий тонус теменно-центральных областей по сравнению с остальными зонами коры. СрКОГ фронтальных зон была немного ниже (0,34–0,35). Самый низкий показатель выявлен в задневисочных отведениях – 0,21–0,24. СрКОГ остальных областей колебалась от 0,31 до 0,26.

Сравнение значений СрКОГ ЭЭГ основной и контрольной группы здоровых испытуемых (рис. 2) показало, что у депрессивных пациентов величина основных параметров ниже во всех отведениях, кроме затылочных областей. Особенно снижена величина СрКОГ в передневисочных зонах и средневисочной зоне левого полушария.

Анализ параметров СрКОГ ЭЭГ больных симметричных областей правого и левого полушария выявил более высокие показатели правой гемисферы, особенно в височных зонах. Функциональная активность фронтальных зон обеспечивалась за счет межполушарных связей этих областей, а также связей с центральными корковыми зонами, то есть за счет коротких связей. Длинные связи фронтальных зон с затылочными (КОГ 0,1–0,08) и задневисочными (КОГ 0,05–0,09) областями слабые. Наиболее высокие значения КОГ коротких связей прослеживались при анализе активности центральных и теменных зон, а также задних отделов коры. Затылочные области, кроме высокой КОГ между собой (0,63), имели наибольшие значения КОГ с ипсилатеральными теменными зонами (0,58 слева и 0,6 справа).

КОГ височных зон Т3 и Т4 показана на рис. 3 и 4. Активность правой височной области выше, но видна общая закономерность – связи с ипсилатеральными зонами значительно больше, чем с зонами

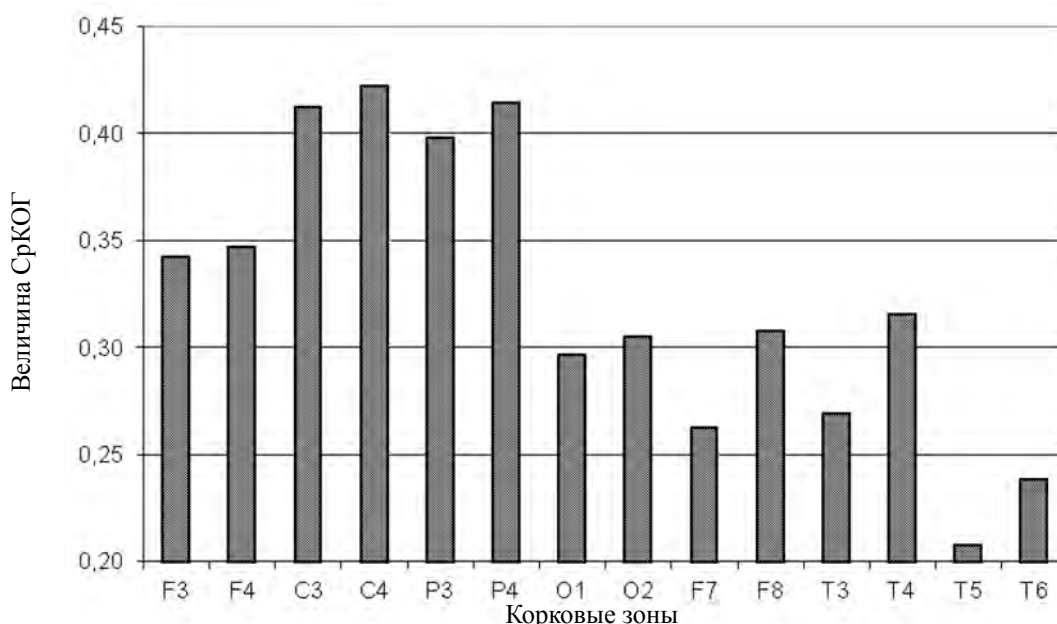


Рис. 1. Значения СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–45 Гц) до ТМС

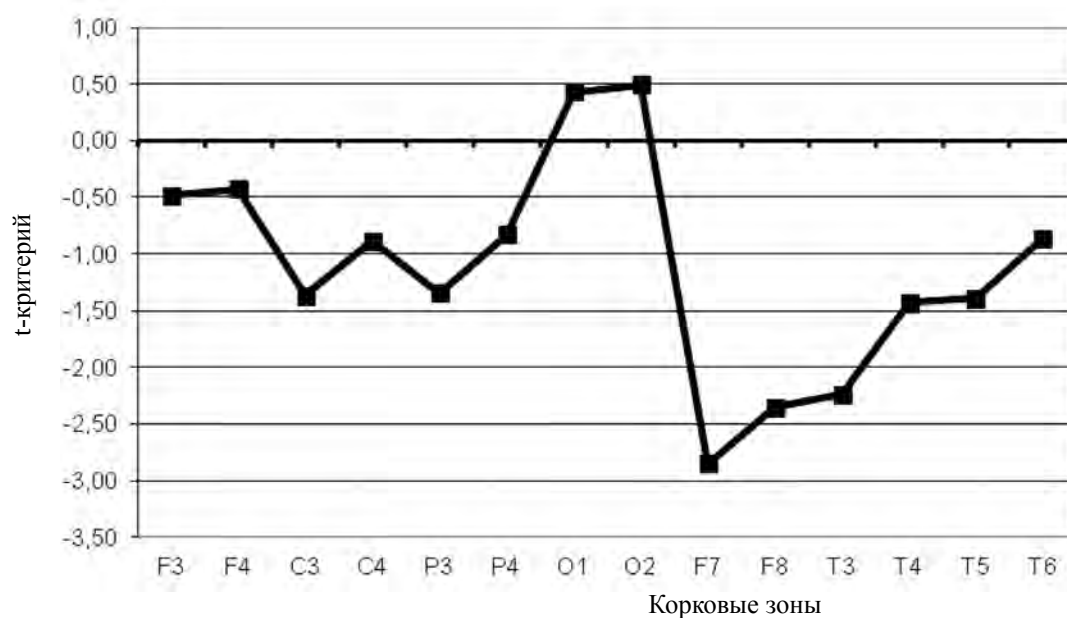


Рис. 2. Отклонения от «нормы» СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) у больных до ТМС ($p < 0,05$ при модуле $t > 1,8$)

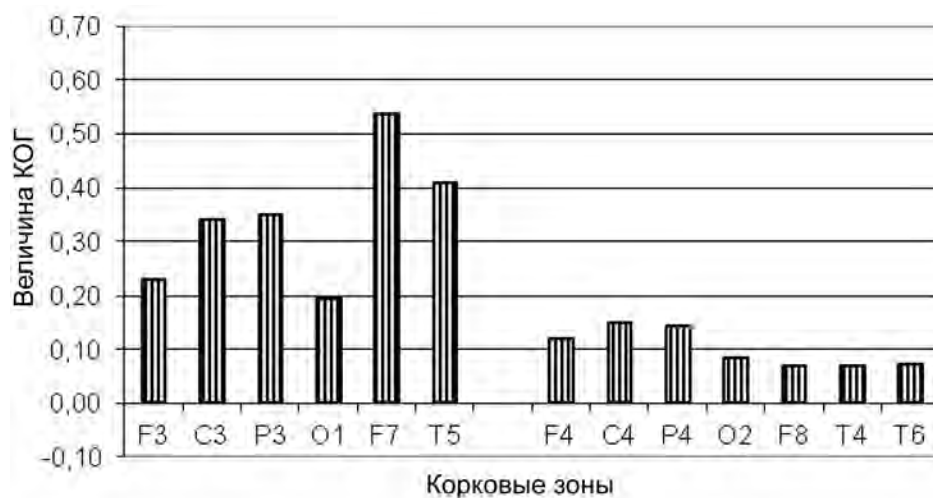


Рис. 3. Величина КОГ правой височной области (Т3) с корковыми зонами ипси- и контрлатерального полушария

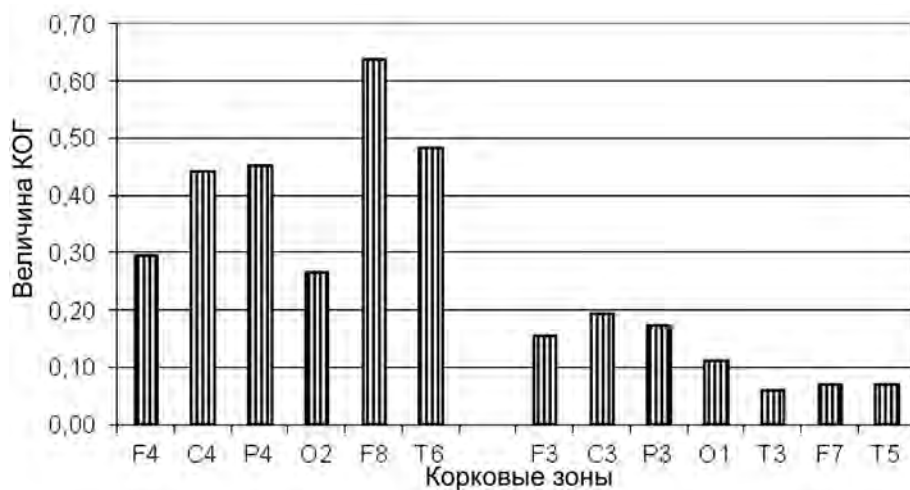


Рис. 4. Величина КОГ правой височной области (Т4) с корковыми зонами ипси- и контрлатерального полушария

контрлатерального полушария. Наиболее высокие значения КОГ Т3 и Т4 с рядом расположенными передне- и задневисочными областями, а также с теменно-центрными зонами.

Для того чтобы ответить на вопрос о роли отдельных ритмов ЭЭГ в обеспечении связей между корковыми зонами у больных провели анализ участия отдельных ритмов ЭЭГ в суммарной СрКОГ в диапазоне 0,5–45 Гц. Результаты этого анализа представлены на рис. 5 и 6.

Ведущей в интегративной деятельности мозговых структур является медленноволновая активность. Диапазон вариальности СрКОГ дельта-ритма от 0,49 до 0,27, тета-ритма – от 0,48 до 0,23, альфа-

ритма – от 0,44 до 0,24. Быстроволновая активность играет второстепенную роль: СрКОГ бета1 полосы колеблется от 0,39 до 0,18, бета2 – от 0,35 до 0,20, гамма – от 0,28 до 0,17.

Сравнение параметров ЭЭГ больных после проведения курса ТМС с теми показателями, которые были зафиксированы до начала терапии, показало диффузное увеличение функциональной активности всех корковых зон, кроме правой затылочной области (рис. 7).

Наибольшее усиление активности отмечено в височных зонах левого полушария (F7, T3, T5). Повышение активности теменно-центральных и фронтальных областей наблюдалось без четко

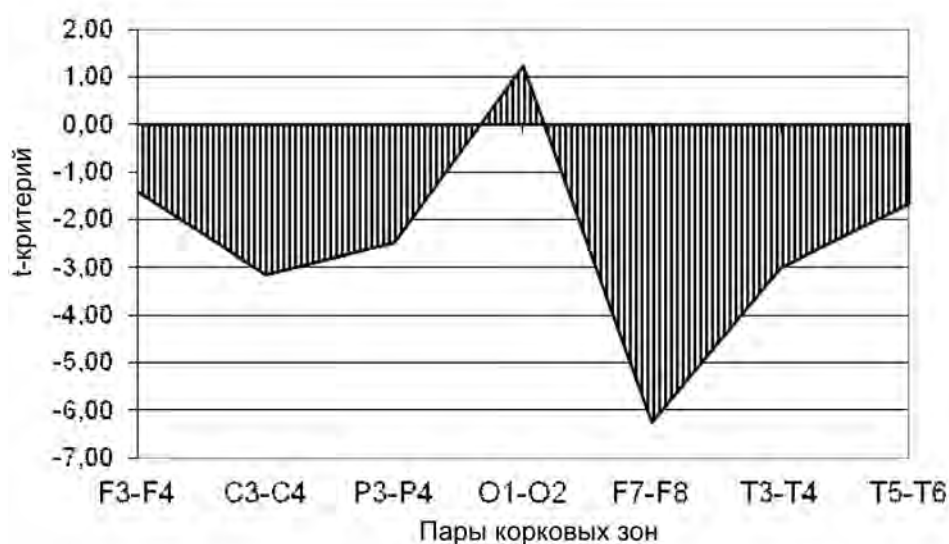


Рис. 5. Отклонения от «нормы» синхронности потенциалов ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) между симметричными корковыми зонами у больных до ТМС ($p < 0,05$ при модуле $t > 1,8$)

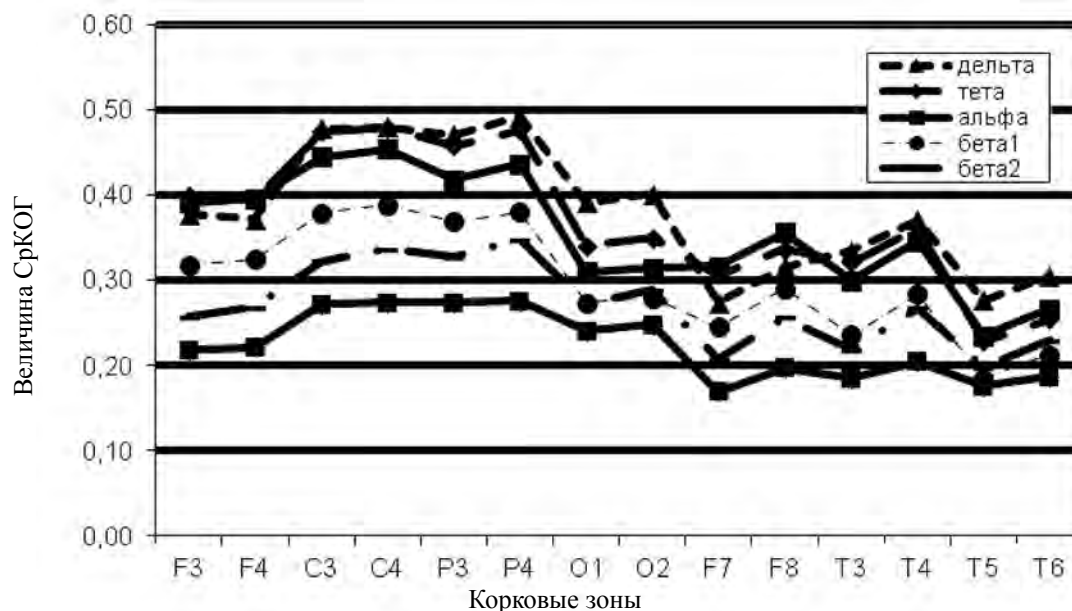


Рис. 6. Величина СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) отдельных ритмов ЭЭГ у больных до ТМС

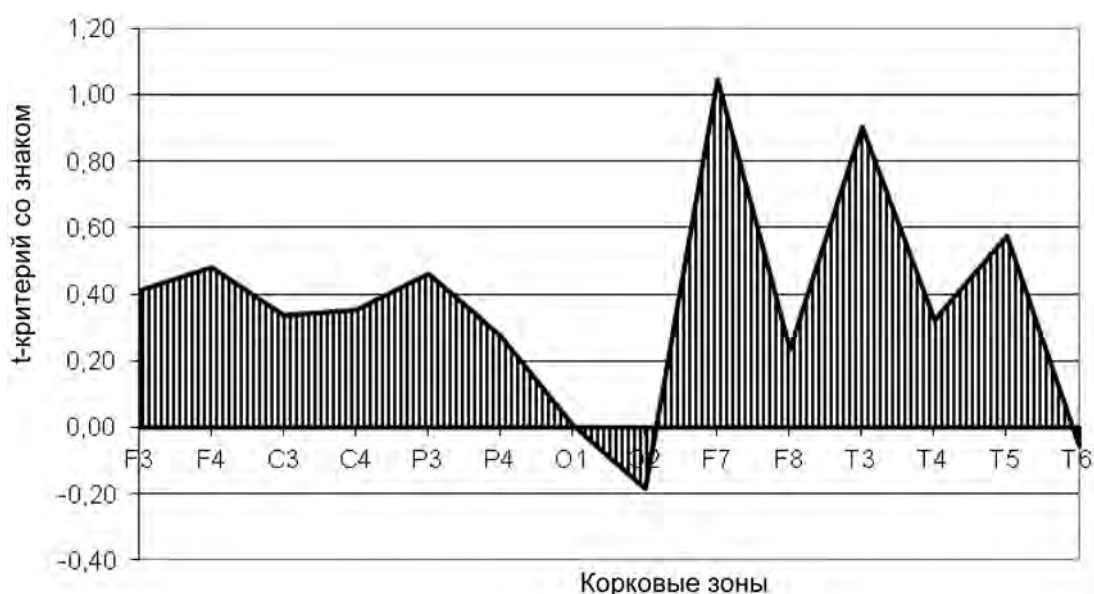


Рис. 7. Динамика величины СрКОГ ЭЭГ (в диапазоне 0,5–0,45 Гц) под влиянием ТМС ($p < 0,05$ при модуле $t > 1,8$)

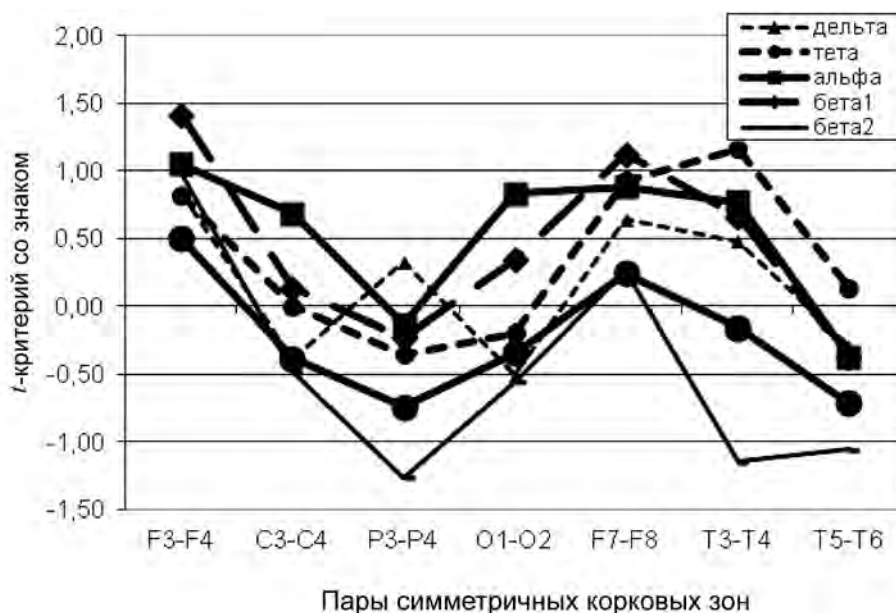


Рис. 8. Динамика величины КОГ отдельных ритмов ЭЭГ в изменении межполушарного взаимодействия между симметричными корковыми зонами после ТМС

обозначенного межполушарного превалирования. Анализ динамики КОГ между парами корковых зон в диапазоне 0,5–45 Гц выявил лидирующие пары в перестройке связей ($p < 0,05$): левый передний висок – левая фронтальная область (F7–F3), левый передний висок – правая фронтальная область (F7–F4), левый передний висок – левая центральная зона (F7–C3), левый передний висок – левая теменная область (F7–P3), средний левый висок – левая теменная область (T3–P3), левая и правая фронтальная зоны (F3–F4). Эти данные свидетельствуют о том, что наиболее усиливаются короткие связи тех областей, которые расположены вблизи зоны расположения стимулирующих электродов.

После ТМС менялась КОГ между симметричными корковыми зонами. Если ранжировать ряд симметричных зон, между которыми усилилась синхронность импульсной активности, последовательность такова – F3–F4, F7–F8, T3–T4, C3–C4. Следовательно, под влиянием ТМС увеличивается межполушарная взаимосвязь симметричных корковых областей преимущественно роstralных отделов коры. На рис. 8 представлена роль отдельных частотных диапазонов ЭЭГ в изменении межполушарных взаимовлияний симметричных корковых зон. Усиление взаимодействия во всех парах симметричных корковых областей отмечается преимущественно за счет альфа-, тета- и бета1- полос. Дельта-, бета2- и гамма-ритмы играют меньшую роль в этой динамике.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что ТМС оказывает влияние на синхронность генерации потенциалов всех корковых зон. По данным СрКОГ, наиболее значительно усиливается функциональная активность височных зон левого полушария, а также теменно-центральных и фронтальных областей обоих полушарий. ТМС вызывает значительное усиление функционального межполушарного взаимодействия симметричных фронтальных, центральных, передне- и средневисочных областей коры. В этом процессе большую роль играет не только основной ритм человека, альфа-ритм, но также низкочастотный тета-диапазон и высокочастотная полоса бета1. Эти данные подтверждают представление о том, что и медленноволновые, и быстроволновые диапазоны ЭЭГ участвуют в дистантном объединении мозговых систем в функци-

ональные динамические системы, а также обеспечивают взаимодействие внутри локальных нейрональных сетей [3, 21, 35]. Полученные результаты отчасти согласуются с данными о доминирующей предиктивной роли альфа-ритма, усиление которого в ЭЭГ-зонах F4 слева ассоциируется с развитием антидепрессивного эффекта [34]. Вместе с тем, непосредственно вклад других частотных ритмов, а также нейрональных симметричных межполушарных взаимодействий в развитие терапевтического эффекта остается неясным. Всё это требует проведения дальнейших исследований ТМС-ЭЭГ, включающих сравнительный анализ респондеров и пациентов, не ответивших на терапию. Эти данные могут предоставить дополнительную информацию о механизмах действия ТМС при депрессиях, а также позволят провести направленный поиск маркеров эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Доброхотова Т.А. Отражение разных уровней регуляции мозговой деятельности человека в спектрально-когерентных параметрах ЭЭГ // Журнал высшей нервной деятельности. 1992. Т.42. Вып. 3. С. 439–449.
2. Гриндель О.М. Автоматический математический анализ ЭЭГ человека при очаговых поражениях головного мозга // Клиническая электроэнцефалография / Под ред. В.С.Русинова. М.: Медицина, 1973. С. 286–319.
3. Данилова Н.Н. Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов // Психология. Журн. ВШЭ. 2006. Т. 3. № 2. С. 62–72.
4. Жаворонкова Л.А., Добронравова И.С. Специфика восстановительных процессов мозга у больных с дисэнцефальным и полушарным поражением (когерентный анализ ЭЭГ) // Журнал высшей нервной деятельности. 1993. Т. 43. Вып. 4. С. 748–756.
5. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. МБН, Москва, 2005. 346 с.
6. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и ЭСТ при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 2. С. 73–80.
7. Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 1. С. 42–47.
8. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике в процессе лечения транскраниальной магнитной стимуляцией // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, №1. С. 5–11.
9. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях у больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2009. №4.
10. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // Психическое здоровье. 2011. №1. С. 39–44.
11. Мельникова Т.С., Капилетти С.Г., Мариненко К.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика вегетативной регуляции при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией больных эндогенными депрессиями // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. № 2. С. 72–75.
12. Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. № 1. С. 90–94.
13. Мельникова Т.С., Лапин И.А. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 3. С. 27–32.
14. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб, 1995. С. 209–410.
15. Пуговкина О.Д., Цукарзи Э.Э., Холмогорова А.Б., Мосолов С.Н. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. № 2. С. 47–52.
16. Свидерская Н.Е. Синхронная электрическая активность мозга и психические процессы. М.: Наука, 1987.
17. Цукарзи Э.Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 1. С. 93–99.
18. Andreasen N.C. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phre" as schizencephaly // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56. P. 781–787.
19. Berlim M.T, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S., Daskalakis Z. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // J. Psychol. Med. 2014. Vol. 44, N 2. P. 225–239.
20. Braff D.L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1993. Vol. 19. P. 233–259.
21. Chen A.C., Rappelsberger P. Brain and human pain: topographic EEG amplitude and coherence mapping // Brain Topog. 1994. Vol. 7, N 2. P. 129–140.
22. Dunner D., Aaronson S., Sackeim H., Janicak P. et al. A Multisite, Naturalistic, Observational Study of Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Pharmacoresistant Major Depressive Disorder: Durability of Benefit Over a 1-Year Follow-Up Period // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75, N 12. P. 1394–1401.
23. Dunkin J.J., Leuchter A.F., Newton T.F. et al. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? // Biol. Psychiatry. 1994. Vol. 35, N 11. P. 870–879.
24. Farzan F., Barr M., Fitzgerald P. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia // Ann. NY Acad. Sci. 2012. P. 25–35.
25. Ford M.R., Goethe J.W., Dekker D.K. EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects // Biol. Psychiatry. 1986. Vol. 21. P. 1175–1188.
26. Graf T., Engeler J., Acherman P., et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // Psychiatry Res. 2001. Vol. 107. P. 1–9.
27. Jin Y., Rotkin S., Kemp A., et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency TMS on the negative symptoms of schizophrenia // Schizophr. Bull. 2006. Vol. 32. P. 556–561.
28. Jin Y., Phillips B. A pilot study of the use of EEG-based synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for treatment of Major Depression. BMC Psychiatry. 2014; 14: 13. Published online Jan 18, 2014. doi: 10.1186/1471-244X-14-13
29. Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders // Clin. Neurophysiology. 2005. Vol. 116. P. 2719–2733.

30. Inui K., Motomura E., Okushima R., Kaige H., Inoue K., Nomura J. Electroencephalographic findings in patients with DSM-IV mood disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. P. 69–75.
31. Klimesh W., Sauseng P., Gerlow P. Enhancing cognitive performance with rTMS at human individual alpha frequency // *Eur. J. Neurosci*. 2003. Vol. 17. P. 1129–1133.
32. Martinot P.M.L., Galinowski A., Ringuenet D., Olié J.P. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2010. Vol.13, N 1. P. 45–59.
33. Noda Y., Nakamura M., Saeki T., Inoue M., Iwanari H., Kasai K. Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression // *J. Neurosci Res*. 2013. Vol. 77, N 1–2. P. 70–77.
34. Petsche H., Rappelsberger P. Is there any message hidden in the human EEG? *Induced Rhythms in the Brain* / E.Basar, T.H.Bullock (Eds.). Boston: Birkhauser, 1992. P. 103–116.
35. Sauseng P., Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2008. Vol. 32. P.1001–1013.
36. Schutter D., vanHonk J., d'Alfonso A., et al. Effect of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood // *Neuroreport*. 2001. Vol. 12. P. 445–447.
37. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella J. et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients // *Bio. Psychiatr*. 2000. Vol. 48, N 12. P. 1133–1141.
38. Szuba M.P., O'Reardon J.P., Evans D.L. Physiological effects of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in major depression // *Depression & Anxiety*. 2000. Vol. 12, N 3. P. 170–177.
39. Von Stain A., Sarntein J. Different frequencies for different scale of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization // *Int. J. Psychophysiol*. 2000. Vol. 38, N 3. P. 301–314.
40. Wang G., Takigawa M. Directed coherence as a measure of interhemispheric correlation of EEG // *Int. J. Psychophysiol*. 1992. Vol. 13, N 2. P. 119–128.
41. Widge A., Avery D., Zarkowski P. Baseline and Treatment-Emergent EEG Biomarkers of Antidepressant Medication Response Do Not Predict Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimul*. 2013; 6(6): 10.1016/j.brs.2013.05.001. Published online May 28, 2013. doi: 10.1016/j.brs.2013.05.001

ДИНАМИКА КОГЕРЕНТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ ПРИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

Т.С. Мельникова, Э.Э. Цукарзи, А.В. Ковалев, С.Н. Мосолов

Настоящее исследование посвящено изучению динамики когерентных характеристик ЭЭГ при проведении цТМС при терапевтически резистентных депрессиях. В исследование было включено 32 пациента с депрессией с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство. ТМС, а также записи ЭЭГ проводились на фоне ранее неэффективной тимоаналептической терапии, дозы которой были снижены. ТМС осуществлялась на проекцию левой префронтальной коры. Курс лечения состоял из 15 процедур 100% пороговой интенсивностью. За время одной процедуры больной получал 20 циклов стимулов частотой 15 Гц с длительностью 6 секунд и интервалами в 60 секунд между отдельными циклами. ЭЭГ регистрировали на аппарате «НЕЙРО-КМ» (Россия) с полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц и постоянной времени 0,3 с до и после окончания курса ТМС. Определялись величины КОГ и средней когерентности (СрКОГ) каждой области со всеми остальными корковыми зонами. Проведенное исследование показало, что ТМС оказывает влияние на

синхронность генерации потенциалов всех корковых зон. По данным СрКОГ, наиболее значительно усиливается функциональная активность височных зон левого полушария, а также теменно-центральных и фронтальных областей обоих полушарий. ТМС вызывает значительное усиление функционального межполушарного взаимодействия симметричных фронтальных, центральных, передне- и средневисочных областей коры. В этом процессе большую роль играет не только основной ритм человека, альфа-ритм, но также низкочастотный тета-диапазон и высокочастотная полоса бета1. Эти данные подтверждают представление о том, что и медленноволновые, и быстроволновые диапазоны ЭЭГ участвуют в дистантном объединении мозговых систем в функциональные динамические системы, а также обеспечивают взаимодействие внутри локальных нейронных сетей.

Ключевые слова: терапевтически резистентные депрессии, транскраниальная магнитная стимуляция, электроэнцефалография, когерентный анализ, нейронные сети.

DYNAMICS OF EEG COHERENCE CHARACTERISTICS IN TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF PATIENTS WITH THERAPY RESISTANT DEPRESSION

T.S. Melnikova, E.E. Tsukarzi, A.V. Kovalyov, S.N. Mosolov

The aim of this investigation is to explore the dynamics of EEG coherence characteristics in transcranial magnetic stimulation (TMS) of patients with therapy resistant depression. Material: 32 patients diagnosed as having recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder. The TMS as well as EEG-recordings were performed in the situation of unsuccessful thymo-analeptic medication and decreasing dose of this medication. The TMS was applied to the left prefrontal cortex area. The course of treatment consisted of 15 sessions with 100% intensity. During one session, the patient received 20 series of stimuli, with frequency 15 Hz and duration 6 sec., and intervals 60 seconds between the series. The EEG was registered by means of a Russian device НЕЙРО-КМ, with bandwidth 0,5 to 45 Hz and the time constant 0,3 before and after the course of TMS treatment. The authors determined the coherence and average coherence values for every area in relation to all other cortical areas. The investigation shows

that TMS affects the synchronic generation of potentials in all cortical areas. According to average coherence values, significantly increased functional activity is found in left temporal cortex, as well as in parietal-central and frontal areas of both hemispheres. TMS significantly enhances functional hemispheric interaction between symmetrical frontal, central, fronto- and middle-temporal areas.

The authors associate it - besides alpha-rhythm - also with low frequency theta range and high frequency beta-1. These findings support the idea that both slow and rapid EEG ranges are involved in distant connection of the brain systems into functional dynamic systems, and they also contribute to interaction within local neural nets.

Key words: therapy resistant depression, transcranial magnetic stimulation, EEG, coherence analysis, neural nets

Мельникова Татьяна Сергеевна – доктор биологических наук, руководитель отдела нейрофизиологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: TMEL777@rambler.ru

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

Ковалев Алексей Владимирович – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России

Мосолов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России

ОПЫТ РАБОТЫ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КАБИНЕТА МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

И.Н. Агамамедова, Т.Е. Никитина, А.Е. Бобров

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

Расширение сферы охраны психического здоровья, дестигматизация и приближение помощи к населению – ключевое направление модернизации психиатрических служб [3]. Одним из важнейших условий этого является распространение психотерапевтических и психосоциальных подходов в общей медицине. При том, что потребность в психолого-психиатрической помощи испытывает от 30 до 60% соматических больных, лишь 2–4% из них попадает в поле зрения психиатра [4, 9, 10]. Отсутствие условий для адекватной интеграции общей медицины и психиатрии негативно сказывается на экономике здравоохранения, приводит к снижению комплаентности больных, ухудшает качество их жизни и существенно повышает неудовлетворенность населения медицинской помощью [5, 7]. Особенно остро это чувствуется в сфере восстановительной медицины.

Цель работы – обобщить опыт многолетней лечебной и консультативной психотерапевтической работы в условиях соматического реабилитационного стационара, определить структуру имеющихся у пациентов стационара психических расстройств, оценить возможности оказания им психотерапевтической помощи, а также определить основные показания к ней.

Материал и методы

Работа проводилась на базе Московского центра реабилитации больных с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата и нервной системы (в настоящее время филиал №3 МНПЦ МРВСМ) на протяжении 2008–2012 гг. Центр представляет собой многопрофильный стационар, в структуру которого входят различные клинические и вспомогательные подразделения, общей мощностью 540 коек. В качестве функционального межклинического подразделения на протяжении ряда лет в нем действовал психотерапевтический кабинет, задачей которого являлось оказание консультативно-диагностической и лечебной помощи госпитализированным больным. Штатная структура кабинета включала одну долж-

ность врача-психотерапевта (специалист работал на 0,5 ставки) и одну должность медицинского психолога. Собственных коек в подразделении не имелось.

Кабинет работал по принципам медико-психологического сопровождения, причем помимо собственно консультативной работы психотерапевт осуществлял образовательные и координирующие функции.

За период наблюдения было проконсультировано 1 772 пациента в возрасте от 30 до 68 лет, в среднем – $48,8 \pm 15,7$ лет. При этом 758 больных прошли курс психотерапии. Общее число консультаций за пять лет составило 2 980. Из обследованных пациентов 1 799 – женщины, 1 181 – мужчины.

Методы исследования

Диагностика психических расстройств осуществлялась по критериям МКБ-10. Дополнительно использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS [11], а также Шкала общего клинического впечатления – CGI-I [8].

HADS предлагалась пациентам два раза: при первичном обращении и после завершения курса лечения в кабинете.

Статистическая обработка материала производилась с использованием методов описательной непараметрической статистики (оценка различия частот по критерию χ^2 , сравнение нескольких независимых групп с помощью критерия Крускала-Уоллиса, сравнение связанных пар по методу Вилкоксона). Статистическая достоверность устанавливалась на уровне $p=0,05$.

Результаты

Врачи различных отделений больницы направляли пациентов на консультацию к психотерапевту с неодинаковой частотой. Поводом для направления к психотерапевту являлось наличие признаков тревоги и депрессии, нарушений сна, аномалий поведения, а также несоответствие жалоб имеющейся органической патологии и отсутствие положительной динамики при терапии соматического заболевания.

Как следует из табл. 1, наибольшее количество больных направлялось врачами неврологических отделений – 891 (50,3%). Это были преимущественно пациенты с последствиями цереброваскулярных болезней и поражением отдельных нервов, нервных корешков и сплетений. Травматологи направляли пациентов к психотерапевту реже всего – в 0,7%. Ряд больных (47 чел. – 2,6%) были направлены к психотерапевту врачами по их собственной просьбе.

В табл. 1 указана также доля пациентов, не ограничившихся одной консультацией, а прошедших курс психотерапии. Отбор на психотерапию осуществлялся по нескольким критериям, из которых главными являлись согласие пациента, а также своевременность его направления. Последнее обстоятельство обусловлено ограниченным временем пребывания больных в стационаре, необходимым для завершения курса психотерапии. Как следует из таблицы, психотерапия чаще всего проводилась пациентам неврологического профиля, а также больным, самостоятельно обратившимся за помощью.

Структура психических расстройств у больных, направляемых из отделений больницы на консультацию к психотерапевту, за период наблюдения менялась мало. Как следует из табл. 2, наиболее часто встречались органические психические расстройства – 37,2%, аффективные расстройства – 28,5%, а также невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства – 29,5%. У ряда больных – 1,7%, имелись только психологические проблемы, не достигающие уровня психических расстройств.

У пациентов с органическими психическими расстройствами чаще всего диагностировалось органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство – 198 (30,0%), непсихотическое депрессивное расстройство органической природы – 149 (22,6%), легкое когнитивное расстройство – 145 (21,9%) и органическое тревожное расстройство – 93 (14,1%). У больных с расстройствами настроения – депрессивный эпизод легкой степени тяжести был диагностирован в 171 случае (33,8%), средней степени тяжести в 147 (29,1%), дистимия в

Таблица 1

Распределение пациентов, направленных на консультацию в психотерапевтический кабинет за весь период наблюдения

Профиль отделения	Количество больных				
	Всего пролеченных в отделениях больницы пациентов	Направлено пациентов на консультацию к психотерапевту		Количество больных, которым была проведена психотерапия	
		Абс.	% от общего числа пролеченных больных	Абс.	% от кол-ва больных, направленных на консультацию
Ортопедический	7395	172	2,3	38	22,1
Травматологический	3506	12	0,3	1	8,3
Ревматологический	2450	330	13,5	23	7,0
Неврологический	8900	891	10,0	650	73,0
Терапевтический	2602	320	12,3	21	6,6
Самостоятельное обращение		47		25	53,2
Всего	24853	1772	7,1	758	42,7

Таблица 2

Распределение больных по ведущим диагнозам МКБ-10

Диагнозы по МКБ-10	Количество направленных больных по годам						
	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	За весь период	
						Абс.	в %
Органические психические расстройства (F00–F09)	137	131	125	131	136	660	37,2
Расстройства настроения (F30–F39)	108	99	85	101	112	505	28,5
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40–F48)	104	87	98	113	121	523	29,5
Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте (F60–F69)	17	13	11	5	7	53	3,0
Психически здоровые люди с психологическими проблемами	6	4	5	7	9	31	1,7
Всего	372	334	324	357	385	1 772	100,0

97 (19,2%). В группе невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств наиболее часто встречались соматоформные расстройства – в 250 случаях (47,8%) и паническое расстройство – в 87 (16,6%).

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составляла около 4 недель. Их ведение психотерапевтом разделялось на два этапа. Первый из них занимал 2 недели. Важнейшими психотерапевтическими задачами на данном этапе являлись – формирование надлежащего терапевтического альянса с пациентом, а также определение соотношения между психофармакологической и соматотропной терапией. С учетом этого назначение и коррекция лекарственного лечения производились совместно с врачами отделений. При подборе психофармакологических препаратов учитывалось их противоболевое действие, а также способность купировать аффективно насыщенную психопатологическую симптоматику. Немаловажное значение имел также спектр побочных эффектов.

Из психофармакологических средств использовались транквилизаторы (феназепам 0,5–1 мг/сут, гидроксизин 50–100 мг/сут, тофизопам 100–150 мг/сут), антидепрессанты (пароксетин 20–40 мг/сут, сертралин 50–100 мг/сут, венлафаксин 75–150 мг/сут, флувоксамин 100–150 мг/сут), небольшие дозы нейролептиков (тиоридазин 10–30 мг/сут, сульпирид 50–150 мг/сут), а также нейрометаболические церебропротекторы, ангиопротекторы, вегетотропные препараты, адаптогены и нормотимики.

Наряду с психофармакологическим лечением, осуществлялась также психообразовательная реабилитационная работа. Она проводилась совместно с психологом ежедневно в групповом формате.

На втором этапе производилась коррекция психофармакологического лечения, и при отсутствии острой соматической патологии основной акцент в ведении больных смещался в сторону психотерапии. В качестве ведущего метода применялась когнитивно-поведенческая психотерапия, направленная на изменение присущего больным восприятия болей и других телесных ощущений. Наряду с этим, мишенями психотерапевтической работы являлись тревожно-депрессивная и психовегетативная симптоматика, алекситимия, конверсионные и диссоциативные расстройства, нозофобические нарушения, ипохондрическая концептуализация и дисморфоманические проявления.

С пациентами проводились тренинги, направленные на обучение распознавать и дифференцировать эмоции и сопряженные с ними когнитивные процессы. Важное место при этом уделялось развитию способности больных адекватно идентифицировать и преодолевать стереотипные ошибки суждения, дезадаптивные автоматизированные когниции, правила и глубинные убеждения. Проработка жизненного и семейного контекста

проблем осуществлялась в ходе 4–5 индивидуальных завершающих сессий. При этом предпринимались попытки помочь пациенту сделать выбор в пользу конструктивных путей совладания с соматическим заболеванием и обусловленными им ограничениями.

Опыт работы показал, что общая эффективность психотерапевтической работы в условиях реабилитационного соматического стационара определялась двумя ключевыми показателями: изменением отношения больного к имеющемуся соматическому заболеванию и редукцией сопутствующей психопатологической симптоматики. Указанные параметры тесно связаны с характером психологических жалоб и проблем, по поводу которых больные направляются к психиатру.

С учетом сказанного в целях определения дифференцированного прогноза результатов психотерапии в условиях многопрофильного стационара была прицельно проанализирована группа из 58 пациентов, отобранных случайным методом. Из них 38 – женщины, 20 – мужчины, средний возраст пациентов – $46,9 \pm 14,5$ лет.

Возникновение или обострение психических нарушений у этих больных было сопряжено с различной психологической проблематикой, что находило отражение в характере предъявляемых жалоб. Это позволило выделить три подгруппы пациентов. В первую подгруппу вошли пациенты, у которых ведущие психологические жалобы отражали боль и нарушение подвижности (18 чел.). Чаще всего это были пациенты ортопедического профиля. Во второй подгруппе определяющее значение имели жалобы на общее соматическое состояние, которые были обусловлены психовегетативной симптоматикой (24 чел.). Эти больные чаще всего имели неврологические расстройства. В третьей подгруппе у пациентов преобладали жалобы и проблемные ситуации, обусловленные фактом хронического заболевания, а также его психосоциальными последствиями (16 чел.). Чаще всего эти больные страдали ревматологическими заболеваниями.

Анализ результатов лечения по шкале CGI показал, что в целом выраженное улучшение было достигнуто у 25 больных (43,1%), умеренное улучшение – у 15 (25,9%), положительных изменений не наступило у 16 (27,6%), а ухудшение отмечалось у 2 пациентов (3,4%). Говоря другими словами, эффект терапии отмечался более чем у 2/3 больных.

При разделении пациентов в зависимости от преобладающей психологической проблематики обнаруживается неравномерность терапевтических сдвигов, регистрируемых в разных подгруппах (рис. 1).

Как следует из этой диаграммы, наиболее выраженное улучшение отмечалось у пациентов, обеспокоенных психовегетативными нарушениями (79,2% больных этой подгруппы дали выраженное и умеренное улучшение). Несколько хуже поддавались терапии состояния, связанные с болью и нару-

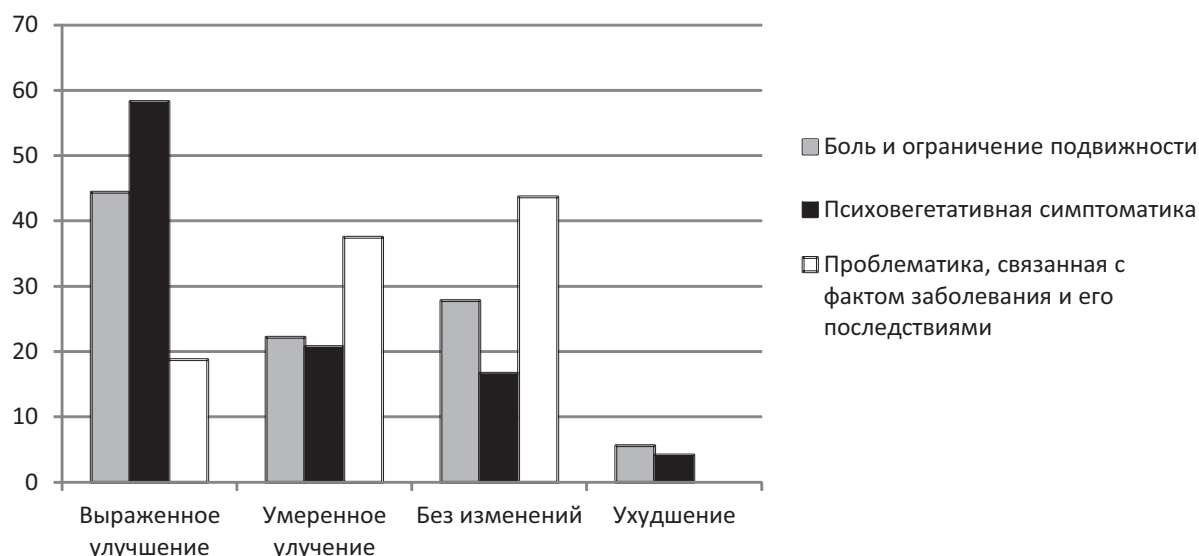


Рис. 1. Результаты терапии по шкале CGI в подгруппах больных с различным характером психологических проблем

шениями подвижности (66,7% больных дали выраженное и умеренное улучшение). Наихудшие результаты показали пациенты, декомпенсация психического состояния у которых была сопряжена с фактом заболевания и его психосоциальными последствиями (лишь 43,8% этих больных дали выраженное и умеренное улучшение). При этом анализ свидетельствует о наличии достоверных статистических различий между указанными подгруппами лишь по частоте выраженного улучшения ($p=0,049$). По частоте других результатов терапии – умеренного улучшения, отсутствия улучшения и ухудшения состояния – различия между группами прослежива-

лись, но не достигали уровня статистической достоверности.

Изучение динамики состояния больных с помощью шкалы HADS также свидетельствует об улучшении психического состояния больных (табл. 3).

Как следует из табл. 3, и по подшкале депрессии, и по подшкале тревоги наблюдалось высоко достоверное снижение среднего балла.

На рис. 2 представлены результаты дифференцированного изучения изменений показателей депрессии и тревоги по HADS в отдельных подгруппах пациентов. При этом можно заметить, что между выделенными подгруппами больных исходно имелись

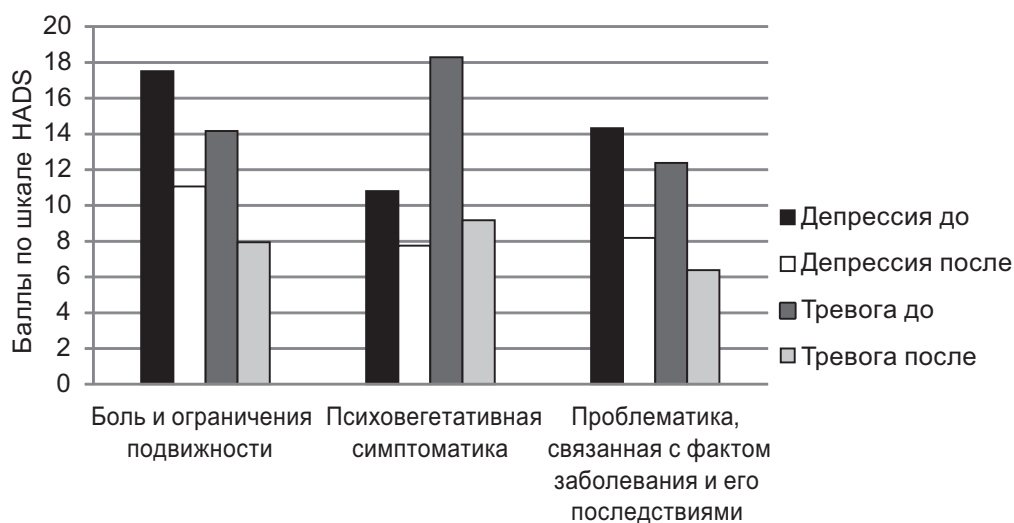


Рис. 2. Средние баллы по подшкалам депрессии и тревоги HADS у больных разных подгрупп до и после лечения

Таблица 3

Изменение средних (медиан) показателей по подшкалам HADS в процессе психотерапии

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность различий (тест сопряженных пар Вилкоксона) p
Сумма баллов по шкале депрессии HADS	13,8 (14,0)	8,9 (8,0)	0,0000
Сумма баллов по шкале тревоги HADS	15,4 (15,0)	8,0 (7,0)	0,0000

существенные различия, как по уровню депрессии ($p=0,0000$), так и по уровню тревоги ($p=0,0000$).

В результате лечения уровень и депрессии, и тревоги достоверно понизился в каждой из подгрупп. Однако нормализация состояния происходила в разных подгруппах неодинаково. В частности, снижение депрессии в первой, второй и третьей подгруппах произошло в среднем соответственно на 36,8%, 28,2% и 42,8%, статистические различия достоверны ($p=0,005$). Тревога также снижалась в выделенных подгруппах неодинаково – на 43,9%, 49,9% и 48,5% ($p=0,021$). В итоге различия между подгруппами после проведенной терапии продолжали сохраняться (для депрессии $p=0,0001$, для тревоги $p=0,0009$).

Обсуждение

Главное заключение по результатам многолетней работы психотерапевтического кабинета в реабилитационном соматическом стационаре состоит в том, что большое количество госпитализированных пациентов нуждается в оказании психотерапевтической помощи. В среднем более 7% больных стационара направлялось к психотерапевту.

Однако этот показатель в несколько раз ниже приводимых в литературе данных о распространенности психических расстройств у больных лечебных учреждений общего профиля. Данное обстоятельство, скорее всего, свидетельствует о недостаточном выявлении психических расстройств, на что также косвенно указывает неравномерность направления больных к психотерапевту из различных подразделений больницы. Сравнительно редкое направление пациентов из травматологического и ортопедического отделений может объясняться недооценкой хирургами и ортопедами значимости психологического фактора в реабилитационном процессе. Однако кроме этого следует учитывать и объективное ограничение подвижности таких больных, и специфику лечебно-восстановительного процесса в указанных отделениях, затрудняющую свободное передвижение пациентов из одного корпуса больницы в другой.

Немаловажное значение имеет структура сопутствующих психических расстройств у соматически больных, а также типология имеющихся у них психологических проблем. В этом отношении результаты проведенного исследования совпадают с данными, полученными в других работах (1,6). В частности, хотя структура психических нарушений несколько различается в зависимости от ведущей соматической патологии, в целом она определяется тремя основными диагностическими категориями – органическими, аффективными и тревожными. Что касается характера психологических проблем и жалоб, предъявляемых больными, то ключевые психотравмирующие переживания у пациентов, обращающихся к психотерапевту в условиях соматического стационара, сопряжены с болью, нарушениями подвижности, психовегетативной симптома-

тикой, а также неблагоприятными обстоятельствами, обусловленными фактом заболевания и его психосоциальными последствиями. Среди них – снижение качества жизни, потеря работы, финансовые затруднения, заострение семейных проблем. Все сказанное диктует необходимость организовать работу психотерапевта с учетом не только нозографических особенностей состояния пациентов, но и характера имеющихся у них психосоциальных проблем.

Важнейшим компонентом работы психотерапевта в соматическом стационаре является обеспечение лекарственной и психологической помощи больным. Не вызывает сомнения, что ведение больных в этих условиях должно осуществляться бригадным методом с четким распределением обязанностей между психологами, психотерапевтом и врачами отделений. Психокоррекционная работа должна осуществляться поэтапно и состоять как минимум из двух этапов (этап формирования установок на психотерапию и собственно психотерапевтический этап).

Важнейшим элементом психотерапевтической работы является динамическая оценка состояния пациентов с определением изменений отношения пациента к болезни и редукцией психопатологической симптоматики. Такая оценка позволяет судить о скорости терапевтической динамики, своевременно вносить необходимую коррекцию в терапию, а также объективно оценивать достигнутые результаты. С этой целью могут применяться различные скрининговые и психометрические инструменты. Их использование позволяет также иллюстрировать результаты психотерапевтической работы, которая для многих коллег и администрации лечебного учреждения далеко не всегда очевидна.

Показательными в этом отношении являются результаты количественной оценки состояния больных с помощью шкал GCI и HADS. В частности, шкала HADS показала не только статистически достоверное снижение тревоги и депрессии у больных, которые проходили психотерапию, но и выявила немаловажные различия в динамике состояния у больных разных подгрупп. Так, у больных с психовегетативной симптоматикой отмечается преобладающее уменьшение тревоги, тогда как в группах пациентов с психологическими проблемами, обусловленными фактом заболевания, болью и нарушением подвижности, редукция тревоги и депрессии происходит более сбалансировано.

Выводы

1. Психические расстройства у больных соматического реабилитационного стационара имеют большую распространенность, однако, по всей видимости, многие из них остаются не выявленными. Это в особенности касается стационаров хирургической направленности.

2. Оказание эффективной психотерапевтической помощи в условиях соматического реабилитац-

онного стационара не только целесообразно, но и вполне возможно. Такая помощь должна осуществляться поэтапно и дифференцированно, а также базироваться на бригадных формах взаимодействия специалистов разного профиля.

3. Основными показаниями к психотерапии у соматических пациентов являются психические

органические, аффективные и тревожные расстройства. Эти состояния обычно проявляются жалобами, связанными с болью и ограничениями подвижности, психовегетативными расстройствами, а также психосоциальными затруднениями, обусловленными фактом хронического соматического заболевания и его последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агамедова И.Н., Никитина Т.Е., Бобров А.Е. О практическом опыте работы психотерапевтической амбулатории // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 3. С. 10–17.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика много-стороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения). М.: Фолиум, 1994. 175 с.
3. Гурович И.Я., Краснов В.Н., Шмуклер А.Б. Современное состояние психиатрической помощи: неотложные и долговременные задачи // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 3. С. 5–9.
4. Дробижев М.Ю. Распространенность психических расстройств в общемедицинской сети // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 5. С. 175–180.
5. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Довженко Т.В., Старостина Е.Г. научный отчет о научно-исследовательской работе по теме «Разработка механизмов комплексной диагностики и полипрофессионального ведения больных с неспихотическими психическими расстройствами в условиях первичного звена здравоохранения». Москва, 2010. 87 с.
6. Кузнецова М.В., Бобров А.Е. Опыт организации психотерапевтического кабинета на базе территориальной поликлиники: динамика и структура обращений на протяжении первых полутора лет // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. № 2. С. 15–20.
7. Andrews G. Reducing the Burden of Depression // Can. J. Psychiatry. Vol. 53. P. 420–427.
8. Guy W. (Ed.). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
9. Sartorius N., Ustun T.V., Costa e Silva L. et al. An international study of psychological problems in primary care: preliminary report from the World Health Organization collaborative project on psychological problems in general health care // Arch. Gen. Psychiatry. 1993. Vol. 50. P. 819–824.
10. Smith R.C., Gardiner J.C., Lyles J.S. et al. Exploration of DSM-IV criteria in primary care patients with medically unexplained symptoms // Psychosomatic Med. Vol. 67, N 1. P. 123–129.
11. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

ОПЫТ РАБОТЫ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КАБИНЕТА МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

И.Н. Агамедова, Т.Е. Никитина, А.Е. Бобров

В работе обобщен практический опыт консультативно-диагностической и лечебной работы психотерапевтического кабинета в соматическом реабилитационном стационаре. На протяжении пяти лет обследовано 1 772 больных, направленных к психотерапевту из различных отделений центра, что составило 7,1% от всех пролеченных за это время в стационаре больных.

Структура психических расстройств у больных, направляемых к психотерапевту, определяется тремя группами психических расстройств: органическими (37,2%), аффективными (28,5%), а также невротическими, связанными со стрессом и соматоформными (29,5%). Психологическая проблематика, характеризующая этих пациентов, связана с болью и нарушением подвижности, общим соматическим состоянием, а также стрессовыми ситуациями, обусловленными фактом хронического

заболевания и его психосоциальными последствиями.

В работе описаны принципы фармакотерапии и психотерапии больных соматического стационара, которая должна осуществляться поэтапно и дифференцированно, а также базироваться на бригадных формах взаимодействия специалистов разного профиля. С использованием психометрических шкал CGI и HADS показана эффективность такой работы у больных с различной психологической проблематикой.

Сделан вывод о необходимости расширения диагностики психических расстройств в соматическом стационаре, а также о целесообразности оказания им психотерапевтической помощи.

Ключевые слова: консультативно-диагностическая работа, психотерапевтический кабинет, реабилитация, соматический стационар, принципы психотерапии.

PSYCHOTHERAPEUTIC UNIT IN A GENERAL MEDICAL REHABILITATION CLINIC: PRACTICAL EXPERIENCE

I.N. Agamedova, T.E. Nikitina, A.E. Bobrov

The authors analyze the practical experience of diagnostic-consultative and treatment activities of the psychotherapeutic unit in a general medical rehabilitation hospital. During 5 years, the unit dealt with 1772 patients that had been referred to the psychotherapist by different divisions of the hospital that made 7,1% of all the patients treated there.

Three groups of mental disorders appeared to prevail among the patients referred to the psychotherapist: organic disorders (37,2%), affective ones (28,5%) and also neurotic, stress-related and somatoform ones (29,5%). Among the psychological complaints of the patients were those associated with pain, motor disturbances, general physical condition as well as stress caused by chronic disease and its psychosocial consequences.

The authors describe pharmac- and psychotherapeutic approaches towards treatment of somatic patients, and emphasize that this therapy should be differentiated and stage-related, and also performed on basis of multiprofessional teamwork. The authors demonstrate the efficacy of treatment approaches employed using the CGI and HADS scales in patients with various psychological problems.

In conclusion, the authors stress the importance of diagnosis of mental disorders in a general hospital, and also the necessity and efficacy of psychotherapeutic care for such patients.

Key words: diagnostic-consultative activities, psychotherapeutic unit, rehabilitation, general hospital, psychotherapy principles

Агамедова Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела консультативной и дистанционной психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: agama6@yandex.ru

Никитина Таисия Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела консультативной и дистанционной психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: doctorip@mail.ru.

Бобров Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела консультативной и дистанционной психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: bobrov2004@yandex.ru.

КЛИНИКО-КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ У ДЕТЕЙ В ОСНОВНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ

Ж.В. Альбицкая, Л.Н. Касимова, В.В. Дворянинова

*ГБОУ ВПО Нижегородская Государственная Медицинская Академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Психические расстройства занимают важное место среди причин инвалидности у детей, что приводит к существенному ухудшению качества их жизни с тяжелыми социально-экономическими последствиями для и семьи и государства [5, 11, 21]. Проблема умственной отсталости продолжает занимать одно из основных мест в структуре психической патологии детей и, несмотря на длительную историю ее изучения, привлекает в настоящее время пристальное внимание разных специалистов (врачей общей практики, психиатров, психологов, дефектологов, педагогов) и отражает сохраняющийся интерес к вопросам ее этиопатогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и клинической динамики в связи с высокой степенью инвалидизации и проблемами социальной адаптации указанной категории больных [1, 7–9, 13, 14, 20]. Обращает на себя внимание, прежде всего, факт несвоевременной «отсроченной» возрастной диагностики умственной отсталости на этапе незавершенного онтогенеза, длительное и необоснованное наблюдение детей с диагнозом задержка психического развития, а также объективные трудности дифференциальной диагностики умственной отсталости легкой степени и иных нарушений психического развития до завершения подросткового возраста [3, 6, 15, 17]. Самостоятельной актуальной проблемой в психиатрии является изучение клинической динамики умственной отсталости [2, 4, 12]. В процессе уточнения клиники «врожденного слабоумия», которое изначально рассматривается как стабильное малопрогрессирующее состояние, произошло формирование представлений о его клинико-динамических закономерностях, и в случае своевременной диагностики – возможности умеренной компенсации состояния и более успешной социальной адаптации [3, 6, 10, 17, 18]. Тем не менее, катамнестические исследования возрастной динамики УО легкой степени единичны и касаются преимущественно отдельных аспектов социальной адаптации. Анализ литературных

данных подтвердил, что в настоящее время недостаточно достоверных данных о нарушениях психического развития у детей с различной психической патологией, дифференцированных по годам жизни, что, несомненно, можно отнести и к изучению умственной отсталости [3, 12, 16, 19, 20]. Исходя из вышеизложенного, назрела необходимость определения опорных пунктов и «тревожных» симптомов патологического развития детей с УО легкой степени в основные возрастные периоды и создание алгоритмов для своевременной и адекватной диагностики.

Целью исследования явилось изучение клинико-динамической картины умственной отсталости легкой степени в основные периоды развития ребенка (от рождения до 1 года, в раннем возрасте – с 1 года до 3 лет, дошкольном – с 4 до 7 лет, раннем школьном – с 7 до 10 лет и подростковом – с 11 до 14 лет) и определение «тревожных» симптомов и алгоритмов диагностики, характерных для каждой возрастной группы.

Материалы и методы исследования

В клинко-катамнестическую выборку вошли 327 детей с диагнозом УО легкой степени (F70.x по МКБ-10) в возрасте от рождения до 14 лет, которые были распределены на пять возрастных групп. 121 ребенок находился под личным наблюдением. Анализ проводился на основании изучения историй развития детей, результатов опроса родителей и данных экспериментально-психологического исследования. В исследовании учитывалась патология всех сфер психической деятельности (моторная, речевая, когнитивная, эмоционально-волевая), а также нарушение социальной адаптации и поведения.

Результаты и обсуждение

В возрасте с рождения до 1 года нарушения моторного развития отмечались у 66,7% детей, но отставания по срокам были незначительны (в пределах

1–1,5 мес.) и не всегда замечались родителями. 25,7% детей позднее начинали фиксировать взгляд, держать голову и переворачиваться; в 59,9% отмечалась задержка формирования перцептивных функций: реакции на световые и звуковые раздражители, яркую игрушку; навыки сидения в 48,6% случаев формировались к 9–9,5 месяцам; 30% детей не овладели рефлексом ползания, а у 14,4% детей этот рефлекс появился только после стояния у опоры к 11 месяцам. В 37,9% случаев у детей запаздывали сроки становления ходьбы (первые самостоятельные шаги ребенок делал в 13–14 мес.). Развитие предречевого этапа (формирование лепета, гуления, произнесение первых звуков и слогов) в 88,7% случаев не отставало от возрастных сроков, но при этом лепет и гуление были невыразительными и редкими. Эмоционально-волевая сфера у детей данной группы также имела свои особенности. Обращало на себя внимание, что характерный для периода новорожденности «крик-плач», свидетельствующий о физиологических потребностях ребенка, был мало выражен в 64,2%. Дети слабо реагировали плачем на непривычные звуковые и световые раздражители, голод, мокрые пеленки, любой дискомфорт. Нами было отмечено, что в 34,9% дети никак не реагировали в ответ (в норме – реакция «гнева-протеста») на прекращение общения с ними, ограничение свободы движений, отбирание игрушек. «Комплекс оживления» у детей с умственной отсталостью легкой степени имел свои особенности – дети неактивно реагировали на лицо матери, мало улыбались и не сопровождали свои эмоции различными звуками, слабо дифференцировали близких и чужих. В поведении детей данной возрастной группы отмечались сонливость и вялость в течение дня. В возрасте от 1 года до 4 лет у 61,5% детей приобретенные моторные навыки характеризовались их несовершенством, моторной неловкостью, нарушением равновесия, частыми падениями, неуверенностью при стоянии и ходьбе; 20,5% детей, уже овладев самостоятельной ходьбой, продолжали движение, только держась за руку взрослого; у 15,9% детей была отмечена утрата приобретенных моторных навыков на период 1–3 месяца после падений, испуга или соматического заболевания. Уверенная самостоятельная походка с нормальной координацией движений формировалась ближе к 3 годам, но с выраженной моторной неловкостью. Тонкая моторика была недоразвита в 76,7% случаев и проявлялась в неумении детей застегивать пуговицы, завязывать шнурки, правильно держать ложку и ручку, перебирать мелкие детали. Особое место в структуре психического недоразвития детей в данный возрастной период занимали речевые нарушения, которые в большинстве случаев обращали на себя первичное внимание родителей. Первые слова у детей в 82,9% появлялись только к 24±3 месяцам, словарный запас не соответствовал возрастной норме и до 3х лет оставался в пределах 10–15 простых слов

и слогов. Простая фразовая речь, состоящая из двух-трех слов, была выявлена к трем годам только у 10,1% детей данной группы и характеризовалась бедными интонациями, неправильным употреблением родов и согласованием глаголов. Интеллектуальные нарушения в возрасте проявлялись в особенностях игровой деятельности и поведении. Практически у 100% пациентов было отмечено позднее формирование навыков самообслуживания и опрятности (дети самостоятельно не могли держать ложку, пить из чашки, не умели пользоваться горшком). Игры детей представляли собой простое манипулирование предметами, не отличались живостью и интересом к узнаванию нового, понятием и принятием правил игры. 54,6% детей не могли изобразить звуками животное, если им показывали игрушку, 27,5% не понимали разницы между понятиями «мальчик–девочка», часто путая их по отношению к себе. В совместной игре с другими детьми выявлялись безучастность, невыразительная мимика, непонимание похвалы со стороны взрослых и быстрое угасание интереса к происходящему. Свои особенности отмечались и в эмоционально-волевой сфере, которая была несовершенна и недоразвита. Нарушения проявлялись у 72,8% детей капризностью, не соответствующей возрасту, в 48,9% случаев – раздражительностью, повышенной возбудимостью, а у 33,3% пациентов раннего детского возраста отмечались постоянная плаксивость и грустное настроение. В основном, в раннем возрасте в этой группе преобладали элементарные эмоции – чувства удовольствия–неудовольствия. Социальная адаптация в нашем исследовании включала в себя оценку навыков коммуникации, самообслуживания, межличностного общения, эмпатии, умением находиться в микросоциальной среде и сохранением приобретенных навыков, имеющих отношение к практической жизни. Навыки самообслуживания и самоопрятности в 85,9% наблюдений формировались со значительным опозданием, а 64,5% детей не могли обходиться без посторонней помощи. Практически у всех детей данного возраста отмечались трудности в установлении контактов со сверстниками, так как они не понимали их интересов, смысла и правил тех или иных игр. Игровая деятельность, соответствующая возрасту проявлялась лишь у 11,9% детей и отличалась однообразием, неумением принять правила игры и играть в детском коллективе, следствием чего являлось избегание контактов, отстранение или в 26,9% случаев агрессивное поведение и драчливость. Приобретенные практические навыки дети использовали, как правило, не по назначению, не проявляя живости и интереса к обучению и получению новых знаний и умений. В дошкольном возрасте (с 4 до 7 лет) двигательные нарушения проявлялись значимо только в сфере мелкой моторики. Дети неправильно держали столовые приборы, ручку и карандаш, с трудом завязывали различные виды узлов, плели

косички из лент. Особые трудности при рисовании вызывали задания «нарисовать прямую линию», «обвести предмет по пунктиру», «заштриховать рисунок, не выходя за границы». Речевое развитие в данном возрасте характеризовалось поздним формированием развернутой фразовой речи, крайне бедным словарным запасом, примитивностью и аграмматизмами. Практически в 83,8% случаев основной была проблема в медленном накоплении словарного запаса. Нами было отмечено, что в данной группе пассивный словарь значительно преобладал над активным. Известные детям слова они употребляли в самой элементарной связи, относя их к конкретным предметам или действиям; обобщающее значение слов им было недоступно. У 16,2% детей, несмотря на имеющийся достаточный запас слов, была заметно нарушена смысловая сторона речи. Словесные определения, не связанные с конкретной, привычной ситуацией, усваивались с большим трудом и очень медленно. Так же медленно формировался и грамматический строй речи. Речь больных обычно была маловыразительна, односложна, в ней преобладали речевые штампы, короткие, часто непонятные фразы, шаблонность, неправильно расставленные ударения и ненужные паузы. Длительное время сохранялась тенденция к задержке понимания обращенной речи. В построении предложений встречались, в основном, существительные, глаголы и местоимения, преимущественным образом собственные имена, предметы ежедневного обихода и простые просьбы. У 73,9% детей при логопедическом обследовании были выявлены различные специфические нарушения звукопроизношения, пропуск, искажение или замена звуков, опускание окончаний, дислалия. В возрасте 6,5–7 лет 81,6% детей (n=267) по решению медико-психолого-педагогической комиссии было проведено экспериментально-психологическое исследование с целью определения уровня интеллекта, в результате которого было выявлено недостаточность всей когнитивной деятельности. У всех детей данной группы особенно были нарушены способность к анализу, логическому обобщению и абстрактному мышлению, то есть те психические функции, которые составляют основу интеллекта. В подавляющем большинстве (76% от данной выборки) при УО легкой степени дети адекватно воспринимали окружающий мир, но их представления были нечеткими и малодифференцированными. Они не фокусировались на деталях, второстепенных признаках предметов и явлений, с трудом (или с помощью) находили сходство и различие между предметами. Такие пациенты не могли (без наводящих вопросов) по характерным признакам высказать суждение о предмете, явлении, создавшейся ситуации, самостоятельно оценить ситуацию и найти в ней свое место. К 7 годам у 100% детей все более отчетливо выявлялась недостаточность отвлеченного мышления, слабость предположений интеллекта, в частности внимания, памяти,

психической работоспособности. Недостаточность восприятия при УО во многом была обусловлена нарушениями целенаправленного произвольного внимания, которое с трудом привлекалось и фиксировалось, легко рассеивалось; также отмечалась и «непрочность» запоминания. Для дошкольного возраста были характерны отсутствие побуждений к интеллектуальным формам игровой деятельности и повышенный интерес к подвижным, бесцельным и неролевым играм. В эмоционально-волевой сфере отмечались примитивные реакции и недостаточная дифференцированность высших эмоций – проявлений сочувствия, стыда, личностных привязанностей. Элементарные эмоции были относительно сохранены. Преобладали, главным образом, непосредственные переживания, эмоции, вытекающие из конкретной ситуации и деятельности, актуальные только в данный момент. Волевая деятельность характеризовалась слабостью побуждений и инициативы, недостаточной самостоятельностью. Дети не понимали субординации, были навязчивы, «прилипчивы», требовали постоянного к себе внимания. У 43,4% детей отмечалась постоянная и беспричинная смена настроения – веселость сменялась плачем или агрессией. 19,6% детей данной группы постоянно находились в депрессивном состоянии, были грустными, плаксивыми, малообщительными, не получали удовольствия от различных игр и развлекательных мероприятий, на занятиях были вялыми и сонливыми; они были не способны реагировать на чужую радость или горе, чувствовать тонкие оттенки переживаний и не умели сопереживать. Ведущими признаками в этой группе детей были сиюминутные желания, эмоции и влечения, в результате чего их деятельность характеризовалась импульсивностью и немотивированностью поступков. Нарушения социальной адаптации в дошкольном возрасте были менее выражены, чем в раннем возрасте, что проявлялось постепенным совершенствованием навыков самообслуживания и самоопрятности, которые были приобретены 71 ребенком (21,7 %) к 4 годам, 228 детей (69,7%) овладели навыками к 5 годам, и только 28 пациентов (8,6%) научились этому в первый год обучения в школе. В школьном возрасте (с 7 до 11 лет) двигательных нарушений у детей не отмечалось. В речевом развитии обращало на себя внимание трудно коррегируемое нарушение звукопроизношения, дислалия, редкое употребление в речи сложносочиненных и сложноподчиненных предложений, особенно сильно страдала смысловая сторона заданий и способность к пересказу своими словами. В развитии когнитивных функций основное место в клинической картине занимала тотальная недостаточность познавательной деятельности, нарушение внимания, памяти, конкретность мышления, отсутствие интереса к учебной деятельности. Были характерны застреванность, слабость критической оценки поведения, а также окружающей действительности

и в тоже время у детей отмечалась возрастающая способность к самостоятельным действиям и обобщениям, успешному использованию помощи взрослых. Интеллектуальные и личностные особенности, характерные для больных олигофренией, наиболее отчетливо выступали при экспериментально-психологическом исследовании (ЭПИ). По его результатам у обследованных 88,4% детей (n=289) были описаны замедленность и бедность восприятия, однообразие и диспластичность моторных реакций, скованность мимики и жестов, слабость памяти, как в отношении запоминания, так и хранения и воспроизведения информации, недостаточность внимания, дефекты произношения и затруднения в понимании речи, множественные нарушения речевых функций. Отмечались расплывчатость и недифференцированность понятий, низкий уровень отвлечения и обобщения, невозможность выйти за пределы непосредственного опыта, а также незрелость мотивации, слабость борьбы мотивов, недостаточность волевых функций, повышенная внушаемость. Недостаточность гнозиса, праксиса, речи, эмоций, памяти проявлялась значительно меньше, чем мышления, что было особенно типично для УО легкой степени. В восприятии преимущественно нарушалось звено анализа и синтеза воспринимаемого, перцепция целостных образов и схем предметов, при запоминании – смысловые связи, способность к использованию опосредованных приемов запоминания. Умственная отсталость легкой степени в данной возрастной группе характеризовалась сугубо конкретным мышлением, непониманием условного смысла пословиц и поговорок, малым запасом знаний, примитивностью суждений, ограниченным кругом интересов, неспособностью сопоставления каких-либо фактов, установления связей между явлениями, препятствующих приобретению и последующему использованию жизненного опыта и обнаруживали способность лишь к установлению наиболее элементарных причинно-следственных связей. Они с трудом определяли последовательность событий по сериям сюжетных картинок из 4–5 элементов и обнаруживали противоречия в простейших изображенных ситуациях. Эмоционально-волевая сфера характеризовалась незрелостью и примитивностью эмоций и волевых действий. Особенно в этот возрастной период обращало на себя внимание нарушение волевой деятельности. Внешне это выражалось в хаотичном поведении, непроизвольных и нецеленаправленных движениях и поступках. У 50% детей в более младшем возрасте (7–8 лет) это выражалось в подчиняемости чужому влиянию, а к 10–11 годам такие дети не проявляли настойчивости и инициативы в достижении какой-либо цели. Поведение носило импульсивный характер и подчинялось желаниям и эмоциям, которые главенствовали в данный момент. Уже в этой возрастной группе можно было выделить различные

типы эмоционального реагирования, которые были разделены нами на 3 группы (эйфорический, дисфорический и депрессивный). При эйфорическом синдроме (n=219, 67%) отмечалось стойкое повышенное настроение с оттенками беспечности, беззаботности, безразличием к окружающему, иногда с примитивными фантазиями, касающимися ребенка и его узкого круга интересов. Переживания и привязанности этих детей были поверхностны и непрочно; дети не придавали значения своим неудачам, не сопереживали близким, посвящая свою деятельность тому, что приносило им удовольствие, постоянно переключаясь на разные виды деятельности. Дети с дисфорическим синдромом (n=47; 14,4%) постоянно находились в злобно-тоскливом настроении, обижали младших, грубили воспитателям. В 6,3% случаев на высоте эмоционального напряжения у детей отмечался истерический припадок. У 7 пациентов из данной выборки отмечался стойкий синдром уходов и бродяжничества. При депрессивном синдроме (n=59; 18%) в поведении были выражены заторможенность, практически полное отсутствие интересов, стремлений к какой-либо деятельности, предпочтение находиться одним вне окружения других детей или только с преподавателем или воспитателем. Такие дети отличались плаксивостью, вялостью, постоянно требовали к себе особого внимания, не получив которого уединялись, не реагировали на просьбы, различные раздражители, могли демонстративно отказываться от приема пищи. У них полностью отсутствовала мотивация ко всем видам групповой деятельности. По мере взросления у данной возрастной группы улучшалась социальная адаптация. Так, навыки самообслуживания и опрятности были полностью сформированы у всех 327 детей. Постепенно увеличивался запас знаний об окружающем, запас практических навыков и умений. Дети более обоснованно обращались с просьбой к старшим, с удовольствием выполняли домашнюю работу, принимали участие в общих мероприятиях, постепенно приобретали навыки межличностного общения. К 10–11 годам 83,5% детей самостоятельно пользовались общественным транспортом, 62,3% по просьбе родителей ходили в магазины и совершали простые покупки, а 23,5% учеников занимались дополнительно в кружках и секциях (рисование, рукоделие, спортивные увлечения). В возрасте 11–14 лет отклонения в сфере моторного развития практически не отмечались. Речевое развитие в подростковом возрасте благодаря занятиям и обучению практически не выявило значимых отклонений от нормального развития у здоровых детей, но при более глубоком обследовании отмечались редкое употребление сложных оборотов, непонимание подтекста, обеднение речи прилагательными, союзами и предложениями, специальными обобщающими словами и терминами. Сохранялись трудности в формулировании своих мыслей, оценке содержания

прочитанного и пересказе текста. Интеллектуальная сфера оценивалась по результатам ЭПИ. Практически у 90% детей отмечалась истощаемость произвольного внимания, однако 10% пациентов отличались достаточно хорошей работоспособностью и выносливостью к доступным мыслительным и физическим нагрузкам. Восприятие было поверхностным и сочеталось с недоразвитием и ригидностью мышления. Память (кратковременная и долговременная) отличалась замедленным темпом запоминания, непрочною фиксации, неправильным воспроизведением. У 28,1% в нашем исследовании была выявлена отличная механическая память, которая позволила этим детям в будущем продолжить обучение в профессиональных училищах. В мыслительной сфере были заметны инертность, ригидность, низкая переключаемость мышления. Поскольку специфическим признаком УО является нарушение высших форм мышления – понятийного, абстрактно-логического и творческого, такая патология была присуща всем 100% детей данной группы. Отмечались трудности при переносе заученного материала и навыков в другие ситуации и практическую жизнь, выделение главного и второстепенного, затруднены процессы синтеза и анализа. Необходимо отметить, что при ЭПИ было выявлено достаточное практическое мышление, сохранность которого при УО легкой степени позволяла таким детям хорошо адаптироваться к окружающей среде и обыденной жизни. Свои особенности в подростковый период имела и эмоционально-волевая сфера, неразрывно связанная с когнитивной. Эмоциональная сфера отличалась примитивизмом, лабильностью, слабой дифференцировкой. Практически у всех детей данной группы была выражена неконтролируемая аффективность реакций, которая проявлялась эйфорией (67%), дисфорией (14,4%), депрессивным синдромом (18%), а в 22,4% случаев мориоподобным синдромом с дурашливостью, пузрыльным оттенком поведения, двигательной расторможенностью и нелепыми шалостями и капризами. В период пубер-

татного криза у 58 детей (11 девочек и 47 мальчиков) отмечалась расторможенность низших влечений, открытое проявление сексуальных инстинктов и нарастание проблемы контроля над своими побуждениями и желаниями. К 14 годам у детей с УО легкой степени нами был отмечен достаточный уровень социальной адаптации и возможность обходиться без посторонней помощи. Все дети хорошо владели навыками самообслуживания, могли находиться одни в домашних условиях, приготовить себе простую еду, заниматься домашней работой. У 47% детей было выражено стремление защищать, опекать, заботиться о младших. Все дети, представленные в данном исследовании обучались по программе коррекционной школы VIII вида и начиная с 4 класса получали начальные трудовые навыки с целью дальнейшего приобретения профессии. Девочки осваивали кулинарию, шитье, вязание, садоводство, а мальчики – малярное, столярное и обувное дело. Катамнестические данные показали, что 84% выпускников школы оказались трудоустроенными по выбранной профессии, 2,2% учеников продолжили дальнейшее обучение в сельскохозяйственном техникуме, 9,5% жили на попечении семьи и 4,3% встали на асоциальный путь.

Выводы

Таким образом, по результатам клинко-катамнестического исследования группы детей с УО легкой степени можно сделать выводы, что опорными «тревожными» симптомами УО легкой степени и алгоритмами для возрастной диагностики являются нарушения: в возрасте до 1 года – моторного и эмоционального развития; с 1 года до 4 лет – моторного, речевого развития и навыков социальной адаптации; с 4 до 7 лет – речевого, интеллектуального и эмоционального развития и социальной адаптации; с 7 до 11 лет – интеллектуального и эмоционально-волевого развития и поведения; с 11 до 14 лет – интеллектуального и эмоционально-волевого развития и нарушения поведения при удовлетворительной социальной адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выготский Л.С. Основы работы с умственно отсталыми детьми. М., 1983. Т. 5. С. 181–187.
2. Галанин И.В. Динамика олигофрений // Материалы научной конференции с международным участием «Бехтеревские чтения». Киров, 2003.
3. Горюнова, А.В., Маслова, О.И., Кузенкова, Л.М. Начальные проявления психических заболеваний у детей грудного и раннего возраста // Вопросы совр. педиатрии. 2006. № 5. С. 55–56.
4. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2004. Т. 6, № 2.
5. Демчева, Н.К., Пронина, Л.А., Положая, З.Б. Показатели инвалидности детей по психическому заболеванию в РФ в 2002–2012 гг. // Главврач. 2014. № 5. С. 3–10.
6. Долотова, Н.В., Пыхтина, Л.А., Шанина, Т.Г. Профилактика нарушений здоровья у детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы с учетом семейных факторов риска. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2013. № 4. С. 25–27.
7. Исаев Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков. Руководство. СПб.: Речь, 2003. С. 282–315.
8. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 560 с.
9. Коробейников В.А. Нарушения развития у детей и социальная адаптация. М.: «ПЕР СЭ», 2002. 192 с.
10. Макушкин, Е.В., Жеребцова, В.А. Приоритетные направления охраны здоровья ребенка в неврологии и психиатрии (диагностика, терапия, реабилитация и профилактика). Итоги научно-практической конференции // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 4. Т. 18. С. 291–293.
11. Муралев А.А. Анализ первичной и повторной инвалидности при психических заболеваниях // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Москва-Киров, 2003.
12. Потапов В.А. Возрастная динамика интеллектуальных расстройств при ошибочной диагностике олигофрении // Российский психиатрический журнал. 1999. № 6. С. 66–70.
13. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста (избранные главы). М.: Медицина, 1974. 320 с.
14. Шац И.К. Клинико-психологические, социально-педагогические и коррекционные аспекты школьной дезадаптации при психических расстройствах у детей // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. Т. 13. Вып. 2. С. 47–51.

15. Arango, C. Attenuated psychotic symptoms syndrome: how it may affect child and adolescent psychiatry // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. 2011. Vol. 20, N 2. P. 67–70.
16. Barron P., Hassiotis A., Banes J. Offenders with intellectual disability: a prospective comparative study // J. Intellect Disabil. Res. 2004. Vol. 48, N 1. P. 69–76.
17. Bugie C. Child development and early intervention centers // Rev. Neurol. 2013. N 34, Suppl. 1. P. 143–148.
18. Garralda M.E., Raynaud J.P. Brain, mind, and developmental psychopathology in childhood. UK. 2012: International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP). 2012. 317 p.
19. Gronholm P.C., Ford T., Roberts R.E. et al. Mental health service use by young people: the role of caregiver characteristics. PLoS One. 2015. Vol. 10, N 3. 231 p.
20. Kelly B.D. Intellectual disability, mental illness and offending behaviour: forensic cases from early twentieth-century // Ir. J. Med. Sci. 2010. Vol. 179, N 3. P. 409–416.
21. Kinge F., Bjerkedal T. Oligophrenia as a disability diagnosis // Tidsskr Nor Laegeforen. 1994. Vol. 10, N 18. P. 2146–21478.

КЛИНИКО-КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ У ДЕТЕЙ В ОСНОВНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ

Ж.В. Альбицкая, Л.Н. Касимова, В.В. Дворянинова

В статье рассматриваются проявления нарушений психического развития у детей с умственной отсталостью легкой степени в различные возрастные периоды (до года, ранний, дошкольный, школьный и подростковый). На основании катamnестических данных дается оценка развития всех сфер психической деятельности (моторной, речевой, когнитивной, эмоционально-волевой) и навыков социальной адаптации

с целью определения основных опорных «тревожных» симптомов и разработки алгоритмов для своевременной диагностики данной патологии исходя из возраста ребенка.

Ключевые слова: Умственная отсталость, психические нарушения, возрастная динамика, моторное развитие, речевое развитие, когнитивная сфера, эмоционально-волевое развитие, социальная адаптация.

CLINICAL-FOLLOW-UP INVESTIGATION OF CHILD MENTAL RETARDATION IN MAJOR DEVELOPMENTAL PHASES

Zh.V. Albitskaya, L.N. Kasimova, V.V. Dvoryaninova

The authors consider the features of disordered mental development in children with mild mental retardation at different age periods (under 1 year of age, early pre-school, school age and adolescence). On the basis of follow-up they assess the development of all mental spheres (motor, speech, cognitive, emotional / volitional) and social adjustment skills in order to

determine the core 'alarm' symptoms and develop the algorithm for timely diagnosis of these disorders with regard for the child's age.

Key words: mental retardation, mental disturbances, age-related development, motor development, speech development, cognitive functioning, emotional/volitional development, social adjustment.

Альбицкая Жанна Вадимовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академии» Минздрава РФ; e-mail: zhanna051267@gmail.com

Касимова Лала Наримановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академии» Минздрава РФ; e-mail: kasimovaLn@inbox.ru

Дворянинова Вероника Владимировна – аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; e-mail: dvoryaninova.nika@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ АТИПИЧНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ НА «СЛОЖНОСТЬ» СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Б.Е. Потемкин, А.А. Ткаченко

*ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница»,
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

В немногочисленных исследованиях трудозатрат экспертов [1, 2, 10] отмечалась определенная зависимость трудоемкости судебно-психиатрических экспертиз (СПЭ) от категории судебного дела, контингента подэкспертных и состава экспертной комиссии. В частности, трудозатраты экспертов-докладчиков выше при решении вопросов «делкоспособности», экспертизе несовершеннолетних и проведении комплексных исследований. Однако исследование трудоемкости не позволяет выявить факторы, усложняющие принятие диагностического решения. Для определения критериев «сложности» СПЭ принципиальным является отграничение времени, затрачиваемого на выработку собственно диагностического заключения, от времени выполнения «рутинной» работы по обработке предоставляемых эксперту объектов исследования. Поэтому выявление объективных причин усложнения клинической диагностики при проведении СПЭ является важным этапом для определения их «сложности» в целом.

Объективная оценка «сложности» возможна только через анализ времени, которое эксперт затрачивает на проведение экспертизы [7], в связи с чем выявление клинических факторов, усложняющих диагностику, возможно при совместном проведении хронометрического исследования и клинического анализа.

Методика проведения хронометража подразумевает разделение всего процесса производства СПЭ на этапы и выделение «фиксажных точек» (момента начала и окончания трудовой операции) [4]. Хотя стадии экспертного исследования выделялись и назывались по-разному [1, 2, 10], характер экспертной деятельности и решаемых в ходе нее задач позволяет выделить три основных этапа (блока) в работе эксперта: первый – анализ материалов дела и медицинской документации; второй – работа с подэкспертным; третий – оформление и согласование выводов. Выделение данных этапов в целом согласуется с видами экспертных работ, которые закреп-

лены в «Протоколе ведения больных. Судебно-психиатрическая экспертиза» [8].

Возможность разделения времени затрат эксперта на обоснование экспертного решения и выполнение «рутинной» работы на выделенных этапах не одинакова. На первых двух они происходят практически одновременно. Так, эксперт, отбирая клинически значимые данные, в то же время строит диагностические гипотезы, планирует дальнейшее исследование и предварительно сопоставляет полученные описания с диагностическим стандартом. Проводя клиническое интервью и осмотр, эксперт одновременно, с одной стороны, заполняет «информационные лакуны» [9], возникшие при работе с материалами дела, а с другой, соотносит наблюдаемые феномены с диагностическим стандартом. Причем получение новых данных о психическом состоянии подразумевает, что когнитивный анализ информации происходит преимущественно на «автоматическом» (неконтролируемом) уровне (по терминологии P.Devine) [11]. Все это делает практически невозможным определение «фиксажных точек» (момента начала и окончания собственно аналитического процесса), в связи с чем выделение времени на принятие диагностического решения на этих этапах затруднительно. Поэтому результаты хронометража на указанных этапах лишь косвенно могут характеризовать «сложность» СПЭ и не могут служить в качестве однозначных ее показателей.

Совершенно другая ситуация возникает на этапе «обоснования и согласования выводов», когда получение новой информации о подэкспертном полностью завершено, а аналитический процесс не только продолжается, но и становится «контролируемым». Здесь эксперт осознанно и целенаправленно приступает к обоснованию диагностического решения, в связи с чем могут быть четко зафиксированы моменты начала и окончания работы над обоснованием выводов, то есть возможно выделение «фиксажных точек» аналитического процесса.

Причем увеличение затрат времени на обоснование выводов будет напрямую указывать на «сложность» выработки экспертного решения, поскольку практически не зависит от выполнения иных операций. Следовательно, становится возможным исследовать влияние именно различных клинических особенностей на «сложность» СПЭ.

Трудность клинической диагностики определяется несоответствием наблюдаемой клинической картины диагностическому стандарту, что чаще всего обозначается широким понятием «атипичности» [3]. «Атипизм» клинической картины определяется наличием разных факторов, которые ранее были сгруппированы в категории «недостаточности», «расширения спектра» и «несогласованности» диагностических критериев [7]. На «недостаточность диагностических критериев» будет указывать ситуация, когда выявляемой симптоматики не хватает для однозначной интерпретации и отнесения к той или иной диагностической категории. О «расширении спектра диагностических критериев» можно говорить в случае, когда выявляемые клинические феномены выходят за рамки типичного диагностического набора признаков, и либо диагностируется несколько психических расстройств, либо отмечается наличие дополнительных симптомов и синдромов. О «несогласованности диагностических критериев» можно говорить, когда имеются взаимоисключающие сведения о психическом состоянии подэкспертного или несоответствие имеющихся данных известным клинико-динамическим закономерностям. В этом случае эксперт, проводя анализ, вынужден сопоставлять противоречивые данные и оценивать клиническую надежность источников информации.

Исходя из сказанного, сформулирована **цель** исследования: выявление влияния различных вариантов «атипичности» клинической картины на время обоснования и согласования выводов при проведении СПЭ как показателей сложности судебно-психиатрической диагностики.

Материал и методы

Всего проведено 240 наблюдений на базе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница». В амбулаторном отделении СПЭ по уголовным делам проведено 64 наблюдения (26,7%) за период апрель–май 2013 года; в отделении СПЭ по гражданским делам – 176 наблюдений (73,3%) за периоды январь–февраль и октябрь–декабрь 2013 год.

В анализируемую группу включались случаи завершенных амбулаторных экспертных исследований по уголовным и гражданским делам с проведением хронометража работы эксперта-докладчика. В анализируемую группу не включались случаи, когда экспертное исследование было начато, но не завершено (возвращение дела без исполнения). Показателем «сложности» экспертиз рассматривалось время,

затрачиваемое экспертом-докладчиком на формирование и согласование выводов, то есть на обсуждение выводов с другими членами комиссии; обдумывание аргументации и формулировку выводов; согласование и уточнение окончательных формулировок и оформление ответов на экспертные вопросы.

Проводилось сравнение трех групп экспертных случаев. В первую группу (24) включены случаи, когда наличие психической патологии у подэкспертного исключалось. В данную группу не входили случаи, когда психическое расстройство не диагностировалось в связи с неясностью клинической картины и неустраняемыми в ходе исследования противоречиями в описании психического состояния. Во вторую группу (52) включены случаи диагностики одного психического расстройства с «типичной» клинической картиной и отсутствовали неустраняемые противоречия в описании психического состояния. В данную группу не включались случаи, когда имелась типичная клиническая картина, выходящая за рамки одной нозологической единицы. В третью группу (164) вошли случаи, когда при диагностике психической патологии выявлялась «атипичная» клиническая картина при наличии «недостаточности», «избыточности» или противоречивости диагностических критериев или сочетания указанных факторов.

Так как имеются существенные различия в вопросах, разрешаемых с помощью экспертизы в уголовном и гражданском процессах, то сравнение данных групп проводилось как во всей выборке, так и отдельно для экспертиз в уголовном (89) и гражданском (151) процессах.

Основным методом исследования являлся клинический (психопатологический), включающий анализ объективизированных источников информации (заключения судебно-психиатрической комиссии экспертов). Проводился анализ анамнестических сведений и психического состояния в период экспертного исследования.

Дополнительно применялся метод выборочного индивидуального хронометража. Проводилось изучение затрат рабочего времени эксперта-докладчика на выделенном и повторяющемся этапе экспертного исследования, а именно на «формулирование, согласование и оформление выводов». Хронометраж проводился способом внешнего наблюдения и самонаблюдения. В связи с длительностью выделяемых этапов работы (от получаса до нескольких часов) результаты хронометража фиксировались с точностью до 5 минут.

Определение минимально необходимого числа наблюдений рассчитывалось по формуле $n = 2500 \times [K^2 \times (K_y - 1)^2 / C^2 \times (K_y + 1)^2]$ [4], где n – количество хронометражных замеров; K – коэффициент, соответствующий заданной доверительной вероятности (при вероятности 0,95 $K=2$); K_y – нормативный коэффициент устойчивости хроноряда (для

работы без использования механизированного и автоматизированного труда, при единичном или мелкосерийном производстве K_y норм=3); C – необходимая точность наблюдений (при мелкосерийных и единичных работах $C=10\%$) [5, 6]. При указанных значениях достаточно проведение до 25 замеров.

Коэффициент «фактической устойчивости хроноряда», то есть соотношение максимального и минимального значений измерений всех наблюдений (K_y факт. = $T_{\max}/T_{\min}$) для данной выборки равен 20 (600 мин/30 мин). Такой результат, даже при исключении крайних (экстремальных) показателей [4], не позволяет считать хроноряд устойчивым, что указывает на неоднородность выполняемой экспертом работы на одном и том же ее этапе в разных экспертных ситуациях и подтверждает гипотезу о различной «сложности» выполняемой работы.

Для статистической обработки материала количественные данные о результатах хронометража представлены в виде медианы и межквартильного интервала $M50\%(P25\% \div P75\%)$. Для сравнения полученных данных и оценки достоверности результатов применялся тест Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Для проверки исходной гипотезы о том, что «атипичность» клинической картины определяет повышенную сложность диагностического процесса, проводилось сравнение времени на обоснование и согласование выводов при наличии «типичной» (Группа 2) и «атипичной» (Группа 3) клинической картины. Поскольку «атипизм» определяется наличием разных факторов («недостаточность», «расширение спектра» и «несогласованность» диагностических критериев), а также различными их комбинациями, то в Группе 3 выделялись подгруппы, которые также сравнивались с Группой 2. Кроме того, чтобы выяснить, является ли констатация психического здоровья у подэкспертного фактором, упрощающим (или усложняющим) принятие экспертного решения, проведено сравнение Группы 1 (отсутствие психических расстройств) с Группой 2 («типичная» клиническая картина).

Во всей выборке время на обоснование выводов составляло: в Группе 1 ($n=24$) – 150 (120÷180) мин.; в Группе 2 ($n=52$) – 60 (60÷90) мин.; в Группе 3 ($n=164$) – 150 (110÷180) мин. То есть наличие «атипичной» симптоматики, как и исключение психической патологии, достоверно ($p < 0,001$), в 2,5 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов.

В подгруппе, где имелась только «недостаточность диагностических критериев» ($n=10$), анализируемое время составляло 120 (90÷150) мин. То есть наличие только данного фактора достоверно ($p < 0,001$), в 2 раза увеличивало время на обоснование и согласо-

вание выводов. В подгруппе, где отмечалось только «расширение спектра диагностических критериев» ($n=31$), анализируемое время составляло 90 (60÷90) мин. Это означало, что наличие только данного фактора достоверно ($p < 0,05$), в 1,5 раза увеличивало время на обоснование и согласование выводов. В подгруппе, где отмечалось только наличие «несогласованности» критериев ($n=23$), анализируемое время составляло 150 (120÷180) мин. Следовательно, наличие данного фактора достоверно ($p < 0,001$), в 2,5 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где одновременно наблюдались «недостаточность» и «расширение спектра» диагностических критериев ($n=8$) анализируемое время составляло 135 (120÷180) мин. То есть сочетание данных факторов достоверно ($p < 0,001$), в 2,25 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где одновременно наблюдались «недостаточность» и «несогласованность» диагностических критериев ($n=3$), анализируемое время составляло 180 (150÷180) мин. Это значит, что сочетание данных факторов достоверно ($p < 0,05$), в 3 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где отмечалось сочетание «расширения спектра» и «несогласованности» диагностических критериев ($n=28$), анализируемое время составляло 150 (120÷180) мин. Таким образом, данная комбинация факторов «атипичности» достоверно ($p < 0,001$), в 2,5 раза увеличивала время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где отмечалось сочетание всех вариантов «атипичности» ($n=61$), анализируемое время составляло 180 (180÷360) мин. Из этого следует, что в данном случае достоверно ($p < 0,001$), в 3 раза увеличивалось время на обоснование и согласование выводов.

Влияние различных вариантов «атипичности» на время обоснования выводов во всей выборке представлено в табл. 1.

Отдельно проанализированы выделенные группы (1-ая, 2-ая и 3-я) и подгруппы (из Группы 3) для СПЭ в гражданском процессе. Здесь время на обоснование выводов составляло: в Группе 1 ($n=12$) – 150 (150÷300) мин.; в Группе 2 ($n=43$) – 60 (45÷60) мин.; в Группе 3 ($n=96$) – 150 (90÷300) мин. То есть «атипичность» симптоматики, как и исключение психической патологии достоверно ($p < 0,001$), в 2,5 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов.

В подгруппе, где имелась только «недостаточность диагностических критериев» ($n=6$), анализируемое время составляло 105 (90÷125) мин. То есть наличие только данного фактора достоверно ($p < 0,001$), в 1,75 раза увеличивало время на обоснование и согласование выводов. В подгруппе, где отмечалось только «расширение спектра диагностических критериев» ($n=28$), анализируемое время

Влияние различных вариантов «атипичности» на время обоснования экспертных выводов во всей выборке

Анализируемая группа (подгруппа)	Время на обоснование и согласование выводов (в минутах)	Кратность увеличения трудозатрат в сравнении с Группой 2
Наличие только «расширения спектра» критериев (n=31)	90 (60÷90)	1,5*
Наличие только «недостаточности критериев» (n=10)	120 (90÷150)	2*
Сочетание «недостаточности» и «расширения спектра» критериев (n=8)	135 (120÷180)	2,25*
Отсутствие психической патологии (n=24)	150 (120÷180)	2,5*
Наличие только «несогласованности критериев» (n=23)	150 (120÷180)	2,5*
Сочетание «расширения спектра» и «несогласованности» критериев (n=27)	150 (120÷180)	2,5*
Сочетание «недостаточности» и «несогласованности» критериев (n=4)	180 (150÷180)	3*
Сочетание всех вариантов «атипичности» (n=61)	180 (180÷360)	3*

Примечания: * – достоверные различия.

составляло 90 (60÷90) мин. Следовательно, наличие только данного фактора достоверно ($p<0,05$), в 1,5 раза увеличивало время на обоснование и согласование выводов. В подгруппе, где отмечалось только наличие «несогласованности» критериев (n=23), анализируемое время составляло 180 (120÷300) мин. То есть наличие данного фактора достоверно ($p<0,001$), в 3 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где одновременно наблюдались «недостаточность» и «расширение спектра» диагностических критериев (n=4), анализируемое время составляло 120 (100÷120) мин. Это означало, что сочетание данных факторов достоверно ($p<0,05$), в 2 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где одновременно имелись «недостаточность» и «несогласованность» диагностических критериев (n=3), анализируемое время составляло 225 (150÷225) мин. То есть сочетание данных факторов достоверно ($p<0,05$), в 3,75 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где отмечалось сочетание «расширения спектра» и «несогласован-

ности» диагностических критериев (n=3), анализируемое время составляло 180 (150÷225) мин. Следовательно, данная комбинация факторов «атипичности» достоверно ($p<0,05$), в 3 раза увеличивало время на обоснование и согласование экспертных выводов. В подгруппе, где отмечалось сочетание всех вариантов «атипичности» (n=47), анализируемое время составляло 240 (180÷360) мин. То есть в данном случае достоверно ($p<0,001$), в 4 раза увеличивалось время на обоснование и согласование выводов.

Результаты влияния различных вариантов «атипичности» на время обоснования выводов в СПЭ по гражданским делам представлены в табл. 2.

Особо проведено сравнение выделенных подгрупп СПЭ по гражданским делам между собой. Подгруппа, где имеется только «расширение спектра критериев» (n=28), достоверно ($p<0,05$) отличается от других подгрупп.

Подгруппы, где встречается только «недостаточность» критериев, а также сочетание «недостаточности» и «расширения спектра» критериев достоверно не отличаются между собой ($p\geq 0,05$) и достоверно ($p<0,05$) отличаются от прочих подгрупп. При

Таблица 2

Влияние различных вариантов «атипичности» на время обоснования экспертных выводов для СПЭ по гражданским делам

Анализируемая группа (подгруппа)	Время на обоснование и согласование выводов (в минутах)	Кратность увеличения трудозатрат в сравнении с Группой 2
Наличие только «расширения спектра критериев» (n=28)	90 (60÷90)	1,5*
Наличие только «недостаточности критериев» (n=6)	105 (90÷125)	1,75*
Сочетание «недостаточности» и «расширения спектра» критериев (n=4)	120 (100÷120)	2*
Отсутствие психических расстройств	150 (150÷300)	2,5*
Наличие только «несогласованности критериев» (n=5)	180 (120÷180)	3*
Сочетание «расширения спектра» и «несогласованности» критериев (n=3)	180 (150÷225)	3*
Сочетание «недостаточности» и «несогласованности» критериев (n=3)	225 (150÷225)	3,75*
Сочетание всех вариантов «атипичности» (n=61)	240 (180÷360)	4*

Примечания: * – достоверные различия.

объединении указанных подгрупп (n=10) время на обоснование и согласование выводов составляет 120 (90÷120) мин. То есть в случае, если имеется «недостаточность», но не встречается «несогласованность» критериев, достоверно ($p<0,001$), в 2 раза увеличивается время на обоснование выводов по сравнению с Группой 2, где имеется только типичная симптоматика.

Достоверно ($p\geq 0,05$) не отличаются между собой подгруппа, где встречается только «несогласованность» критериев; подгруппа, где имеется сочетание «несогласованности» и «расширения спектра» критериев; а также Группа 1, где психическая патология была исключена. При этом указанные подгруппы и Группа 1 достоверно ($p<0,05$) отличаются от других подгрупп, где имеется «атипичность» симптоматики. При объединении данных подгрупп (n=20) время на обоснование и согласование выводов составляет 180 (150÷240) мин. То есть в случае, если встречается «недостаточность» критериев, усиленная «расширением спектра» критериев, или встречается только «несогласованность» критериев, либо наличие психической патологии исключается, то время на обоснование выводов достоверно ($p<0,001$) увеличивается в 3 раза (в сравнении с Группой 2).

Подгруппы, где встречается сочетание «несогласованности» и «недостаточности» критериев, либо одновременно присутствуют все варианты «атипичности», достоверно ($p\geq 0,05$) не отличаются между собой и достоверно ($p<0,05$) отличаются от других подгрупп. При объединении данных подгрупп (n=64) время на обоснование и согласование выводов составляет 240 (180÷360) мин. То есть в случае, если одновременно встречается «несогласованность» и «недостаточность» критериев, то время на обоснование выводов достоверно ($p<0,001$) увеличивается в 4 раза (в сравнении с Группой 2).

Отдельно проанализированы выделенные группы (1-ая, 2-ая и 3-я) и подгруппы (в Группе 3) для СПЭ в уголовном процессе. В экспертизе по уголовным делам в Группе 1 (n=12) анализируемое время составляло 120 (95÷170) мин. В Группе 2 (n=9) – 120 (95÷150) мин. В Группе 3 (n=68) – 150 (120÷180) мин. Достоверных различий между группами не установлено ($p\geq 0,05$).

Для СПЭ в уголовном процессе в подгруппе, где имелась только «недостаточность» диагностических

критериев» (n=4), анализируемое время составляло 135 (90÷195) мин. В подгруппе, где отмечалось только «расширение спектра диагностических критериев» (n=3), анализируемое время составляло 90 (90÷90) мин. В подгруппе, где отмечалось только наличие «несогласованности» критериев (n=18), анализируемое время составляло 120 (120÷160) мин. Достоверных различий указанных подгрупп с Группой 2 не установлено. В объединенной подгруппе, где встречалось по одному из вариантов «атипичности» (n=25), анализируемое время составляло 120 (90÷160). Достоверных различий с Группой 2 также не установлено.

В подгруппе, где одновременно наблюдалось сочетание «недостаточности» и «расширения спектра» диагностических критериев (n=4), анализируемое время составляло 150 (150÷260) мин. В подгруппе, где одновременно имелась «недостаточность» и «несогласованность» диагностических критериев (n=1), анализируемое время составляло 150 мин. В подгруппе, где отмечалось сочетание «расширения спектра» и «несогласованности» диагностических критериев (n=24), анализируемое время составляло 150 (100÷170) мин. Достоверных различий указанных подгрупп с Группой 2 установлено не было. Однако, в объединенной подгруппе, где встречались два любых варианта «атипичности» (т.е. при увеличении числа наблюдений, n=29), анализируемое время составляло 150 (100÷180) мин. То есть наличие одновременно двух из трех вариантов «атипичности» достоверно ($p<0,05$), в 1,25 раза увеличивало время на обоснование и согласование выводов.

В подгруппе, где отмечалось сочетание всех вариантов «атипичности» (n=14), анализируемое время составляло 180 (150÷180) мин., то есть достоверно ($p<0,05$), в 1,5 раза увеличивалось время на обоснование и согласование выводов.

Результаты влияния «атипичности» на время обоснования выводов в СПЭ по уголовным делам представлены в табл. 3.

Обсуждение и выводы

Полученные результаты показывают, что «атипичность» симптоматики (несоответствие клинической картины диагностическому стандарту одной нозологической единицы) увеличивает время на обоснование и согласование выводов, то есть явля-

Таблица 3

Влияние различных вариантов «атипичности» на время обоснования экспертных выводов для СПЭ по уголовным делам

Анализируемая группа (подгруппа)	Время на обоснование и согласование выводов (в минутах)	Кратность увеличения трудозатрат в сравнении с Группой 2
Наличие одного любого варианта «атипичности» (n=25)	120 (90÷160)	-
Наличие двух любых вариантов «атипичности» (n=29)	150 (100÷180)	1,25*
Сочетание всех факторов «атипичности» (n=14)	180 (150÷180)	1,5*

Примечания: * – достоверные различия.

Группы сложности для СПЭ по гражданским делам

Группа сложности	Признаки группы	Коэффициент сложности
Простые СПЭ	Наличие одного психического расстройства с «типичным» набором диагностических критериев. Среднее время, затрачиваемое экспертом на обоснование, согласование и оформление выводов составляет 1 час.	1
СПЭ с незначительным усложнением	Диагностика двух и более психических расстройств или одного психического расстройства с дополнительными симптомами. Среднее время, затрачиваемое экспертом на обоснование, согласование и оформление выводов составляет 1,5 часа.	1,5
Умеренно сложные СПЭ	Диагностика как одного, так и нескольких психических расстройств при наличии «недостаточности» диагностических критериев. Среднее время, затрачиваемое экспертом на обоснование, согласование и оформление выводов составляет 2 часа.	2
Сложные СПЭ	Диагностика одного или нескольких психических расстройств при «несогласованности» (противоречивости) критериев или исключение психической патологии. Среднее время, затрачиваемое экспертом на обоснование, согласование и оформление выводов составляет 3 часа.	3
СПЭ повышенной сложности	Диагностика одного или нескольких психических расстройств при сочетании «несогласованности» и «недостаточности» диагностических критериев. Среднее время, затрачиваемое экспертом на обоснование, согласование и оформление выводов составляет 4 часа.	4

ется объективным фактором усложнения клинической диагностики при проведении СПЭ.

Все выделенные варианты «атипичности» («недостаточность», «расширение спектра» и «несогласованность») диагностических критериев усложняют диагностический процесс.

Влияние разных вариантов «атипичности» клинической картины на сложность диагностического процесса различно. Наибольшее значение имеет «несогласованность» клинических критериев. Меньшее, но существенное значение имеет «недостаточность» диагностических критериев. Наименьшее значение имеет «расширение спектра» критериев диагностики. Также играет роль сочетание нескольких вариантов «атипичности», причем особенно значимы комбинации «несогласованности» диагностических критериев с другими вариантами.

Все перечисленные закономерности в полной мере характерны для СПЭ по гражданским делам, что позволяет использовать различные варианты «атипичности» клинической картины для выделения групп сложности СПЭ.

В зависимости от наличия тех или иных вариантов сложности и их комбинаций возможно предварительно выделить пять групп «сложности» СПЭ по гражданским делам и ввести коэффициент «сложности», отражающий кратность увеличения времени на обоснование и согласование выводов (показатель «сложности»). Выделенные группы и их характеристики представлены в табл. 4.

Предварительный характер такого разделения на группы сложности определяется тем, что при проведении СПЭ возможно наличие иных значимых факторов, которые могут как увеличивать, так и понижать «сложность» СПЭ. Например, к данным факторам может относиться разная степень выраженности психических нарушений, комплексный характер исследования и специфика разрешаемых вопросов, заслуживающие отдельного анализа.

Для СПЭ в уголовном процессе влияние «атипичности» симптоматики на время обоснования и согласования выводов выражено в значительно меньшей степени. Некоторое значение имеет только сочетание нескольких вариантов «атипичности». Это не позволяет использовать «атипичность» клинической картины в качестве основного критерия для выделения групп «сложности» СПЭ по уголовным делам. В уголовном процессе «сложность» СПЭ, по-видимому, определяется другими факторами, для выявления которых требуется продолжение исследования. Однако, «атипичность» клинической картины необходимо учитывать при итоговом выделении групп сложности.

Следует также отметить, что исключение психического расстройства не является фактором, облегчающим диагностику, что особенно характерно для гражданского процесса, поскольку экспертиза в данном случае назначается именно в связи с предполагаемой вероятностью психической патологии, и исключение таковой требует анализа разных диагностических гипотез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Введенский Г.Е., Ткаченко А.А. Обеспечение качества комплексной сексолого-психиатрической экспертизы (требования к объему и полноте сексологического исследования). Методические рекомендации // Судебно-психиатрическая экспертиза: методические и аналитические материалы. М., 2010. С. 95–112.
2. Кудрявцев И.А., Морозова М.В., Савина О.Ф. О должностных обязанностях и нормативах нагрузки психолога амбулаторных судебно-психиатрических экспертных комиссий и отделений стационарной судебно-психиатрической экспертизы: пособие для врачей. М., 2000. 37 с.
3. Марачев М.П. Атипичная депрессия при биполярном и монополярном аффективном расстройстве (клиника и фармакотерапия): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
4. Методика разработки норм времени и нагрузки медицинского персонала. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.: 2013. Доступно по: <http://pandia.ru/text/79/321/58019.php> Ссылка активна на 31.01.2016 г.
5. Методы изучения затрат рабочего времени. EasilyManage (Особенности менеджмента). Доступно по: <http://www.easilymanage.ru/en0-2.html> Ссылка активна на 31.01.2016г.
6. Мягков Г.Г. Организация, нормирование и оплата труда на предприятиях отрасли (учебное пособие). Доступно по: http://abc.vvsu.ru/Books/organiz_normir_oplata Ссылка активна на 31.01.2016г.
7. Потемкин Б.Е., Ткаченко А.А. Категория «сложности» применительно к судебно-психиатрическим экспертным исследованиям // Российский психиатрический журнал. 2016. № 1. С. 35–45.
8. Протокол ведения больных. Судебно-психиатрическая экспертиза // Нормативно-правовые и информационно-методические документы по судебно-психиатрической экспертизе. М., 2010. С. 23–130.
9. Руководство по судебной психиатрии / Под ред. А.А.Ткаченко. М.: Юрайт, 2012. 960 с.
10. Ружников А.Ю. Анализ затрат времени членов судебно-психиатрических экспертных комиссий при производстве амбулаторных экспертиз // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы современной психиатрии». Екатеринбург, 2003. С. 114–120.
11. Devine P. Stereotypes and Prejudice: Their Automatic and Controlled Components // J. Personality Soc. Psychol. 1989. Vol. 56, N 1. P. 5–18.

ВЛИЯНИЕ АТИПИЧНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ НА «СЛОЖНОСТЬ» СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Б.Е. Потемкин, А.А. Ткаченко

Обсуждается проблема объективной оценки «сложности» судебно-психиатрической экспертизы. Критерием сложности является время, затраченное экспертом на обоснование экспертного решения. Сложность клинической диагностики определяется несоответствием наблюдаемой симптоматики диагностическому стандарту из-за «избыточности», «недостаточности» и «несогласованности» диагностических

критериев. Перечисленные факторы имеют различное влияние на сложность экспертной оценки по уголовным и гражданским делам. Определены ориентиры для выделения групп сложности для судебных экспертиз по гражданским делам.

Ключевые слова: судебно-психиатрическая экспертиза, сложность судебно-психиатрической диагностики, хронометраж, группы сложности.

INFLUENCE OF ATYPICAL CLINICAL PICTURE ON 'COMPLEXITY' OF FORENSIC PSYCHIATRIC DIAGNOSIS

B.E. Potemkin, A.A. Tkachenko

The authors discuss the issue of objective assessment of complexity in forensic psychiatric evaluation. Time happens to be a criterion of complexity, specifically the time it takes for expert to present the grounds for his expert decision. Complexity of clinical diagnosis is associated with the symptoms not properly fitting the diagnostic standard because of excessive, insufficient or incongruent diagnostic criteria. The mentioned factors may to a varying

degree complicate the expert evaluation in criminal and civil cases. The authors propose orientation points for distinguishing the complexity groups in forensic psychiatric evaluations on civil cases.

Key words: forensic psychiatric evaluation, complexity of forensic psychiatric diagnosis, time measurement, complexity groups

Потемкин Борис Евгеньевич – заведующий отделением амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница»; e-mail: pbe.box@mail.ru

Ткаченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела судебно-психиатрических экспертиз в уголовном процессе ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: tkatchenko_gnc@mail.ru

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение IV¹

М.Г. Узбеков

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

Низкомолекулярные антиоксиданты

Вещества, которые взаимодействуют со свободными радикалами и ингибируют свободно-радикальные реакции, называются скэвенджерами (от англ. scavenger – уборщик мусора). (Условимся, что для удобства будем называть эти соединения также нейтрализаторами). Они должны реагировать со своими мишенями в нужное время и в необходимой концентрации. Синтетические нейтрализаторы, используемые в терапевтических целях, должны быть малотоксичными. Кроме того, радикалы нейтрализатора, образуемые в процессе взаимодействия нейтрализатора с токсичными радикалами, должны быть менее реакционноспособными (т.е. иметь большой полупериод жизни), чем тот радикал, который они атакуют. Нейтрализаторы должны обладать высокой избирательностью в своих реакциях со свободными радикалами.

Соединения, которые оказывают протектирующее действие против токсических эффектов оксидантов, называются антиоксидантами.

Антиоксиданты могут оказывать свое действие на разных стадиях перекисного окисления липидов. Они могут:

(1) ингибировать начальную стадию процесса ПОЛ, то есть отделение аллильного атома водорода от α -метиленового углеродного атома, например, витамин Е;

(2) ингибировать образование гидропероксидов, то есть предотвращать цепную реакцию ПОЛ, (витамины Е и С);

(3) расщеплять образующиеся гидропероксиды, не образуя радикалы (например, глутатион в сочетании с глутатион-пероксидазой);

(4) действовать как вещества, формирующие хелаты с металлами, например, D-пеницилламин;

(5) удалять свободные радикалы (нейтрализующая активность)), например, витамины Е и А [7].

Надо иметь в виду, что индивидуальный антиоксидант может действовать сразу по нескольким из этих механизмов. Он может ингибировать инициацию процесса, прекращать цепную реакцию, разрушать гидропероксиды, а также обладать нейтрализующим действием, т.е. он может действовать практически на все фазы ПОЛ. Таким антиоксидантом является, например, витамин Е.

Следует отметить, что некоторые вещества в зависимости от их концентрации и микросреды, в которой они действуют, могут вести себя как антиоксиданты и как прооксиданты (т.е. вещества, облегчающие перекисное окисление).

Так, витамин С в низких концентрациях и в присутствии следовых количеств металлов с переменной валентностью (железо, медь) действует как прооксидант, способствуя катализируемому металлами процессу ПОЛ. Однако, при высоких концентрациях, когда имеется достаточное число центров для связывания металлов, витамин С функционирует как антиоксидант [5, 7]. В следующем разделе мы рассмотрим ряд естественных, природных антиоксидантов, которые находятся в биологических системах при физиологических условиях организма.

Жирорастворимые антиоксиданты

Витамин Е является наиболее широко распространенным антиоксидантом в природе, его находят как в растительном, так и животном мире. Он – один из самых важных жирорастворимых антиоксидантов в организме. Витамин Е состоит из нескольких производных токоферолов и токотриенолов. Главным его изомером в тканях человека является α -токоферол (α -ТОФ), который к тому же обладает наиболее мощной антиоксидантной активностью (рис. 1.).

¹ Сообщения I, II, III напечатаны в журналах «Социальная и клиническая психиатрия» 2014. № 4; 2015. № 4; 2016. № 2.

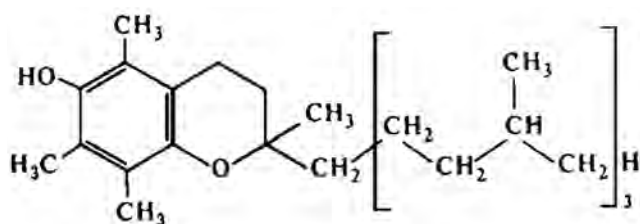


Рис. 1. α -Токоферол

Он является нейтрализатором широкого круга оксидантов, включая $^1\text{O}_2$, $\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$, пероксильные и алкоксильные радикалы. В связи с тем, что молекулы токоферолов представляют собой жирорастворимые соединения, витамин Е является главным терминатором цепи свободно-радикальных реакций в липофильной среде, например, липопротеинах плазмы. Высокие уровни токоферола найдены в ряде органов млекопитающих (надпочечники, сердце, яички, печень). Внутриклеточно витамин Е связан с мембранами, обогащенными липидами, такими как митохондрии и эндоплазматический ретикулум.

Главной антиоксидантной функцией токоферолов является обрыв процесса перекисного окисления липидов на стадии продолжения цепной реакции. В этой ситуации α -ТОФ отдает свой атом водорода гидропероксидам, восстанавливая их. Таким образом, предотвращается лавинообразная генерация гидропероксидов, и цепная реакция прекращается. Константа скорости взаимодействия α -токоферола с гидропероксидами равняется $6 \times 10^3 - 3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$. Обычно токоферолы нейтрализуют две молекулы оксиданта на одну молекулу α -токоферола [12, 19].

Интересно отметить, что фитильная часть углеродной цепочки витамина Е не вовлекается в антиоксидантное действие; ее роль заключается в том, чтобы расположить хроманную часть (кольцо) молекулы, ответственную за антиоксидантное действие, в наиболее оптимальном положении [7].

β -Каротин. Каротиноиды уже длительное время рассматриваются в качестве антиоксидантов в связи с их способностью нейтрализовывать свободные радикалы. Каротиноиды защищают липиды от перекисного окисления за счет гашения свободных кислородных радикалов, в особенности агрессивного синглетного кислорода [19].

В природе каротиноиды встречаются в овощах и фруктах. β -Каротин, α -каротин, β -криптоксантин, ликопин и лютеин являются основными каротиноидами, обнаруживаемыми в плазме крови [17]. Среди них β -каротин, α -каротин и β -криптоксантин являются каротиноидами провитамина А. Каротиноиды провитамина А частично превращаются в витамин А (в виде ретинольного эфира) в тонком кишечнике. В энтероцитах каротиноиды и ретинольные эфиры включаются в состав хиломикронов и через лимфу поступают в кровь [6]. Химическая структура β -каротинов с их длинной углеродной цепью и конъюгированными двойными связями предопределяет их свойства как прекрасных нейтрализаторов (скэвенджеров) свободных радикалов. Кроме того, антиоксидантное действие β -каротинов может быть связано с наличием в их структуре большого числа ненасыщенных (двойных) связей, что может представить альтернативный путь для процесса перекисного окисления липидов. Обесцвечивание желтой окраски каротиноидов при окислении поддерживает это положение.

Каротиноиды являются очень мощными антиоксидантами. Их энергетический уровень очень близок к синглетному кислороду ($^1\text{O}_2$), поэтому они принадлежат к группе наиболее эффективных нейтрализаторов (гасителей) синглетного кислорода [8]. Деактивация $^1\text{O}_2$ основана на превращении избытка энергии этого радикала в тепло посредством каротиноидов. Каротиноиды могут также нейтрализовывать $^1\text{O}_2$, подвергаясь при этом окислению или оксигенации. Кроме синглетного кислорода каротиноиды могут нейтрализовывать и другие кислородные радикалы. У морских свинок вызывали дефицит витамина А и по содержанию пентана и этана в выдыхаемом воздухе судили об уровне активности ПОЛ в организме. Было установлено, что активация у таких животных процессов ПОЛ при интоксикации четыреххлористым углеродом в значительной мере предотвращалась при введении β -каротина.

β -Каротины, как и витамин С, могут функционировать как антиоксиданты, так и прооксиданты. В реакциях нейтрализации кислородных радикалов каротиноиды превращаются в каротиноид-радикалы. Это чрезвычайно важный факт, так как образующиеся каротиноид-радикалы уже не являются эффективными антиоксидантами, а превращаются в жесткие

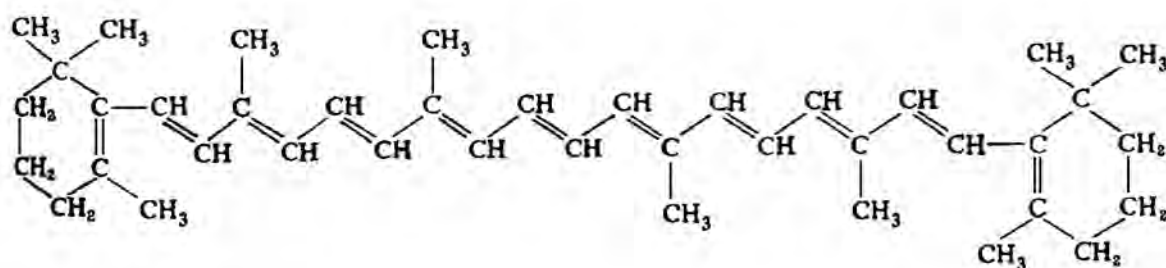


Рис. 2. β -Каротин

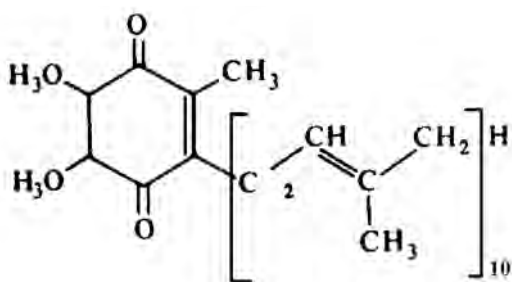


Рис. 3. Убихинон-10, Q₁₀

про-оксиданты. Окисление аминокислот этими каротиноид-радикалами может вести к структурным модификациям белков с нарушением их функций. Проявление антиоксидантных и про-оксидантных свойств каротиноидами зависит от солевого состава и pH среды (тканей) [8]. Кроме того, при низком парциальном давлении кислорода β-каротины проявляют великолепную антиоксидантную активность, тогда как при высоком парциальном давлении кислорода у β-каротинов проявляются аутокаталитические прооксидантные свойства [19].

Убихинон Q₁₀ (коэнзим Q), который играет важную роль в транспорте электронов в митохондриях [1], действует как мощный антиоксидант в липопротеинах и других липидных компонентах различных мембран (рис.1). Липотропность убихинонов объясняется тем, что они являются, как бы, гибридом витаминов К и Е, т.е. наряду с выраженной окислительно-восстановительной (редокс) активностью хинонов (присущих витамину К), они имеют длинную гидрофобную изопрениловую цепь (характерную для витамина Е) [7, 12].

Они могут с высокой скоростью реагировать с кислородом, пероксильными и алкоксильными радикалами, предотвращая начальные стадии инициации процесса перекисного окисления липидов. Убихон может непосредственно взаимодействовать с окисленной формой α-токоферола (α-ТО•), регенерируя его в восстановленную, активную форму (α-ТОФ) [12]. Еще одним подтверждением, что убихиноны являются антиоксидантами, служат данные, что симптомы дефицита витамина Е у животных исчезали при введении препарата коэнзима Q [12].

Водорастворимые антиоксиданты

Аскорбиновая кислота (витамин С) является гидрофильным соединением, то есть он работает в водной среде. Он – мощный восстанавливающий агент,

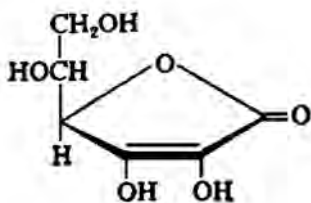


Рис. 4. Аскорбиновая кислота

способный быстро нейтрализовать различные оксиданты.

Например, его константа скорости в отношении O₂^{•-} равна 2,7 x 10⁵ М⁻¹ сек⁻¹. Как восстанавливающий и антиоксидантный агент, он непосредственно взаимодействует с супероксидным и гидроксильным радикалами и синглетным кислородом (O₂^{•-}, •ОН, ¹O₂, соответственно), различными липидными гидропероксидами, гипохлорной кислотой (HOCl) и тиольными радикалами. Кроме того, он способен восстанавливать окисленную радикальную форму α-токоферола (α-ТО•), таким образом регенерируя и продлевая жизненный цикл этого антиоксиданта в липидной фазе и способствуя удалению радикалов из липидной в водную фазу [5]. Витамин С широко распространен в животном мире. Обычная концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови здорового человека составляет 40–80 мкМ. При этих концентрациях аскорбат функционирует как эндогенный антиоксидант. Например, синергично взаимодействуя с витамином Е, он защищает липопротеиды низкой плотности от окислительного повреждения пероксильными радикалами. Аскорбат чрезвычайно важен для поддержания нормальной концентрации витамина Е и торможения окисления липидов.

Так как рK_a (константа кислотной диссоциации) аскорбиновой кислоты равняется 4,25, то аскорбатный анион (АН⁻) является ее главной формой существования при физиологических значениях pH. Аскорбат (АН⁻) при окислении образует дегидроаскорбиновую кислоту (или дегидроаскорбат), которая может вновь восстановиться в аскорбат в реакции, катализируемой NADH- и NADPH-зависимыми редуктазами [5, 12].

При сравнении с другими водорастворимыми антиоксидантами витамин С проявляет наиболее эффективное защитное действие против перекисного окисления липидов в плазме. Это было, например, показано в работе [10]. Авторы, используя 2,2'-азо-бис (2-амидимопропан гидрохлористый), который в водной среде при тепловой декомпозиции генерирует с постоянной скоростью пероксильные радикалы, выявили, что аскорбат исчезал из раствора с более высокой скоростью, чем находившиеся в смеси с ним другие антиоксидантные соединения, такие как билирубин, ураты, SH-содержащие соединения и α-токоферол.

Аскорбиновая кислота в зависимости от условий среды и концентрации может функционировать как антиоксидант, так и как прооксидант. Как антиоксидант, витамин С демонстрирует эффекты, указанные выше. С другой стороны, избыточные количества витамина С (≈1 мМ и более) могут проявлять прооксидантные свойства в присутствии металлов с переменной валентностью путем генерирования активированных кислородных радикалов во время фазы продолжения цепной реакции ПОЛ [11]. В ряде исследований было установлено, что прооксидантное

действие аскорбата, которое индуцирует ПОЛ, основывается на его способности восстанавливать Fe^{3+} в Fe^{2+} (как уже указывалось, Fe^{2+} является мощным индуктором свободно-радикального окисления). Так, было показано, что в присутствии ионов железа (или меди) окислительная модификация оснований в молекуле ДНК значительно повышается при добавлении аскорбата. Сложности в понимании функциональной активности аскорбата еще более возрастают при наличии в модельной системе другого антиоксиданта, например, витамина Е. Так, перекисное окисление липидов микросом усиливается под действием аскорбата у животных с дефицитом витамина Е, но оно подавляется аскорбатом в нормальных условиях. Вероятно, концентрация и субклеточная локализация витамина С является одним из основных факторов, определяющих дихотомическое поведение аскорбиновой кислоты в организме [5].

Глутатион. Восстановленный глутатион (GSH) представляет собой трипептид, γ -глутамилцистеинил-глицин.

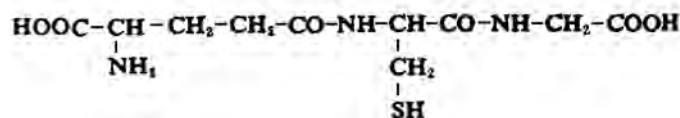


Рис. 5. Глутатион восстановленный

Из всех низкомолекулярных тиолов в клетках всех органов и тканей млекопитающих он содержится в наибольшей концентрации. При нормальных физиологических условиях его концентрация в клетке составляет приблизительно 0,5 мМ, но иногда она многократно увеличивается и достигает даже 10 мМ. Биологическая активность восстановленного глутатиона обусловлена наличием в его структуре сульфгидрильной группы, а наличие γ -глутамильной связи способствует его устойчивости к действию пептидаз [4].

Биосинтез GSH осуществляется кооперативным действием двух ферментов: γ -глутамилцистеинсинтетазы и GSH-синтетазы. Почки являются основным органом, который удаляет восстановленный глутатион из системы циркуляции. После фильтрации в клубочках GSH расщепляется на составляющие аминокислоты под действием γ -глутамилтрансферазы и пептидаз. Последние локализуются в эпителии, выстилающим внутреннюю поверхность проксимальных канальцев. Интересно отметить, что образовавшиеся при этом аминокислоты реабсорбируются и используются для синтеза GSH (внутрипочечная циркуляция). Такой же процесс имеет место и в просвете желчных канальцев печени (внутрипеченочная циркуляция) [19]. Использование ингибитора γ -глутамилцистеин-синтетазы-бутионинсульфоксимида позволило получить большой объем информации о роли восстановленного глутатиона в свободно-радикальных процессах в организме. Это

соединение при одновременном использовании с 1-хлоро-2,4-динитробензолом, ковалентно связывающим GSH, быстро снижает содержание GSH в клетке. Использование такого подхода позволило установить скорости оборота восстановленного глутатиона в клетке, а также изучить процессы изменения чувствительности клеточных компонентов к действию свободных радикалов при резком снижении содержания этого антиоксиданта [9].

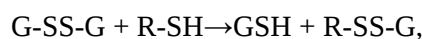
Эти и другие исследования [4, 7, 19] позволяют утверждать, что восстановленный глутатион является главным низкомолекулярным клеточным тиолом (т.е. веществом, содержащим SH-группу), главным резервом цистеина в клетке и веществом, высвобождающимся из клетки при окислительном стрессе.

Структура восстановленного глутатиона предопределяет его многогранные химические свойства. В частности, он – прекрасный восстановитель, что позволяет ему взаимодействовать с различными классами электрофильных и окисляющих соединений, такими как H_2O_2 , $\text{O}_2^{\cdot-}$, $^1\text{O}_2$, $\bullet\text{OH}$, с липидными пероксидами, дисульфидами, аскорбатом и другими, отдавая им атом водорода. Помимо этого, GSH, играет важную роль, являясь субстратом или ко-субстратом многих ферментов, в том числе и антиоксидантных.

Продуктом взаимодействия GSH с пероксидами или дисульфидами является глутатион-дисульфид (GSSG-окисленный глутатион) или аддукт GSH с липидами или белками.

Глутатион-редуктаза с использованием НАДФН восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) в глутатион (GSH) [1, см. рис. 2].

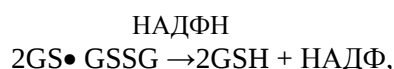
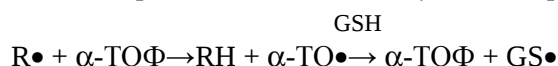
Нарастание внутриклеточной концентрации GSSG указывает на усиление токсических, свободно-радикальных процессов в клетке, что может вызвать самые негативные последствия из-за нарушения конформации или активности SH-содержащих белков за счет дисульфидного обмена:



где R-SH – активный белок, R-SS-G – инактивированный белок.

Вместе с тем, активный транспорт GSSG из эритроцитов указывает, что клетками предусмотрены механизмы выведения GSSG во внеклеточное пространство, чтобы предотвратить протекание вредных, повреждающих реакций дисульфидного обмена [9].

Антиоксидантное действие витамина Е тесно связано с обменом GSH, так как последний способствует его регенерации, в то время как НАДФН восстанавливает окисленный глутатион. Принципиально эти реакции выглядят следующим образом:



где $R\bullet$ – свободный радикал, α -ТОФ – α -токоферол (витамин Е), α -ТО $\bullet$ – окисленный α -токоферол, GS $\bullet$ – промежуточный радикал глутатиона (тиильный радикал), НАДФН и НАДФ – восстановленный и окисленный никотинамидадениндинуклеотидфосфаты, соответственно.

Так как γ -глутамилтрансфераза (фермент, ответственный за расщепление GSH) локализована на клеточной мембране и ее активный центр обращен во внеклеточное пространство, то скорость деградации восстановленного глутатиона, по всей вероятности, регулируется скоростью его выхода во внеклеточное пространство [4, 19].

Мочевая кислота традиционно рассматривается в качестве конечного продукта обмена пуриновых оснований у человека и высших животных. Однако за последние несколько десятков лет пришло понимание того, что она может выполнять антиоксидантные функции. Нейтрализующий эффект уратов (т.е. солей мочевой кислоты) в отношении $\bullet$ ОН был впервые показан *in vitro* в 1960 году. В последующем ее антиоксидантные свойства по защите от окислительного повреждения были подтверждены во многих работах. Было показано, что *in vivo* ураты являются компонентами главных внеклеточных и внутриклеточных антиоксидантных механизмов [см. 19].

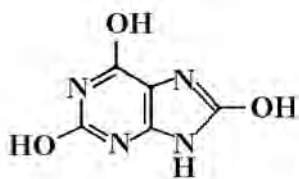


Рис. 6. Мочевая кислота

Мочевая кислота содержится в плазме в концентрации около 300 мкМ. Она способна взаимодействовать с синглетным кислородом и $\bullet$ ОН, поэтому она и ее соли являются эффективными сквенджерами свободных радикалов. В крови мочевая кислота предохраняет гемоглобин от окислительного повреждения, а мембраны эритроциты – от перекисного окисления липидов [3].

Имеются данные, что ураты могут предохранять от окисления аскорбиновую кислоту в плазме, вероятно, за счет образования комплексов с металлами с переменной валентностью (железо, медь), которые являются катализаторами ее аутоокисления [19].

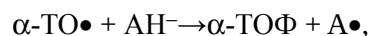
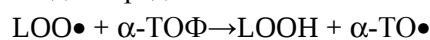
Важная физиологическая роль мочевой кислоты как протективного компонента целостной защитной антиоксидантной системы организма была сформулирована Cutler R [2], который, кроме того, выявил корреляционную связь между уровнем мочевой кислоты в плазме, потенциалом максимальной продолжительности жизни и специфическим уровнем метаболизма у человека и приматов.

Некоторые вопросы взаимодействия между антиоксидантами

Синергизм в действии витаминов Е и С. Уже давно является общепризнанным, что клеточные антиоксидантные системы функционируют наиболее эффективно, если несколько различных антиоксидантов действуют кооперативно.

Еще с 1940 годов считается, что аскорбиновая кислота синергично взаимодействует с витамином Е, повышая антиоксидантную мощь последнего. Знание точных характеристик и различий, существующих между витаминами Е и С, углубляет наше понимание базовых свойств и механизмов взаимодействия между этими антиоксидантами. В тканях млекопитающих и человека уровень витамина С значительно выше, чем витамина Е. Например, в печени концентрации витаминов С и Е равны, соответственно ~2,0 и 0,02 мМ [19].

Было высказано предположение, что механизм, ответственный за «сберегающее» действие аскорбиновой кислоты в отношении α -токоферола, связан со способностью аскорбиновой кислоты (АН $^-$) восстанавливать токофероксильные радикалы (α -ТО $\bullet$), образующиеся после нейтрализации α -токоферолом свободных радикалов:



где LOO $\bullet$ – пероксильный радикал, А $\bullet$ – окисленная форма аскорбиновой кислоты.

Основной сложностью, связанной с изучением взаимодействия между витаминами Е и С, является то, что они имеют разную фазную растворимость: витамин Е – липофильный (жирорастворимый), а витамин С – гидрофильный (водорастворимый) агенты. Однако ряд проведенных исследований позволил преодолеть эти сложности и уяснить многие тонкие механизмы взаимодействия между этими веществами [13, 19]. Чтобы восстановить окисленные токоферолы (α -ТО $\bullet$), аскорбиновая кислота должна подойти к клеточной стенке. Реакция взаимодействия, или более точно, реакция обмена атомом водорода между этими двумя соединениями происходит в интерфазе между гидрофильными и гидрофобными слоями. В результате окисленные токоферолы восстанавливаются.

Как витамин С, так и витамин Е, каждый в отдельности, способны нейтрализовать свободные радикалы. Но, если оба эти вещества находятся вместе в модельной системе, генерирующей свободные радикалы, то первой из раствора исчезает аскорбиновая кислота. Изменений в концентрации витамина Е не наступает до тех пор, пока не израсходуется практически весь витамин С. «Сберегающий» эффект витамина С в отношении α -токоферола был подтвержден также фактом, что введение в эту систему дополнительного количества аскорбиновой кислоты полностью тормозило исчезновение витамина [5].

При такой системе регенерации становится понятным, почему у людей не отмечается патологическая картина дефицита витамина Е.

Кооперативное действие этих двух антиоксидантов способствует более эффективному подавлению перекисного окисления липидов мембран. Синергизм в действии витаминов Е и С был также подтвержден в экспериментах, в которых модельная система генерировала такие токсические продукты, как, например, канцерогенные N-нитрозо-соединения. Витамин С тормозит образование N-нитрозаминов из нитрита в водной фазе. Однако нитрит может легко диффундировать в липидную фазу, где он превращается в канцерогенные нитрозамины или нитрозамиды. В этой ситуации витамин С не может остановить процесс образования N-нитрозо-соединений, так как известно, что в липидной фазе, чтобы предотвратить процесс ПОЛ, витамин С требуется в концентрации в 40 раз большей, чем α -токоферол. Поэтому, витамин Е является идеальным соединением, которое подавляет реакции образования N-нитрозо-соединений в липидной фазе. Таким образом, кооперативное действие этих двух витаминов представляет собой наиболее эффективную систему, подавляющую образование канцерогенных N-нитрозо-соединений [15].

Другие взаимодействия. В модельных экспериментах было показано, что витамин Е может предохранять от окисления конъюгированные двойные связи в молекуле β -каротина. Сберегающее действие α -токоферола в отношении β -каротина было выявлено и в клинко-биохимических исследованиях.

Витамин Е может предотвращать многие симптомы, характерные дефициту селена в организме и наоборот. Такие эффекты являются результатом ингибирования как токоферолом, так и селен-зависимой глутатионпероксидазой перекисного окисления липидов. Кооперативное действие витамина Е и селена было подтверждено в опытах, в которых α -токоферол или селен в отдельности были не способны предотвратить развитие химически индуцированного рака молочной железы. Если же эти вещества назначались одновременно, то они предотвращали развитие опухоли [14].

Вторичная защитная система

После того как низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты останавливают свободно-радикальные реакции и перекисное окисление липидов, в клетке накапливаются продукты этих разрушительных процессов. Какова судьба поврежденных или деградированных высокомолекулярных соединений и структурных компонентов мембран? Какие механизмы препятствуют накоплению в клетке токсических продуктов свободно-радикальных реакций и способствуют их удалению из клетки?

Для того чтобы предотвратить накопление этих вредных для клетки веществ, вступают в действие элементы вторичной защитной системы, о которой мы упоминали ранее. Остановимся на некоторых из них.

Липолитические ферменты. Биологическая роль фосфолипаз в регуляторных процессах клетки является твердо установленным фактом. Однако их участие в защитных механизмах против свободно-радикального повреждения и в процессах репарации поврежденных мембранных структур до конца не выяснено и требует дальнейших исследований.

Клетки снабжены большим набором различных ферментов, ответственных за восстановление поврежденных или разрушенных компонентов мембран. Удаление поврежденных углеродных цепей жирных кислот из липидов мембран при помощи фосфолипаз может быть эффективным механизмом для поддержания интегральной структуры мембран. В то же время это может являться фактором, регулирующим оборот липидов в этих структурах. Было показано, что перекисное окисление липидов мембран может стимулировать липолитическую активность фосфолипазы A_2 и что для нее наиболее предпочтительными субстратами являются перекисленные формы фосфолипидов. Высокое сродство фосфолипазы A_2 к этим соединениям может иметь очень важное значение для восстановления поврежденной мембраны и процесса детоксикации. Т.е., в этом случае клетка получает дополнительный защитный механизм против перекисного окисления липидов. Кроме того, было показано, что фосфолипаза A_2 принимает участие в репаративных процессах мембран при старении. Было обнаружено, что при старении повышение уровня липидных гидропероксидов в препаратах микросом сопровождается увеличением активности фосфолипазы A_2 [19].

Протеолитические ферменты. Различные протеолитические ферменты являются компонентами вторичной линии защиты, в основном расщепляя многие белки, поврежденные после свободно-радикальной атаки. Этим предотвращается накопление в клетке поврежденных и разрушенных белков. Экспериментальное подтверждение этого тезиса было получено A.Rivett [16], который идентифицировал протеолитический фермент - высокомолекулярную цистеин-протеиназу, которая преимущественно осуществляла протеолиз окисленной глутамин-синтетазы.

E.Stadtman [18] выявил феномен посттранскрипционной модификации белков под действием свободных радикалов. При этом обязательным было наличие металлов с переменной валентностью. Этот процесс сопровождался накоплением в клетке значительных количеств поврежденных белковых молекул. Такие реакции могут быть связаны с накоплением модифицированных белков при старении, что сопровождается прогрессивным снижением протеолитической активности, ответственной за удаление поврежденных молекул из клетки.

Стратегия клеточных механизмов противостоять окислительному повреждению белковых молекул при помощи набора различных протеолитических ферментов, вероятно, аналогична той, которая

действует в отношении липидов и их производных, и включает в себя процессы и защиты, и восстановления. Компоненты вторичной защитной системы полностью удаляют из клетки разрушенные белковые молекулы, часть из которых восстанавливает при помощи репаративных процессов. Показано, что протеолитические ферменты вовлекаются в процесс расщепления окислительно модифицированных белков [19]. Более того, получены данные, что активность протеолитических ферментов значительно возросла, после того как клетки были подвергнуты воздействию свободных радикалов.

Исследования последних двух десятилетий указывают, что мультикалалитические протеиназные комплексы, называемые протеосомами, могут быть главными компонентами защитной системы, связанной с удалением окислительно поврежденных белков. Протеосома представляет собой большой комплекс (600–700 кДальтон), состоящий из 10–20 субъединиц. Точная роль протеосом в

деградации окисленных белков до конца еще не выяснена, но предполагают, что они могут быть связаны с другим протеолитическим комплексом, называемым макроксипроотеиназой (МОП). Полагают, что основной функцией МОП является расщепление окислительно модифицированных белков [19]. Имеются данные, что МОП преимущественно гидролизует пептидные связи между гидрофобными и основными остатками аминокислот в белках, подвергшихся свободно-радикальной атаке.

Однако, в целом, проблемы взаимодействия между низкомолекулярными антиоксидантами, с одной стороны, между антиоксидантными ферментами, с другой стороны, и между низкомолекулярными антиоксидантами и антиоксидантными ферментами, с третьей, являются очень сложными и слабо разработанными. Кроме того, очень большой осторожности требует экстраполяция данных, полученных в четко смоделированных химических опытах, на живую клетку или многоклеточную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103.
2. Cutler R.G. Antioxidant and longevity // Free radicals in Molecular Biology, Aging and Disease / D.Armstrong, R.S.Sohal, R.G.Cutler, T.F.Slater (Eds.). New York: Raven Press, 1984. P. 235–266.
3. Bowman G.L., Shannon J., Frei B., Kaye J.A., Quinn J.F. Uric acid as a CNS antioxidant // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 19. P. 1331–1336.
4. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1830. P. 3217–3266.
5. Du J., Cullen J.J., Buettner G.R. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1826. P. 443–457.
6. Eroglu A., Harrison E.H. Carotenoid metabolism in mammals, including man: formation, occurrence, and function of apocarotenoids // J. Lipid Res. 2013. Vol. 54. P. 1719–1730.
7. Feher J., Csomos G., Vereckei A. Free Radical Reactions in Medicine. Springer, Berlin, 1987. 199 p.
8. Fiedor J., Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease // Nutrients. 2014. Vol. 6. P. 466–488.
9. Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // Adv. Biology of Disease. 1984. Vol. 1. P. 26–40.
10. Frei B., Stocker R., England L., Ames B.N. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma // Adv. Exp. Biol. Med. 1990. Vol. 264. P. 155–163.
11. Halliwell B. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? // Trends Biochem. Sci. 1999. Vol. 24. P. 255–259.
12. Kelly S.A., Havrilla C.M., Brady T.C., Abramo K.H., Levin E.D. Oxidative stress in toxicology: established mammalian and emerging piscine model systems // Environ. Health Perspect. 1998. Vol. 106. P. 375–384.
13. Lambelet P., Saucy F., Löliger J. Chemical evidence for interactions between vitamins E and C // Experientia. 1985. Vol. 41. P. 1384–1388.
14. Machlin L.J., Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients // FASEB J. 1987. Vol. 1. P. 441–445.
15. Mirvish S.S. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer // Cancer. 1986. Vol. 58. P. 1842–1850.
16. Rivett A.J. High molecular mass intracellular proteases // Biochem. J. 1989. Vol. 263. P. 625–633.
17. Romanchik J. E., Morel D. W., Harrison E. H. Distributions of carotenoids and α -tocopherol among lipoproteins do not change when human plasma is incubated in vitro // J. Nutr. 1995. Vol. 125. P. 2610–2617.
18. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // Science. 1992. Vol. 257. P. 1220–1224.
19. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev. 1994. Vol. 74. P. 139–162.

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

М.Г. Узбеков

В статье рассматриваются некоторые низкомолекулярные антиоксиданты: жирорастворимые (витамин Е, β -каротин, убихинон Q₁₀) и водорастворимые (аскорбиновая кислота, глутатион, мочевая кислота), а также некоторые аспекты взаимодействия между низкомолекулярными антиоксидантами. Кроме того, впервые в отечественной литера-

туре описываются некоторые элементы вторичной защитной антиоксидантной системы, включающей липолитические ферменты, фосфолипазы, протеолитические ферменты.

Ключевые слова: низкомолекулярные антиоксиданты, жирорастворимые, водорастворимые, вторичная антиоксидантная система.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Communication IV

M.G. Uzbekov

Low-molecular weight antioxidants – lipid-soluble and water-soluble antioxidants as well as interaction between these types of antioxidants are described. Besides that the first time in our literature some elements of the second defense antioxidant system including lipolitic enzymes, phospholi-

pases and proteolytic enzymes are discussed.

Key words: Low-molecular weight antioxidants, lipid-soluble, water-soluble, second defense antioxidant system

Узбеков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru

УДК 616.895.8(615.2)

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ РИСПЕРИДОНА: «РИСПОЛЕПТА» И «РИСПЕРИДОНА ОРГАНИКА»

Д.С. Данилов

*Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической
больницы № 3 ГБОУ ВПО
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России*

Обсуждение проблемы терапевтической эквивалентности оригинальных препаратов и генериков (воспроизведенных препаратов) лекарственных средств различных клинко-фармакологических групп привлекает внимание исследователей и врачей-практиков [4, 5, 8, 12, 17]. Традиционно считается, что для констатации факта терапевтической эквивалентности (т.е. одинаковой эффективности, переносимости и безопасности, а значит, взаимозаменяемости на практике) достаточно определения в доклинических исследованиях фармацевтической (одно и то же действующее вещество в одинаковом количестве и в одинаковой форме) и фармакокинетической (идентичность показателей биодоступности) эквивалентности двух препаратов [7, 18, 19]. Однако в последнее время приводятся доказательства неправомерности такой точки зрения.

Мнение о том, что фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность двух препаратов еще не означает, что они эквивалентны терапевтически, подтверждается различными фактами. Обсуждается возможность расхождения предполагаемых и фактических данных о терапевтической эквивалентности [10] из-за допускаемого существующими стандартами различия показателей фармацевтической (на уровне $\pm 5\%$) [4, 5] и фармакокинетической (на уровне $\pm 20\text{--}25\%$ [4, 5, 10]) эквивалентности. Указывается, что нерепрезентативность групп здоровых добровольцев (часто малочисленные группы – около 30 чел.), при участии которых проводятся исследования биоэквивалентности, по отношению к популяциям больных может стать причиной значительного изменения в условиях клинической практики экспериментально установленных параметров фармакокинетической эквивалентности [6], а значит, их терапевтической эквивалентности. Приводятся примеры изменения

параметров фармакокинетической эквивалентности генериков, то есть и их терапевтической эквивалентности, в реальных условиях по сравнению с условиями эксперимента из-за изменения технологии (например, использование вспомогательных веществ, отличных от тех, которые применяются при производстве оригинального препарата) или низкого качества их производства (несоответствие технологии производства воспроизведенных препаратов стандартам Good Manufacture Practice – GMP) [5, 8, 12, 17]. Определенная роль отводится случайному или сознательному нарушению соблюдения принципов оценки фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности [12]. В связи с перечисленными фактами все чаще высказывается мнение о необходимости проведения специальных исследований, посвященных изучению терапевтической эквивалентности препаратов-генериков в сравнении с оригинальными препаратами.

Дискуссия о взаимозаменяемости генериков и оригинальных препаратов не обошла стороной современных представителей основных классов психотропных средств [4, 6, 10]. Проводятся исследования терапевтической эквивалентности антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропов [6, 9]. Наиболее полно, пожалуй, изучена терапевтическая эквивалентность препаратов различных нормотимиков-антиконвульсантов, хотя в большинстве случаев она исследовалась при их использовании в качестве противосудорожных средств.

В последние годы обсуждение вопроса терапевтической эквивалентности стало актуальным в отношении препаратов многих атипичных нейролептиков в связи с окончанием сроков патентной защиты. В настоящее время представление по этой проблеме обычно формируется у отечественных специалистов за счет популяризации компаниями-производителями

данных о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности. Число специальных российских исследований, в которых изучается терапевтическая эквивалентность атипичных нейролептиков, пока очень мало. В периодической печати были представлены результаты всего лишь 4 отечественных исследований, посвященных сравнению терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов рисперидона (табл. 1). Число исследований терапевтической эквивалентности других атипичных нейролептиков еще более скудное (кветиапин – 1 исследование, клозапин – 1 исследование, для остальных атипичных нейролептиков эти исследования отсутствуют). Хотя их недостаток отчасти компенсируется зарубежными исследованиями, этот дефицит не может быть восполнен при изучении терапевтической эквивалентности препаратов отечественного производства, число которых год от года увеличивается.

Вопрос оценки терапевтической эквивалентности в полной мере адресуется к генерикам рисперидона, который в течение многих лет занимает одну из лидирующих позиций среди других атипичных антипсихотических средств при лечении шизофрении [16]. В последнее десятилетие число генериков рисперидона прогрессивно увеличивалось за счет появления в арсенале не только препаратов зарубежного («лептинорм», «ридонекс», «рилептид», «рисдонал», «риспаксол», «рисполукс», «риссет», «торендо» и др.¹), но и отечественного производства

¹ Информация представлена на основании наличия препаратов различных производителей в розничной сети аптек г. Москвы на 01.05.2016.

(«рисперидон»²). В этой ситуации врачи-практики столкнулись с проблемой отсутствия результатов клинических исследований, посвященных вопросу взаимозаменяемости различных препаратов рисперидона. Этот факт (в совокупности с мнением об ограниченности возможности экстраполирования данных о фармакокинетической эквивалентности двух препаратов на их терапевтическую эквивалентность – см. выше) затрудняет выбор терапии в условиях клинической практики. Понятно, что проблема выбора различных препаратов рисперидона (равно как и других нейролептиков) не очень остра на госпитальном этапе из-за ограниченности их ассортимента в аптечных подразделениях стационаров. Однако она становится весьма актуальной на этапе амбулаторной терапии, особенно, если больные вынуждены приобретать лекарства самостоятельно в случае отсутствия права на льготное обеспечение.

Настоящее исследование посвящено сравнению терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов рисперидона – «рисполепта» (производство «Janssen») и «рисперидона» (производство «Органика»). Идея его проведения была продиктована реалиями современного практического здравоохранения и появилась после сообщения аптечных подразделений лечебных учреждений, в которых наблюдались обследованные

² Препараты под торговым названием «рисперидон» производят различные отечественные фармацевтические компании: «Березовский фармацевтический завод», «Вертекс», «Канон-фарма», «Озон», «Органика», «Северная звезда» и др. (информация о производителях представлена на основании наличия препаратов в розничной сети аптек г. Москвы на 01.05.2016).

Таблица 1

Перечень отечественных исследований, посвященных изучению терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов рисперидона^{*,}**

Препараты сравнения	Методика исследования	Основные результаты	Источник
Рисполепт и сперидан	Открытое нерандомизированное перекрестное, длительностью 12 недель, на материале 50*** больных	Равная эффективность и переносимость при поддерживающей терапии шизофрении	[9]
Рисполепт и рилептид	Открытое нерандомизированное параллельное, длительностью 8 недель, на материале 60 больных	Равная эффективность и переносимость при купирующей терапии шизофрении	[1****]
	Открытое рандомизированное параллельное, длительностью 6 недель, на материале 30 больных	Равная эффективность и переносимость при поддерживающей терапии шизофрении	[2]
Рисполепт и рисполукс	Открытое несравнительное по типу «простой замены» одного препарата на другой, длительностью 16 недель, на материале 10 больных	Заключение о терапевтической эквивалентности сделать невозможно, т.к. все больные находились на этапе становления терапевтической ремиссии, и после назначения рисполукса их состояние продолжало улучшаться	[15]

Примечания: * – поиск исследований проводился по публикациям в журналах: «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова», «Психиатрия и психофармакотерапия», «Социальная и клиническая психиатрия», «Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева», «Российский психиатрический журнал», «Психиатрия», «Современная терапия психических расстройств», «Сибирский вестник психиатрии и наркологии». Поскольку первые генерики «дофамин-серотониновых» атипичных нейролептиков (за исключением клозапина) стали применяться в России во второй половине первого десятилетия XXI в., глубина поиска охватывала период с 2005 по 2016 г.; ** – кроме отечественных исследований в таблицу включены исследования, проведенные в странах бывшего СНГ, результаты которых были опубликованы в российской периодической печати; *** – в этом столбце приводится число больных, первоначально включенных в исследования (с учетом выбывших из них досрочно); **** – результаты этого исследования одновременно были представлены еще в нескольких периодических изданиях.

больные, о прекращении закупок «рисполепта» и начале закупок «рисперидона». Этим событием была предопределена методика проведения исследования – проспективное обсервационное с заменой одного препарата на другой.

Материалы и методы

Были обследованы больные шубообразной параноидной шизофренией³. Для исследования отбирались пациенты в период лекарственной ремиссии на этапе ее окончательной «консолидации»⁴. Главными условиями их включения в исследование были: длительная стабильность психического состояния, длительная неизменность показателей переносимости лечения и длительное правильное соблюдение рекомендаций приема нейролептической терапии. Соблюдение этих условий позволило нивелировать искажение результатов исследования в связи с известными факторами естественного «течения» эндогенного процесса, самопроизвольного изменения выраженности побочных эффектов (адаптация, усиление) в период ремиссии и изменения эффективности и переносимости терапии в связи с погрешностями ее приема. Пациенты наблюдались амбулаторно в клинике психиатрии им. С.С.Корсакова. Часть больных одновременно получали психиатрическую помощь (особенно в случае права на льготное обеспечение лекарствами) в психоневрологических диспансерах г.Москвы.

Обследованная группа состояла из 31 больного. Все они были мужчинами (исследование проводилось на базе мужского отделения) в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст – $30,3 \pm 2,1$ лет)⁵. Длительность заболевания составляла от 2 до 15 лет (средняя длительность – $5,6 \pm 1,3$ года), длительность текущей ремиссии – от 9 до 25 месяцев (средняя длительность – $12,1 \pm 1,2$ мес.). Выраженность продуктивной психотической симптоматики составляла от 7 до 15 баллов при оценке по PANSS positive (средний балл: $10,55 \pm 0,85$), продуктивной симптоматики невротического уровня – от 15 до 49 баллов при оценке по PANSS global (средний балл: $25,06 \pm 2,32$), негативной симптоматики – от 8 до 25 баллов при оценке по PANSS negative (средний балл: $12,77 \pm 1,42$). У 14

(45,2%) больных структура лекарственных ремиссий соответствовала их синдромальному варианту (апатическая – 7 случаев, астеническая – 7 случаев), у 17 (54,8%) больных – симптоматическому варианту (тимопатическая – 7 случаев, обсессивная – 7 случаев и ипохондрическая – 3 случая)⁶. Психическое состояние всех больных оставалось устойчивым в течение не менее 6 месяцев до начала настоящего исследования (ретроспективная оценка).

У части больных отмечались побочные эффекты нейролептической терапии. Выраженность сонливости/седации (6 случаев – 19,4%), сухости во рту (1 случай – 3,2%), запоров (1 случай – 3,2%), ортостатической гипотензии (2 случая – 6,4%) и повышения массы тела (13 случаев – 41,9%) не превышала 1 балла по шкале UKU. Степень ослабления сексуального влечения (10 случаев – 32,3%) не превышала 2 баллов по шкале UKU. Частота и тяжесть различных побочных эффектов в настоящем наблюдении не были высокими, вероятно, из-за коррекции (снижения) дозы нейролептика при длительной поддерживающей терапии до начала настоящего исследования и известного на этапе длительной поддерживающей терапии явления «адаптации» к побочным эффектам. Случаев экстрапирамидной симптоматики при включении больных в исследование не наблюдалось, однако не менее чем за 3 месяца до начала наблюдения (ретроспективная оценка) 4 больным в связи с развитием неврологических расстройств (акатизии) была назначена корригирующая терапия тригексифенидилом в дозе от 2 до 4 мг/сут (средняя доза – 3 мг/сут). Перед началом исследования попытки снижения индивидуальной дозы корректора приводили к развитию акатизии. У всех больных обследованной группы индивидуальные показатели переносимости терапии не менялись в течение 3 месяцев до начала настоящего исследования (ретроспективная оценка).

До начала исследования все больные принимали терапию оригинальным препаратом рисперидона «рисполептом» (производство «Janssen») в форме таблеток для приема внутрь. Больные включались в исследование при условии правильного выполнения ими рекомендаций приема нейролептической терапии в течение 6 месяцев (ретроспективная оценка). 27 пациентов (87,1%) принимали терапию самостоятельно. Правильное выполнение рекомендаций приема нейролептической терапии 4 (12,9%) пациентами осуществлялось благодаря контролю лиц из ближайшего окружения. Индивидуальная суточная доза «рисполепта» составляла от 1 до 5 мг (средняя доза – $2,45 \pm 0,34$ мг). Во всех случаях до начала исследования больные принимали «риспо-

³ Для нозологической квалификации их состояния использовалась отечественная классификация синдромальных форм и типов течения шизофрении, представленная А.С. Тигановым в «Руководстве по психиатрии» в 1999 г. Для стандартизации диагноза применялись адаптированные в 2004 г. А.А. Чуркиным и соавт. критерии диагностики МКБ-10 (состояние больных соответствовало рубрикам: F20.024, F20.034) [Чуркин].

⁴ Состояние больных соответствовало клиническим критериям ремиссии, предложенным А.В. Потаповым и другими сотрудникам МНИИ психиатрии в 2010 г. Критерии понятия «консолидация» ремиссии были представлены нами в 2010 г. в монографии «Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса)» (издательство «Миклош»).

⁵ Эта и приведенные ниже количественные характеристики оценивались на момент начала проспективного наблюдения.

⁶ Синдромальные варианты ремиссий, которые были выделены в настоящем исследовании на основании клинической оценки состояния больных, неоднократно описывались в классических работах (Морозов В.М. и соавт., 1951, Зеневич Г.В., 1964 и др.).

лепт» не менее 9 месяцев. Ни в одном наблюдении суточная доза нейролептика не менялась в течение 3 месяцев, поскольку предшествующие попытки ее снижения приводили к ухудшению психического состояния больных (ретроспективная оценка).

При включении пациентов в исследование «рисполепт» отменялся и назначался отечественный генерик рисперидона «рисперидон» (производство «Органика») в эквивалентной дозе и с прежней кратностью приема. Изменение терапии осуществлялось одномоментно. После начала терапии «рисперидоном» проводилось динамическое проспективное наблюдение. Оно продолжалось 90 дней (3 мес.). При планировании исследования предполагалось, что наблюдение за состоянием больного будет прекращаться досрочно при необходимости изменения дозы «рисперидона» или его отмены (единственный критерий исключения) в следующих случаях: 1) изменение тяжести психического состояния, требующее интенсификации или ослабления интенсивности нейролептической терапии, 2) появление выраженных побочных эффектов (осложнений) или развитие тяжелых интеркуррентных соматических заболеваний, требующих изменения схемы нейролептической терапии, 3) несоблюдение режима терапии больным при условии невозможности контроля за приемом лекарств родственниками.

Психическое состояние больных оценивалось при помощи клинико-психопатологического метода (клиническая беседа и наблюдение, опрос родственников и «близких») и стандартизированных психопатологических методов (оценка состояния по Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS). Оценка переносимости терапии осуществлялась при помощи клинического метода, стандартизированных инструментов (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale – UKU) и (в случае необходимости) лабораторных и инструментальных методов обследования. Правильность соблюдения больными рекомендованной схемы лечения в амбулаторных условиях оценивалась на основании сопоставления данных, полученных от больных во время клинической беседы, результатов заполнения ими опросника Morisky (опросник для оценки правильности приема больными рекомендованной терапии и их отношения к лечению⁷), данных

опроса «близких», подсчета «близкими» числа неизрасходованных таблеток. Больные обследовались исходно, через 14, 30, 60 и 90 дней после отмены «рисполепта» и начала терапии «рисперидоном».

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимые различия между количественными величинами определялись при помощи расчета 95% (при $p=0,05$) доверительного интервала для средних значений. Сравнение качественных признаков проводилось при помощи использования методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и двустороннего точного критерия Фишера (в зависимости от значения абсолютных величин в ячейках четырехпольной таблицы).

Результаты

Все больные, включенные в исследование, завершили его. Случаев досрочного прекращения наблюдения за их состоянием в связи с выявлением критериев исключения не было.

Оценка динамики психопатологической симптоматики («продуктивной», «негативной» и «общей» по PANSS) при лечении больных шубообразной параноидной шизофренией «рисперидоном» показала неизменность ее тяжести в течение всего периода исследования (табл. 2). Статистически значимой разницы выраженности психопатологических расстройств в процессе наблюдения (исходно, 14, 30, 60 и 90 дней) не выявлялось. Ни у одного больного не наблюдалось индивидуального усиления тяжести продуктивной симптоматики или негативных расстройств, свидетельствующего о развитии обострения болезни или углублении шизофренического «дефицита». Одновременно ни у одного больного не наблюдалось ослабления тяжести психопатологических расстройств (дефицитарной симптоматики при синдромальных вариантах ремиссии и неврозоподобной и дефицитарной симптоматики при симптоматических вариантах ремиссии). Структура лекарственных ремиссий в процессе наблюдения не менялась. К концу исследования, как и при его начале, состояние 14 больных (45,2%) было квалифицировано как синдромальные и 17 больных (54,8%) как симптоматические лекарственные ремиссии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о равной эффективности препаратов рисперидона (оригинального препарата «рисполепт» и его отечественного генерика «рисперидон») при поддер-

Таблица 2

Динамика тяжести психопатологической симптоматики при лечении больных шубообразной параноидной шизофренией в период лекарственной ремиссии отечественным генериком рисперидона «рисперидоном»

Клиническая характеристика	Исходно	14 дней	30 дней	60 дней	90 дней
PANSS positive	10,55±0,85	10,71±0,86	10,61±0,88	10,61±0,72	10,55±0,76
PANSS negative	12,77±1,42	13,00±1,43	12,87±1,45	12,81±1,35	12,74±1,25
PANSS global	25,06±2,32	25,13±2,24	24,48±1,79	24,19±2,01	23,68±1,94

⁷ Русскоязычный вариант опросника представлен нами в 2010 г. в книге «Лечение шизофрении» (издательство «Медицинское информационное агентство»).

живающей терапии больных параноидной шубообразной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии.

Оценка переносимости терапии «рисперидоном» у больных шубообразной параноидной шизофренией не выявила случаев развития объективно регистрируемых побочных эффектов, которые не наблюдались при включении пациентов в исследование. В течение всего наблюдения сохранялись те нежелательные явления, которые отмечались у больных при лечении «рисполептом» (табл. 3). Частота их выявления не менялась (за исключением некоторого нарастания частоты повышения массы тела, но без статистически значимых различий по сравнению с исходной частотой). Значительного изменения (усиления или ослабления) тяжести побочных эффектов не отмечалось. Так же как в начале исследования, в процессе наблюдения выраженность сонливости/седации, сухости во рту, запоров, ортостатической гипотензии и повышения массы тела не превышала 1 балла, ослабления сексуального влечения – 2 баллов по шкале UKU. 4 больных продолжили принимать терапию тригексифенидилом (в дозе от 2 до 4 мг/сут, средняя доза – 3 мг/сут), поскольку попытки снижения его индивидуальной дозы (как и перед началом исследования) приводили к развитию акатизии. В течение 90 дней приема «рисперидона» случаев развития осложнений терапии отмечено не было. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сопоставимости переносимости препаратов рисперидона – оригинального препарата «рисполепт» и отечественного генерика «рисперидон» – при поддерживающей терапии больных параноидной шубообразной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии⁸.

Несмотря на отсутствие объективных данных об изменении тяжести психического состояния больных и профиля переносимости лечения, в течение первых

30 дней терапии часть пациентов описывали субъективное ощущение «изменения» состояния. 11 больных (35,5%) квалифицировали его как «ухудшение». 5 больных (16,1%) описывали «улучшение». Остальные больные (15 человек – 48,4%) каких-либо изменений в состоянии не отмечали.

Субъективное «ухудшение» состояния 11 больных проявлялось жалобами в виде изменения эмоционального состояния («беспокойство»), изменения качества и длительности сна («поверхностный сон», укорочение длительности сна, увеличение длительности сна, утренняя «сонливость»), появление неприятных физических ощущений («сердцебиение», «потливость», «тяжесть в теле», «слабость»). Все эти больные воспринимали свое состояние как дискомфортное. Однако ни в одном случае объективное обследование (клиническое наблюдение, физикальный осмотр, исследование ЭКГ, оценка состояния по UKU, наблюдение «близкими») не подтверждало жалоб больных. Во всех случаях дискомфортные ощущения, которые описывали больные, не были для них новы. Данные опроса (ретроспективная оценка) свидетельствовали, что они испытывали их ранее в периоды начала приема незнакомых им психотропных средств.

Через 30 дней после начала терапии «рисперидоном» состояние больных, описывающих «ухудшение», улучшилось. Дискомфортные ощущения обошлись сами без дополнительных вмешательств. Все пациенты продолжили принимать прежнюю терапию.

Было проведено клинко-статистическое сравнение групп больных с субъективным «ухудшением» (11 чел.) и «без изменения состояния» (15 чел.). В группе пациентов с субъективным «ухудшением» (по сравнению с группой «без изменения состояния») исходно и в процессе наблюдения была более выражена ($p < 0,05$) тяжесть общей психопатологической симптоматики – неврозоподобной, аффективной, ипохондрической и др. (табл. 4). Одновременно в группе «с ухудшением состояния» чаще ($p = 0,04$), чем в группе «без изменения состояния», были представлены симптоматические лекарственные ремиссии (тимопатическая, обсессивная, ипохондрическая) (табл. 5). Все эти больные изначально с недове-

⁸ В настоящем исследовании специально не изучалась частота и тяжесть нейролептической гиперпролактинемии. Однако стоит отметить, что случаев гинекомастии при включении больных в исследование и в процессе его проведения выявлено не было. Отсутствие таких наблюдений, вероятно, связано с тем, что больные с гиперпролактинемией, которая привела бы к развитию гинекомастии, не были включены в исследование.

Таблица 3

Динамика частоты основных побочных эффектов при лечении больных шубообразной параноидной шизофренией в период лекарственной ремиссии отечественным генериком рисперидона «рисперидоном»

Побочный эффект	Исходно	14 дней	30 дней	60 дней	90 дней
Сонливость/седация	6 (19,4%)	6 (19,4%)	6 (19,4%)	5 (16,1%)	5 (16,1%)
Сухость во рту	1 (3,2%)	2 (6,4%)	2 (6,4%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Запоры	1 (3,2%)	1 (3,2%)	0 (0%)	2 (6,4%)	0 (0%)
Ортостатическая гипотензия	2 (6,4%)	1 (3,2%)	2 (6,4%)	0 (0%)	1 (6,4%)
Повышение массы тела	13 (41,9%)	13 (41,9%)	14 (45,2%)	15 (48,4%)	16 (51,6%)
Ослабление сексуального влечения	10 (32,3%)	10 (32,3%)	11 (35,5%)	11 (35,5%)	10 (32,3%)

рием отнесли к назначению нового препарата, что потребовало интенсивного проведения рациональной психотерапии.

Таким образом, данные клинического наблюдения и статистического сравнения свидетельствуют, что субъективное «ухудшение» состояния, не подтвержденное объективным наблюдением, могло быть обусловлено психологическим фактором в виде «реакции» больных на прием нового препарата, а не изменением тяжести психического или соматического состояния, обусловленного усилением проявлений эндогенного заболевания или ухудшением переносимости терапии.

Субъективное ощущение «улучшения» состояния отмечали 5 больных в течение первых 30 дней лечения «рисперидоном». Оно описывалось ими как: «ясность в голове», «четкость мыслей», «бодрость», «спокойствие», «улучшение сна» или «уменьшение сонливости». Однако при регулярных клинических осмотрах и при индивидуальной стандартизированной оценке выраженности психопатологической симптоматики и побочных эффектов (14 и 30 дней терапии) изменений выявлено не было. Малочисленность этой группы больных не позволила провести статистическое сравнение количественных клинических характеристик для выявления предикторов появления ощущения «улучшения» состояния. При сравнении качественных клинических признаков

(структура ремиссии) оказалось, что все случаи субъективного «улучшения» состояния соответствовали синдромальным вариантам ремиссий (только астенический тип) (табл. 5), в структуре которых отсутствовала продуктивная симптоматика. Однако статистически значимых различий между группами по типу ремиссионного состояния выявлено не было (возможно, из-за небольшого числа наблюдений). Необходимо подчеркнуть, что при клинической оценке оказалось, что в психическом состоянии больных с «улучшением» состояния отчетливо определялись нерезко выраженные нарушения стройности мышления (не более 3 баллов – «слабая выраженность» по пункту «специфические расстройства мышления» шкалы PANSS). Вероятно, именно эти нарушения (в сочетании с отсутствием симптоматики невротического регистра) формировали у больных ощущение «улучшения состояния» при приеме нового препарата.

Несмотря на то, что при лечении «рисперидоном» больных шубообразной параноидной шизофренией не было случаев их выбывания из исследования в связи с несоблюдением режима терапии, качество комплаенса в процессе наблюдения менялось. Больные, которые описывали субъективный дискомфорт при отмене «рисполепта» и назначении «рисперидона» (11 случаев) обсуждали с врачом возможность возвращения к прежнему лечению.

Таблица 4

Сравнение динамики тяжести психопатологической симптоматики у больных шубообразной параноидной шизофренией в группах с субъективным «ухудшением» и без «ухудшения» состояния

Клиническая характеристика	Исходно	14 дней	30 дней	60 дней	90 дней
PANSS positive (группа «без изменения состояния»)	10,00±0,95	10,07±1,19	9,80±1,30	9,93±1,09	10,07±1,06
PANSS positive (группа «с ухудшением состояния»)	9,73±1,11	10,36±1,43	10,36±1,16	9,91±0,85	9,82±0,91
Статистическая значимость различий	Не выявлена ($p>0,05$)				
PANSS negative (группа «без изменения состояния»)	11,87±2,09	12,07±2,01	11,93±2,05	12,00±2,02	11,80±1,80
PANSS negative (группа «с ухудшением состояния»)	13,73±2,79	13,82±2,93	13,64±2,95	13,36±2,62	13,55±2,44
Статистическая значимость различий	Не выявлена ($p>0,05$)				
PANSS global (группа «без изменения состояния»)	21,40±1,98	21,80±1,95	21,93±1,99	21,87±2,22	21,27±2,14
PANSS global (группа «с ухудшением состояния»)	31,27±3,88	31,27±3,42	30,18±2,83	29,36±2,95	28,82±2,72
Статистическая значимость различий	Выявлена ($p<0,05$)				

Таблица 5

Сравнение качества ремиссий в группах больных с «ухудшением» и без изменения состояния, с «улучшением» и без изменения состояния

Клиническая характеристика		Группа с «ухудшением состояния»	Группа «без изменения состояния»	Группа с «улучшением состояния»	Статистическая значимость различий
Тип ремиссии	Синдромальные	1	8	–	Выявлена ($p=0,04$)
	Симптоматические	10	7	–	
	Синдромальные	–	8	5	Не выявлена ($p=0,1$)
	Симптоматические	–	7	0	

В этих случаях потребовалось проведение психотерапии, направленной на разъяснение рациональности продолжения назначенного лечения. Напротив, в случае появления субъективного «улучшения» состояния больные принимали терапию охотнее, чем ранее.

Заключение

Несмотря на распространенное мнение, что определение в доклинических исследованиях фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности является достаточным условием для констатации факта терапевтической эквивалентности генерического и оригинального препаратов [18, 19], в последнее время все чаще высказывается вполне обоснованная точка зрения [4–6, 8, 10, 12, 17] о необходимости проведения специальных исследований, посвященных изучению их терапевтической эквивалентности в условиях клинической практики.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о терапевтической эквивалентности оригинального препарата рисперидона «рисполепта» (производство «Janssen») и его отечественного генерика «рисперидона» (производство «Органика») у больных шизоформной параноидной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии. У таких больных отмена «рисполепта» и назначение «рисперидона» в эквивалентной дозе не приводит к изменению тяжести психопатологической симптоматики и не сопровождается изменением спектра и выраженности побочных эффектов терапии. Важно, что представленные данные были получены при проведении исследования, методика которого (проспективное наблюдательное с заменой одного препарата на другой) моделирует ситуацию, часто возникающую в условиях современного практического здравоохранения (необходимость изменения терапии в связи с переходом от закупок одного генерика к закупкам другого генерика аптечными подразделениями психиатрических учреждений). Это позволяет экстраполировать полученные результаты в условия повседневной клинической практики.

Интерес представляют данные о появлении у некоторых больных субъективного ощущения «изменения» состояния после отмены «рисполепта» и начала терапии «рисперидоном». Ощущение «ухудшения» состояния появляется у больных с симпто-

матическими ремиссиями, в структуре которых присутствует аффективная, невротоподобная или ипохондрическая симптоматика. Оно редко описывается пациентами с синдромальными ремиссиями и с шизофреническим дефектом. «Улучшение» состояния отмечается больными с синдромальными типами ремиссий (при условии наличия в их структуре астенической симптоматики и нерезко выраженных нарушений стройности мышления) и не описывается пациентами с симптоматическими ремиссиями. Вероятно, явление субъективного «изменения» состояния связано с психологической «реакцией» больных на назначение нового препарата подобно феноменам «отрицательного плацебо-эффекта» («психологических побочных эффектов») и «плацебо-эффекта» [3, 11, 13, 14].

Явление субъективного «изменения» состояния имеет большое практическое значение. Испытываемый больными дискомфорт может приводить к снижению качества терапевтического сотрудничества (комплаенса)⁹. Хотя в настоящем исследовании таких случаев не было (из-за строгого контроля над приемом больными лекарств и проведения индивидуальной психотерапии в условиях университетской психиатрической клиники), необходимо учитывать, что в повседневной клинической практике последствия субъективного «ухудшения» могут быть более драматичными. Напротив, у больных с субъективным «улучшением» возможно повышение качества терапевтического сотрудничества (комплаенса). Этот эффект можно использовать для формирования терапевтического сотрудничества у больных, неохотно принимающих терапию. Следует ожидать, что назначение «нового» препарата будет воспринято этими больными более благожелательно, чем продолжение лечения «старым» средством.

⁹ Необходимо учитывать, что качество терапевтического сотрудничества (комплаенса) при замене одного препарата на другой иногда может снижаться даже при отсутствии субъективного ощущения «ухудшения» состояния. Некоторые больные (не только психическими расстройствами, но даже соматическими заболеваниями) неохотно принимают генерики, если ранее они лечились оригинальным препаратом [20–22]. Вероятно, границы этого явления следует расширить за пределы схемы смены терапии «оригинальный препарат – генерик» до пределов схемы смены терапии «хорошо известный больному оригинальный препарат или препарат-генерик – неизвестный больному оригинальный препарат или препарат-генерик».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынбеков К.С. Открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование препаратов рилептид и рисполепт при лечении психотических расстройств шизофренического спектра // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. Т. 83, № 2. С. 70–73.
2. Ахапкин Р.В. Исследование терапевтической эквивалентности двух препаратов рисперидона – рилептида и рисполепта у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008. Т. 108, № 8. С. 29–33.
3. Ахапкин Р.В., Аведисова А.С. Оценка терапевтической эквивалентности двух препаратов кветиапина (Кетилепт и Сероквель) у больных расстройствами шизофренического спектра // Психиатрия и психофармакотерапия. 2010. Т. 12, № 3. С. 13–17.
4. Бездетко Н.В. Економічні аспекти взаємозамінності препаратів в психіатрії (на прикладі атипичного антипсихотика Амісульприду) // Український Вісник Психоневрології. 2012. Т. 20, № 1. С. 40–43.
5. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии. Ремедиум, 2003. С. 7–8, 4–9.
6. Бохан Н.А., Дресвянников В.Л., Старичков Д.А. и соавт. Дженирик и бренд: сходства и различия оригинальных и воспроизведенных психоактивных лекарственных средств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2007. № 4. С. 85–88.

7. Васильев А., Кукес В., Меркулов В. и соавт. Мировой опыт в оценке взаимозаменяемости препаратов для медицинского применения // *Врач*. 2015. № 8. С. 81–85.
8. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // *Ремедиум*. 2011. № 2. С. 69–70.
9. Дробижев М.Ю. Бренды и генерики: аргументы и факты // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007. Т. 9, № 3. С. 43–49.
10. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Генерическая замена в психиатрии: состояние вопроса // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, № 3. С. 74–76.
11. Колчев А.И. Эффективность лечения шизофрении спериданом и rispолептом в эквивалентных терапевтических дозах // *Психиатрия*. 2010. Т. 43, № 1. С. 48–53.
12. Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011. № 2. С. 241–245.
13. Лапин И.П. Личность и лекарство. Введение в психологию фармакотерапии. СПб.: ДЕАН, 2001. 416 с.
14. Лапин И.П. Психологические помехи фармакотерапии. СПб.: Издательство Н-Л. 2010, 64 с.
15. Меркель В.А., Черёмин Р.А., Куликова А.Н. и др. Социальные и клинические аспекты выбора антипсихотической терапии: применение препарата rispолекс при комплексном лечении пациентов-хроников, страдающих шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, № 2. С. 93–97.
16. Софронов А.Г., Спикина А.А., Парфенов Ю.А. и соавт. Динамика назначения антипсихотиков в Санкт-Петербурге (2006–2011 гг.) // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012. Т. 22, № 4. С. 63–68.
17. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // *Справочник поликлинического врача*. 2012. № 4. С. 32–36.
18. Guidance for industry: Bioequivalence recommendations for specific products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/ucm072872.pdf>
19. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: EMEA. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
20. Håkonsen H., Eilertsen M., Borge H. et al. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? // *Curr. Med. Res. Opinion*. 2009. Vol. 25, N 10. P. 2515–2521.
21. Keenum A.J., Devoe J.E., Chisolm D.J. et al. Generic medications for you, but brand-name medications for me // *Res. Soc. Administrative Pharmacy*. 2012. Vol. 8, N 6. P. 574–578.
22. Nuss Ph., Taylor D., De Hert M. et al. The generic alternative in schizophrenia – opportunity or threat? // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18, N 12. P. 769–775.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ РИСПЕРИДОНА: «РИСПОЛЕПТА» И «РИСПЕРИДОНА ОРГАНИКА»

Д.С. Данилов

Проведено проспективное натуралистическое исследование терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов rispеридона. Обследованы больные шубообразной параноидной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии. Все пациенты до начала исследования принимали оригинальный препарат rispеридона. Перед началом исследования во всех случаях оригинальный препарат отменялся и назначался его генерик в эквивалентных дозах. Динамическое наблюдение показало, что в течение 90 дней после изменения терапии психическое состояние больных оставалось стабильным, спектр и выраженность побочных эффектов не менялись, случаев осложнений лечения не наблюдалось. У части больных появлялось субъективное ощущение изменения состояния (улучшения или ухудшения), не подтвержденное объективным наблю-

дением. Это явление было расценено как проявление отрицательного плацебо-эффекта или плацебо-эффекта. Оно влияло на качество терапевтического сотрудничества (комплаенса). Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов rispеридона при лечении больных параноидной шубообразной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии.

Ключевые слова: антипсихотические средства, шизофрения, лекарственная ремиссия, оригинальный препарат, препарат-генерик, rispеридон, терапевтическая эквивалентность, эффективность, переносимость, плацебо-эффект, отрицательный плацебо-эффект, «психологические» побочные эффекты, терапевтическое сотрудничество (комплаенс).

ASSESSMENT OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE OF ORIGINAL AND GENERIC RISPERIDONE: RISPOLEPT AND RISPERIDONE ORGANICA

D.S. Danilov

The author reports the results of a prospective naturalistic comparative investigation of therapeutic efficacy of original vs. generic rispеридone medication. Material: patients with recurrent paranoid schizophrenia in remission; all of them have previously received an original rispеридone medication. Before beginning of this investigation, the original medication in all cases was replaced by a generic in equivalent dose. Follow-up showed that during 90 days after the medication change, the patients' mental condition remained stable, with similar range and severity of side effects and no complications on new medication. A part of the patients reported a subjective feeling of change in their condition (to the better

or to the worse) but it was not supported by objective observations. This phenomenon is considered as a manifestation of a nocebo effect or placebo effect. It influenced the quality of therapeutic relationship (compliance). The data obtained suggest equivalent therapeutic efficacy for both original and generic rispеридone medications used in the treatment of patients with recurrent paranoid schizophrenia in remission.

Key words: antipsychotics, schizophrenia, remission, original medication, generic, rispеридone, equivalent therapeutic efficacy, tolerability, placebo effect, nocebo effect, 'psychological' side effects, therapeutic relationship (compliance).

Данилов Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; e-mail: clinica2001@inbox.ru

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОРЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.Д. Самойлова, Ю.Б. Барыльник

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Шизофрения является заболеванием, для которого характерно разнообразие клинических проявлений, которые, в свою очередь, могут явиться причиной трудностей, возникающих в выборе определенного антипсихотика, наиболее подходящего для терапии каждого конкретного случая [1].

При этом длительное течение болезни, склонность к рецидивированию и хронификации, относительная эффективность фармакотерапии усугубляют ситуацию. В результате, лица, страдающие шизофренией, обнаруживают ту или иную степень социальной недостаточности, ограничение работоспособности или стойкую ее утрату – 40% больных являются инвалидами [5]. Социальную значимость проблемы подчеркивает также преобладание косвенных (социальных) затрат, связанных с «недопроизведенным» внутренним валовым продуктом, над прямыми (медицинскими) затратами: соотношение косвенные/прямые затраты в большинстве стоимостных анализов бремени шизофрении составляет 3–4:1 [6].

Сама же шизофрения занимает 26-е место в перечне этих заболеваний. А к 2020 году шизофрения займет 20-ю позицию и прогнозируемое увеличение составит 17 млн. лет, прожитых в нетрудоспособном состоянии, то есть 1,25% общего ущерба [8].

В настоящее время не существует препарата, который мог бы соответствовать потребностям всех пациентов. Каждый новый антипсихотик может предоставлять дополнительные возможности терапии, в условиях, когда врачи ставят целью терапии пациентов с шизофренией не только купирование симптоматики, но и восстановление должного уровня социального функционирования [11].

По данным литературы, частота случаев несоблюдения больными схемы приема антипсихотических препаратов колеблется в пределах 11–80%. Весьма значимым фактором является наличие у пациентов доверительных отношений, а также взаимопонимания и должного контакта с лечащим врачом, заинтересованного участия в процессе терапии, позво-

ляющих минимизировать нарушения ими предписанных медицинских рекомендаций. Эти обстоятельства делают необходимым создание так называемого терапевтического альянса, поддержание которого является важным показателем врачебного профессионализма и залогом успешной терапии [3]. R. Кемп и соавт. [9] разработали метод комплаенс-терапии для лечения больных с острыми смешанными психотическими состояниями, направленный на улучшение выполнения пациентами врачебных рекомендаций, касающихся психофармакотерапии. Преимущества комплаенс-терапии состоят в том, что для ее осуществления требуется 6–12 психотерапевтических сессий, это практичное и легко реализуемое вмешательство в реальных клинических условиях. Акцент на сотрудничестве в рамках терапевтического взаимодействия хорошо согласуется с растущей заинтересованностью медицинских работников в соблюдении прав пациентов и, одновременно, с пониманием необходимости повышения полномочий пользователей психиатрической помощи [9]. По данным ряда проведенных исследований метод комплаенс-терапии показал достаточно высокую эффективность у больных шизофренией при непосредственной оценке. При этом сохраняются актуальность дальнейшего исследования влияния данного вмешательства на различные факторы комплаентности для более полного и всестороннего изучения отдаленных результатов лечения и лучшего понимания механизмов воздействия [3].

Основным классом психотропных средств, используемых для лечения шизофрении, по-прежнему остаются нейролептики. При этом действие родоначальников класса – типичных нейролептиков – оказалось направленным, в основном, на ослабление проявлений продуктивной симптоматики. Что касается негативных симптомов, типичные нейролептики оказывают ограниченное влияние: обедняется мышление, возникает социальная отгороженность, утрачивается эмоциональная выразительность. Побочные эффекты нейролептиков многочис-

ленны: сонливость, прибавка в весе, ортостатическая гипотензия, запор, сухость во рту. Кроме того, традиционные нейролептики часто вызывают экстрапиримидные расстройства. Современный этап лечения эндогенных расстройств характеризуется появлением значительного количества новых психотропных средств, представляющих определенные преимущества при терапии психических расстройств. Появление класса атипичных нейролептиков, лишенных, прежде всего, таких побочных эффектов, явилось важным этапом в лечении шизофрении. В сравнении с типичными, атипичные нейролептики вызывают меньше побочных эффектов со стороны двигательной сферы, что может способствовать лучшему соблюдению терапевтического режима, и, следовательно, повышению комплаенса и их клинической эффективности [13]. Исследование EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial) подтвердило преимущества атипичных антипсихотиков (в первую очередь, кветиапина и амисульприда) в лечении больных шизофренией. При этом коэффициенты отмены и переносимости у этих препаратов оказались достоверно лучше даже при сравнении с низкими дозами галоперидола [10].

Большие перспективы в улучшении качества жизни больных связывают с возможностью атипичных нейролептиков уменьшать проявления негативной симптоматики, в том числе эмоционального дефицита, что способствовало бы в определенной степени нормализации когнитивных функций. Несмотря на это, внедрение атипичных нейролептиков сталкивается с определенными трудностями, т.к. стоимость затрат на их приобретение намного превосходит стоимость терапии типичными нейролептиками [11]. Исследователями обнаружены различия в субъективных оценках качества жизни больными шизофренией, получающими традиционные нейролептики или атипичные антипсихотики. В целом, на этапе формирования лекарственных ремиссий исследователями отмечены наиболее стабильно высокие субъективные показатели качества жизни в сфере социально-правового статуса (ядерный модуль). Наиболее стабильно низкие показатели (плохое качество жизни) обнаружены у больных шизофренией в духовной сфере (специфический модуль), психологической сфере. При этом, важное значение имеет вид психофармакотерапии. Так, авторы подчеркивают достоверно более высокие субъективные показатели качества жизни в субсферах «Связанное с психическим здоровьем качество жизни» и «Особенности сексуального общения» у больных, получающих атипичные нейролептики по сравнению с больными, получающими традиционные препараты [12]. Многочисленные работы, посвященные изучению качества жизни больных шизофренией, демонстрируют зависимость субъективных показателей качества жизни от многих факторов, которые могут быть объединены в три основные группы: психосоциальных, терапев-

тических и процессуальных факторов. Влияние этих факторов на индивидуальные изменения показателей качества жизни больных шизофренией может объяснять от 12 до 36% различий [11].

По накопленным к настоящему времени данным новый атипичный антипсихотик сертиндол может рассматриваться в качестве значимой альтернативы в терапии пациентов, страдающих шизофренией [4].

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа показателей психореабилитации пациентов с шизофренией в зависимости от получаемой терапии.

Исследование проводилось с 2015 года на кафедре психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России и на базе Областной клинической психиатрической больницы им. Св.Софии Саратовской области.

В исследование было включено 105 пациентов, страдающих параноидной шизофренией от 18 до 55 лет (средний возраст $35,8 \pm 1,4$ года, 62 жен., 43 муж.). Пациенты методом рандомизации случайных чисел разделялись на три группы: I группу составили 35 пациентов, которым был назначен сертиндол, во II группу вошли 35 пациентов, получавших зуклопентиксол и в III – 35 пациентов, получавших клозапин. Видом реабилитационных мероприятий являлась индивидуальная комплаенс-терапия. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Полностью завершили лечение 95% пациентов (1 пациент не завершил исследование в связи с переездом в другой город).

Исследование включало анализ амбулаторных и стационарных карт пациентов; применение клинической шкалы PANSS для оценки продуктивной и негативной симптоматики [16]; психодиагностические шкалы для оценки когнитивных функций – модифицированная методика Hinting Task [14], тест на распознавание эмоций «Лица Экмана» [15]; компьютеризированный тест Векслера [18]; опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных [7]; шкала приверженности лечению Мориски-Грина [17].

Обследование пациентов проводилось в пять этапов: при поступлении, перед выпиской из стационара (через 2 мес. после начала лечения) и амбулаторно, через 3 и 6 месяцев после выписки и через год.

Вариационно-статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica» с применением описательной статистики, корреляционного и дисперсионного анализов. Применяли параметрический при нормальном распределении признаков и непараметрический, независимо от типа распределения, методы. Различия считали статистически значимыми при 95, 99 и 99,9%-м порогах вероятности.

С целью выявления статистически значимых различий на представленных по результатам исследования графиках отражен сравнительный анализ показателей на 1 и 5 визитах. Длительность терапевтического курса составляла 1 год.

Так по шкале для оценки динамики психопатологической симптоматики PANSS статистически значимые изменения ($p < 0,05$) отмечались в субшкалах Р (тяжести продуктивной симптоматики) и G (общепсихопатологической симптоматики).

К завершающему этапу лечения снижение средней оценки тяжести продуктивной симптоматики по субшкале позитивных симптомов Р в группе пациентов, получающих лечение сертиндолом, составило с $19,08 \pm 5,14$ до $12,53 \pm 3,48$. При этом в группе зуклопентиксола и клозапина – снижение аналогичного показателя составило с $23,4 \pm 3,11$ до $15,25 \pm 4,77$ и с $19,8 \pm 3,97$ до $14,92 \pm 3,43$ соответственно. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Изменение средней оценки тяжести продуктивной симптоматики по субшкале позитивных симптомов Р в трех группах пациентов к моменту завершения терапии по сравнению с исходным уровнем отражено на рис. 1.

Субшкала G представляет собой общую психопатологическую шкалу для оценки выраженности других психических нарушений по следующим 16 признакам: соматизация, тревожность, чувство вины, внутреннее напряжение, манерность движений и поз, депрессия, двигательная заторможенность, негативизм, необычное содержание мышления, дезориентировка, снижение внимания, нарушение суждений и критики, волевые нарушения, снижение контроля побуждений, аутизация, активная социальная изоляция [16].

К концу лечения снижение средней оценки тяжести симптоматики по общей психопатологической субшкале G в группе пациентов, получающих лечение сертиндолом, составило с $56,15 \pm 5,31$ до $36,9 \pm 10,18$. При этом в группе зуклопентиксола и клозапина – снижение аналогичного показателя составило с $46,78 \pm 12,68$ до $35,11 \pm 8,49$ и с $44,75 \pm 6,46$ до $41,33 \pm 8,09$ соответственно ($p < 0,05$).

Изменение средней оценки тяжести психических нарушений по субшкале G в исследуемых группах пациентов к моменту завершения терапии по сравнению с исходным уровнем отражено на рис. 2.

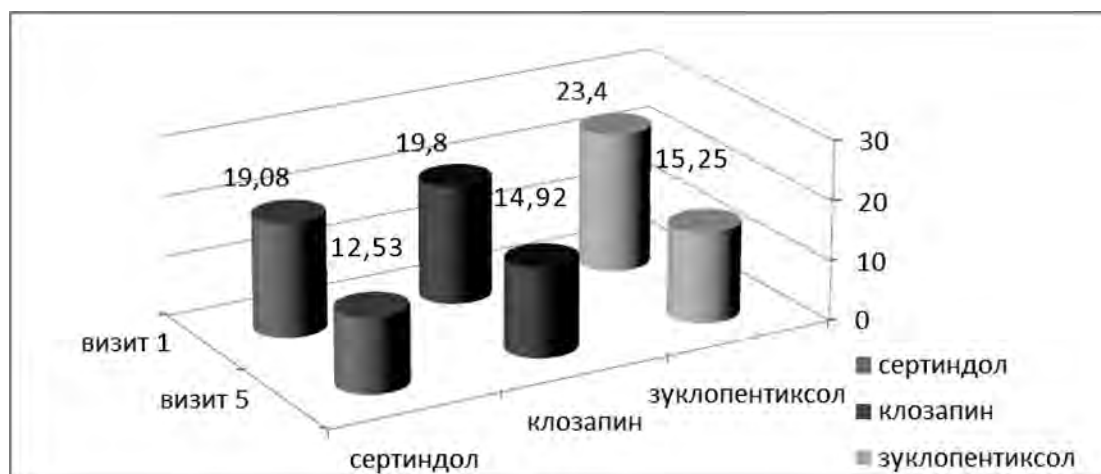


Рис. 1. Динамика показателей по субшкале Р (PANSS) в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

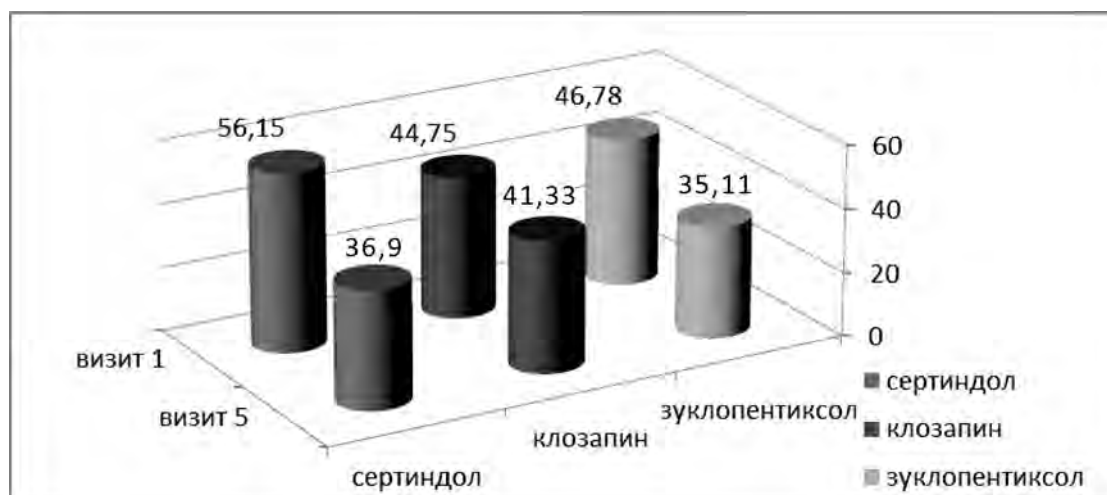


Рис. 2. Динамика показателей по субшкале G (PANSS) в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

Таким образом, по результатам проведенного исследования отмечалось практически равное снижение психопродуктивной симптоматики по обоим субшкалам во всех 3 исследуемых группах.

В процессе терапии сертиндолом к визиту 5 отмечалось улучшение когнитивного функционирования, по сравнению с другими группами. Данное улучшение касалось, прежде всего, повышения показателей по шкале социального интеллекта Hinting Task. Так показатель «Понимание намека» к концу проводимой терапии сертиндолом улучшился с $5,75 \pm 1,18$ до $7,1 \pm 0,17$. Тогда как аналогичный показатель в группах сравнения изменился следующим образом – с $7,25 \pm 1,18$ до $7,97 \pm 0,17$ в группе зуклопентиксола и с $7,79 \pm 0,59$ до $7,92 \pm 0,41$ в группе клозапина. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Описанные изменения проиллюстрированы на рис. 3.

Помимо улучшения «Понимание намека» по шкале Hinting Task, также произошел рост показателя «Социальные знания» в группе пациентов, получающих терапию сертиндолом, с $3,81 \pm 0,52$ до $4,00 \pm 0$ на 1 и 5 визитах соответственно (рис. 4). По сравнению

с другими группами, повышение данного показателя в группе пациентов, получающих сертиндол, оказалось максимальным, что подтверждают следующие полученные результаты: в группе зуклопентиксола наблюдалось изменение параметра «Социальные знания» с $3,96 \pm 0,2$ до 4,0, в группе клозапина – с $3,35 \pm 0,81$ до $3,85 \pm 0,37$ на первом и последнем этапах наблюдения ($p < 0,05$).

В ходе исследования к концу проводимого лечения также отмечалось изменение показателя эмоционального интеллекта. В группе пациентов, получающих терапию сертиндолом, данный показатель улучшился максимально. Его значение составило $4,94 \pm 1,62$ на визите 1 и $5,21 \pm 1,40$ в конце лечения. В группе зуклопентиксола изменения среднего показателя эмоционального интеллекта на основании данных по шкале «Лица Экмана» составили с $4,14 \pm 1,62$ до $4,64 \pm 1,4$, тогда как в группе клозапина отмечалось некоторое снижение исследуемого параметра – с $3,63 \pm 0,92$ до $3,5 \pm 0,78$ на 1 и 5 визитах соответственно. При этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (рис. 5).

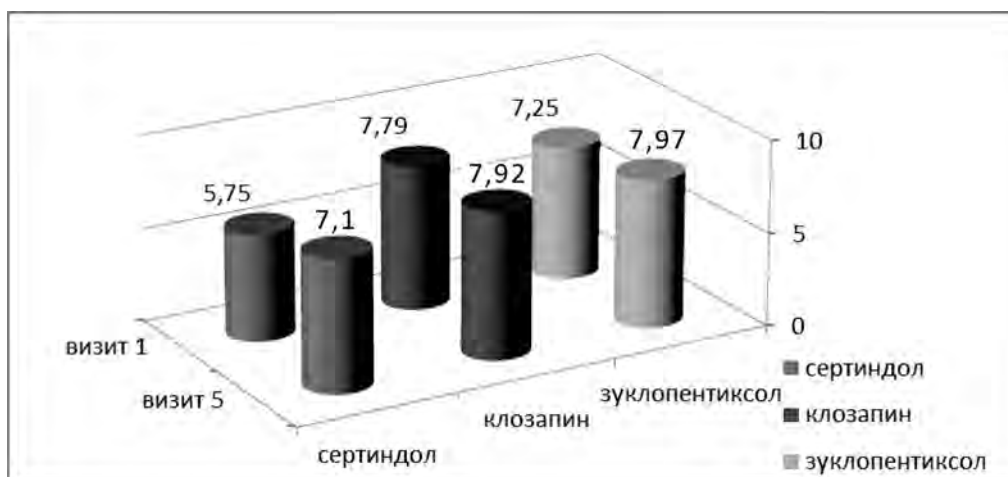


Рис. 3. Динамика показателей по субшкале «Понимание намека» (Hinting task) в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

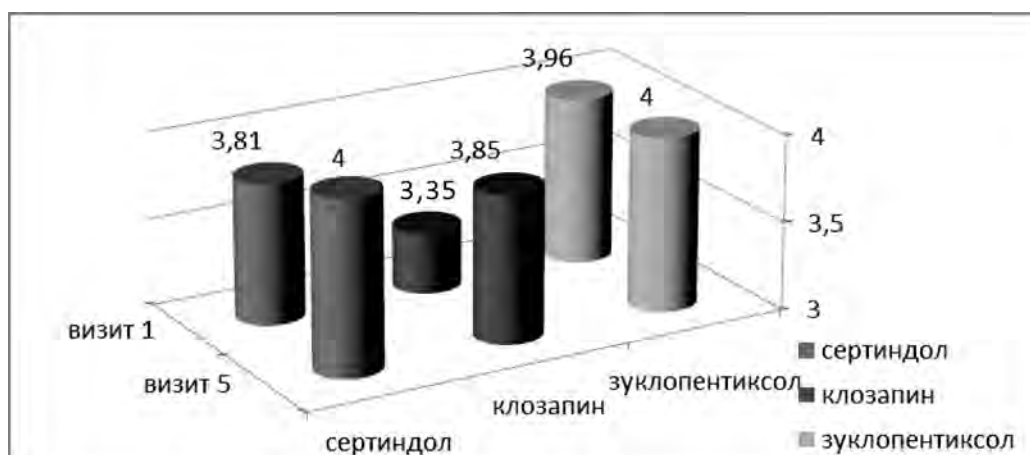


Рис. 4. Динамика показателей по субшкале «Социальные знания» (Hinting task) в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

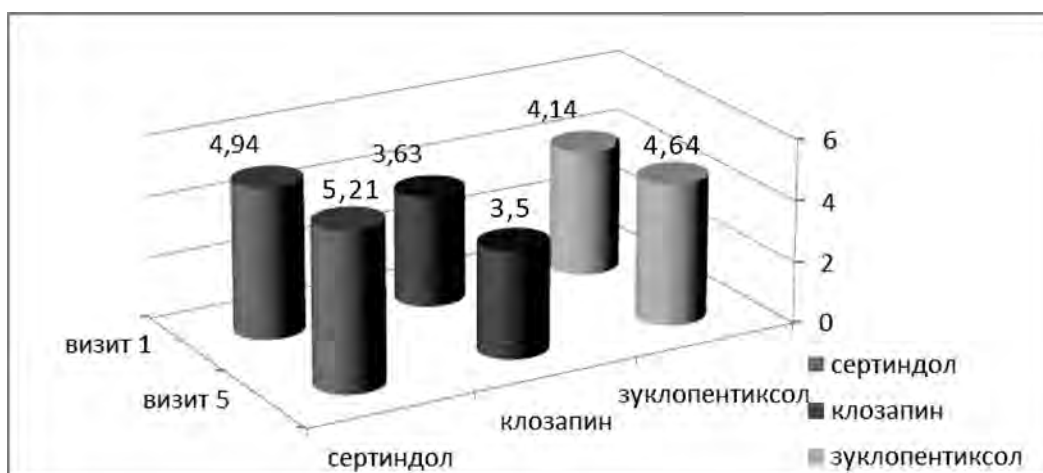


Рис. 5. Динамика показателей по шкале «Лица Экмана» в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

К визиту 5 в группе пациентов, получающих сертиндол, также было отмечено повышение всех показателей по шкале Векслера. Так, средний балл невербального интеллекта в данной группе возрос с $18,75 \pm 15,26$ до среднего значения $20,81 \pm 15,7$ за счет улучшения показателей задания «шифровка» (с $18,89 \pm 20,42$ до $20,28 \pm 20,84$) и «недостающие детали» (с $6,47 \pm 4,3$ до $7,11 \pm 4,54$) при $p < 0,05$. В группах сравнения на 1 и 5 визитах исследования отмечались следующие изменения – в группе зуклопентиксола показатель невербального интеллекта повысился с $7,4 \pm 4,27$ до $7,8 \pm 5,66$, тогда как в группе клозапина отмечалось некоторое снижение данного показателя с $15,0 \pm 12,27$ до $11,54 \pm 11,29$ к этапу завершения терапии ($p < 0,05$).

Средний балл вербального интеллекта к концу лечения в группе сертиндола улучшился с $35,94 \pm 11,14$ до $39,36 \pm 10,85$. При этом в группах зуклопентиксола и клозапина отмечалось некоторое снижение данного показателя – с $32,15 \pm 9,22$ до $31,45 \pm 9,62$ и с $40,7 \pm 9,26$ до $35,87 \pm 10,82$ соответственно ($p < 0,05$).

При проведении компьютеризированного варианта теста Векслера средний балл общего интеллекта в группе пациентов, получающих сертиндол, вырос с $54,69 \pm 22,4$ до $60,22 \pm 23,0$. В группах зуклопентик-

сола и клозапина произошло снижение данного показателя с $39,2 \pm 10,36$ до $38,65 \pm 12,04$ и с $55,7 \pm 14,7$ до $47,42 \pm 13,52$ к концу лечения соответственно ($p < 0,05$). Сравнительные изменения показателя общего интеллекта по результатам компьютеризированного варианта теста Векслера приведены на рис. 6.

В результате исследования было отмечено, что пациенты в группе сертиндола лучше соблюдали режим приема терапии ($3,83 \pm 0,42$) по сравнению с группами зуклопентиксола ($3,17 \pm 1,16$) и клозапина ($2,05 \pm 0,38$) при $p < 0,05$ (рис. 7).

Повышение показателя общего благополучия максимально было отмечено в группе сертиндола к концу проводимой терапии (средний балл $2,78 \pm 1,02$ на этапе 1 и $3,16 \pm 0,74$ на этапе 5 соответственно). При этом в группе зуклопентиксола также отмечалась положительная динамика данного показателя ($2,25 \pm 0,55$ и $2,75 \pm 0,44$ соответственно), однако в меньшей степени, чем в группе сертиндола. В то время как в группе клозапина показатель общего благополучия к концу лечения остался без динамики ($2,67 \pm 0,76$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (рис. 8).

Помимо общего благополучия, при проводимой терапии сертиндолом отмечалось статистически

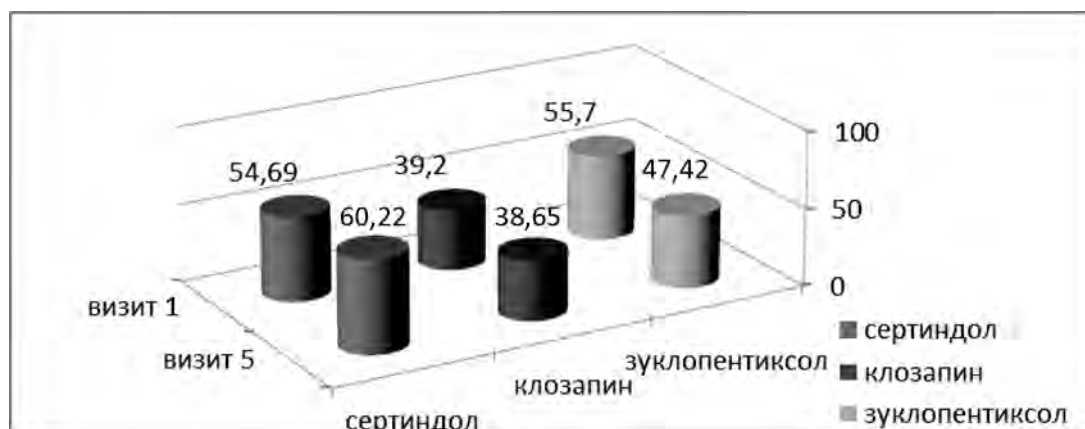


Рис. 6. Динамика показателей по шкале Векслера в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

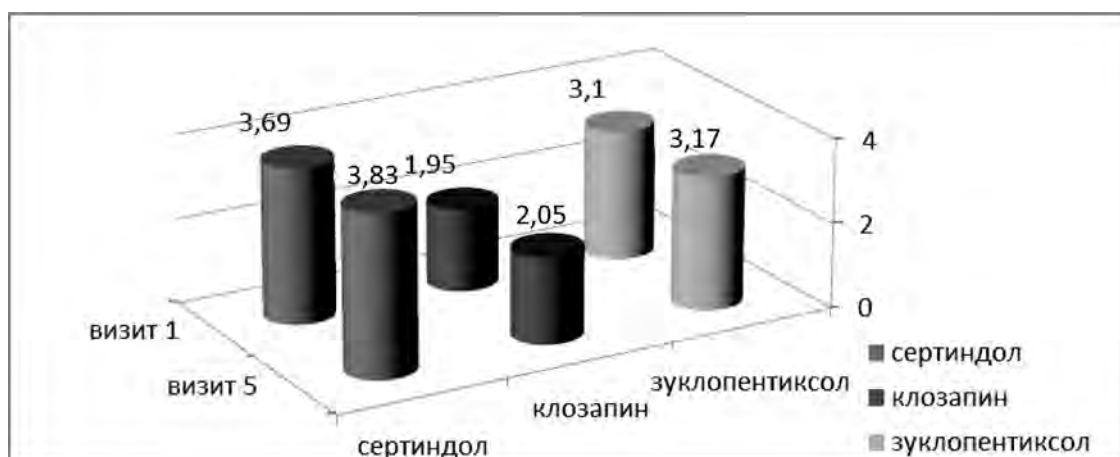


Рис. 7. Динамика показателей по шкале Мориски-Грина в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

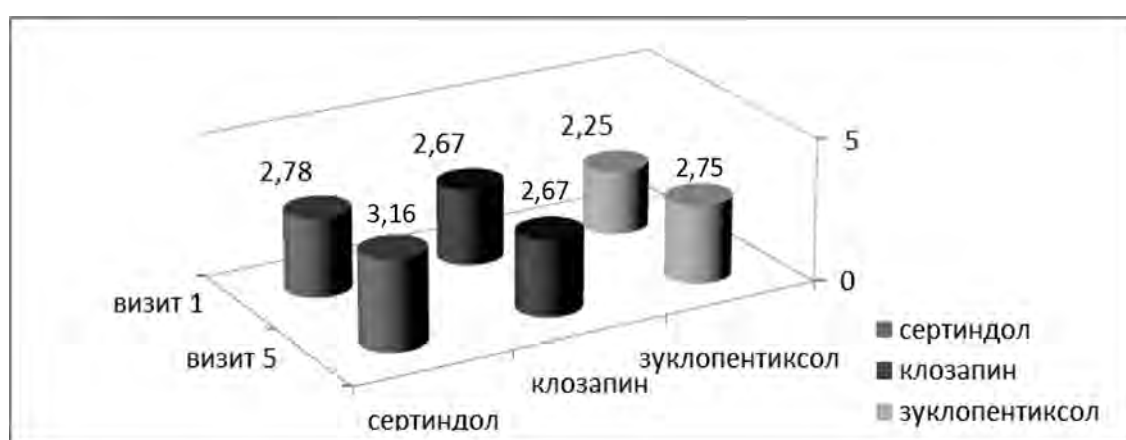


Рис. 8. Динамика показателя общего благополучия в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

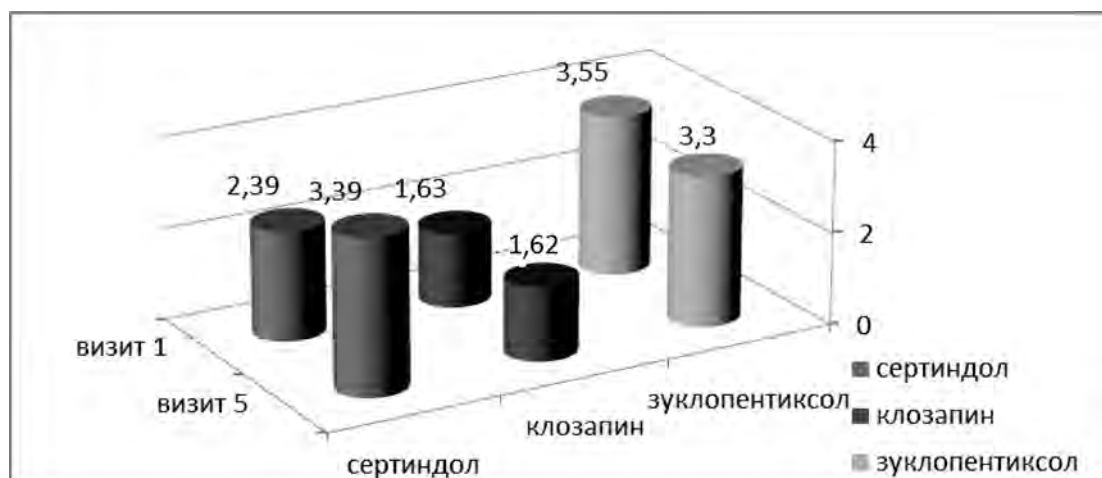


Рис. 9. Динамика показателя трудоспособности в зависимости от получаемого препарата ($p < 0,05$)

значимое, по сравнению с другими группами, улучшение показателя трудоспособности ($2,39 \pm 1,29$ и $3,39 \pm 0,73$ соответственно на 1 и 5 визитах). В группах зуклопентиксола и клозапина данный показатель изменился следующим образом – с $3,55 \pm 1,1$ до $3,3 \pm 1,12$ и с $1,63 \pm 0,49$ до $1,62 \pm 0,49$ соответственно, что иллюстрирует его снижение

к концу терапии данными препаратами ($p < 0,05$) (рис. 9).

Таким образом, по результатам проведенного исследования отмечалась стабильная редукция психопродуктивной симптоматики во всех группах пациентов, получающих лечение исследуемыми препаратами. Сертиндол был наиболее эффек-

тивным препаратом, улучшающим когнитивный профиль пациентов. Показатель комплаентности был максимальным в группе сертиндола. Критерии качества жизни (общее благополучие и трудоспособность), согласно опроснику для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных, у группы пациентов, получающих сертиндол, оказались выше, чем в других исследуемых группах.

На основании полученных данных можно сделать выводы о том, что при практически равном улучшении показателей по шкале PANSS во всех трех группах изучаемых препаратов имеет место максимальная эффективность показателей когнитивных шкал, комплаенса, а также качества жизни и социального функционирования в группе сертиндола. Таким образом, можно говорить о том, что сертиндол является препаратом выбора при длительном амбулаторном лечении пациентов с шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынбеков К.Н. Фармакоэкономические аспекты терапии шизофрении // Российский психиатрический журнал. 2014. № 6. С. 51–55.
2. Ахмерова И.Ю. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование шизофрении в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.06, 03.02.07. Москва, 2012. –24 с.
3. Бабин С.М., Шлафер А.М., Сергеева Н.А. Комплаенс-терапия больных шизофренией // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2011. N2. URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 30.03.2016).
4. Гурович И.Я., Саркисян Г.Р. Фармакоэкономические аспекты терапии шизофрении атипичным антипсихотиком сердолектом (сертиндолом) // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. № 3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/farmakoeconomicheskie-aspekty-terapii-shizofrenii-atipichnym-antipsihotikom-serdolektom-sertindolom>
5. 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.: Медпрактика-М, 2012. 599 с.
6. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Козырев В.Н. и соавт. Стоимостной анализ бремени шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. Т. 12, № 3. С. 46–55.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 2. С. 35–40.
8. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: Дисс. канд. мед. наук. М., 2006. 167 с.
9. Кемп Р., Девид А., Хейворд П. Комплаенс-терапия: [пер. с англ.] // Обзор современ. психиатрии. 2000. Вып. 5. С. 91–101.
10. Кожина А.М., Гайчук Л.М. Опыт применения препарата солерон в терапии шизофрении // Украинський вісник психоневрології. 2010. Т. 18, № 4. С. 116–117.
11. Масловский С.Ю. Социальное функционирование и качество жизни больных шизофренией при проведении поддерживающей психофармакотерапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 28 с.
12. Оруджев Н.Я., Можаров Н.С. Арипипразол (амдоал): атипичный нейролептик при лечении шизофрении // Лекарственный вестник. 2014. № 2, Т. 8. С. 30–33.
13. Тараканова Е. А., Кожанов А. В. Современная психофармакотерапия при шизофрении: сохранение жизни больных // ВАЗ 2015. № 12 (1). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-psihofarmakoterapiya-pri-shizofrenii-sohranenie-zhizni-bolnyh>
14. Corcoran R., Mercer G., Frith C.D. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia // Schizophr. Res. 1995. Vol. 17, N 1. P. 5–13.
15. Ekman P., Friesen W. Picture of Facial Affect. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.
16. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. et al. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Technical Manual. MHS. 2006.
17. Morisky O.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med. Care. 1986. 24. P. 67–74.
18. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. N.Y., 1955.

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОРЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.Д. Самойлова, Ю.Б. Барыльник

Шизофрения является заболеванием, характеризующимся разнообразием клинических проявлений, которые могут явиться причиной трудностей, возникающих в выборе определенного антипсихотика, наиболее подходящего в терапии каждого конкретного случая. В настоящее время не существует препарата, который мог бы соответствовать потребностям всех пациентов. Каждый новый антипсихотик может предоставлять дополнительные возможности терапии, в условиях, когда врачи ставят целью терапии пациентов с шизофренией не только купирование симпто-

матики, но и восстановление должного уровня социального функционирования. На основании проведенного сравнительного анализа показателей психореабилитации методом индивидуальной комплаенс-терапии пациентов с шизофренией в зависимости от получаемой терапии, можно говорить о том, что сертиндол является препаратом выбора при длительном амбулаторном лечении пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, сертиндол, психореабилитация, комплаенс-терапия.

PSYCHO-REHABILITATION POTENTIAL OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS ON DIFFERENT MEDICATIONS

D.D. Samoilova, Yu.B. Barylnik

Schizophrenia is a disease with a vast variety of clinical symptoms, and for that reason, it may be difficult to choose the right antipsychotic for every concrete case. So far, there is no medication that would meet the needs of all patients. Every new antipsychotic may offer new chances when the treatment is aimed not only at managing the symptoms but also recovery of adequate level of patients' social functioning. On the basis of comparative analysis

of psycho-rehabilitation parameters while using individual compliance-therapy with specific medication, the authors conclude that sertindol happens to be a first-choice medication in long-term outpatient treatment of schizophrenic patients.

Key words: schizophrenia, sertindol, psycho-rehabilitation, compliance-therapy.

Самойлова Дарья Дмитриевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России; e-mail: ddkarelina@mail.ru

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; e-mail: juljab@yandex.ru

УДК 614.2(364.444)

О ПОКАЗАТЕЛЯХ СТАЦИОНАРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕИНСТИТУЦИОНАЛИЗАЦИИ

И.Я. Гурович, О.О. Папсуев, Л.Я. Висневская

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

Таблица 1

Число психиатрических коек на 100 000 населения в каждой из 26 европейских стран на 2011 год (Eurostat, 2015)

Страна	Число коек на 100 тысяч населения
Бельгия	175
Мальта	143
Нидерланды (2009)	139
Латвия	129
Германия	121
Литва	111
Хорватия	105
Чешская республика	101
Франция	89
Люксембург (2010)	85
Греция (2009)	80
Австрия	78
Румыния	78
Словакия	77
Финляндия	71
Словения	66
Ирландия	66
Польша	63
Болгария	63
Дания (2010)	57
Португалия	57
Эстония	54
Объединенное Королевство	53
Швеция	47
Испания	38
Венгрия	33

Международный опыт реформирования психиатрической помощи вызывает интерес и привлекает к себе особое внимание, когда речь идет о конкретных данных, являющихся предметом для сопоставления [1, 2]. В статье английских авторов [14] опубликованы данные о числе психиатрических коек в 28 странах Европейского Союза и некоторых других показателях стационарной помощи в результате деинституционализации (по данным Eurostat 2015, табл. 1). Анализируя эти и представленные в статье другие данные по странам Европы, авторы, ранжируя их по каждому из показателей, стремятся объяснить место среди них Объединенного Королевства. Интерес представляет не только это, но и вся картина вариативности данных, отражающая различное влияние в каждой из стран на особенности психиатрической помощи целого ряда факторов, которые определяют особенности их исторического развития, состояние в настоящее время и перемены в связи с деинституционализацией. Для нас интересно и важно сопоставить данные по европейским странам с данными по Российской Федерации.

Авторы отмечают, что существенное сокращение числа больничных коек на протяжении последних 20 лет по всей Европе, изменило ландшафт психиатрических служб. По данным Eurostat, медианное значение числа психиатрических коек в 2000 году по 28 странам Европейского Союза составило 97,3 на 100 000 населения, а к 2011 оно снизилось до 68,2 на 100 000 населения. Однако, несмотря на такое значительное снижение, ряд стран продолжает опираться на стационарную помощь (Бельгия, Мальта, Латвия, Нидерланды) (табл. 1). Некоторые страны изменили данную тенденцию на противоположную и увеличили коечный фонд (например, Хорватия, Германия, Латвия, Литва) (Eurostat 2015).

В недавнем времени снижение числа психиатрических коек породило ряд протестов. В частности, в Англии были высказаны сомнения в целесообразности сокращения слишком большого числа коек, поскольку показатель занятости койки многих трастов (региональных отделений, n=28) национальной меди-

цинской службы составил 100%. Некоторые считают такую систему неэффективной и небезопасной из-за существенного сокращения коек [3].

Сообщается, что ситуация с госпитализациями, длительностью пребывания в больнице и количеством

коек варьирует в Европе от региона к региону. В 2009 году, например, число взрослых психиатрических коек на 10 000 населения работоспособного возраста в Англии составило от 0,8 на Юго-Востоке страны до 8,0 в Лондоне, когда среднее значение для всей страны равнялось 1,6. Уровень госпитализаций отличался в шестикратном порядке между различными трастами национальной медицинской службы, количество коек различалось в 20 раз, а средняя длительность пребывания больных в стационаре – в 15 раз.

Табл. 1 демонстрирует число психиатрических коек на 100 000 населения в странах – членах Европейского Союза. Такие страны, как Италия имеют очень небольшое число психиатрических коек, около 10 на 100 000 и они распределены только в больницах общего профиля, а не в психиатрических учреждениях. В Соединенном Королевстве в целом меньше психиатрических коек, по сравнению с другими странами – 53 на 100 000 населения.

Данные, представленные ВОЗ (на 2012 г., за исключением Дании (2006), Хорватии (2013), Словакии (2011)), показывают для 12 стран Европейского Союза разброс числа госпитализаций с диагнозом шизофрении от 0,02 до 3,1 на 1 000 населения (табл. 2). В Соединенном Королевстве – один из самых низких уровней госпитализаций – 0,29 на 1 000 населения для больных с данным диагнозом по сравнению с другими 12 странами Европейского Союза.

Однако, картина существенно меняется, когда речь заходит о длительности пребывания больных на койке с тем же диагнозом. Средняя длительность пребывания на койке в Соединенном Королевстве значительно превосходит другие страны, она даже выше, чем в других странах с длительным стационарным лечением, таких, как Мальта (табл. 3).

Основываясь на описательном анализе европейских данных за 2013 год, авторы отмечают, что уровень госпитализаций, соотнесенный со средней длительностью пребывания, показывает, что в Соединенном Королевстве низкое число госпитализаций, но большая средняя продолжительность стационарного лечения существенно отличаются по сравнению с половиной других европейских стран. Средняя длительность пребывания в стационаре, составляющая для Соединенного Королевства 131,7 дней разительным образом отличается от Дании, где это число составляет 5,5 дней. Латвия, наоборот, имеет высокий уровень госпитализаций со сравнительно короткой длительностью пребывания больных в стационаре.

Такие же данные, собранные ВОЗ в 2012 году показывают среднюю длительность госпитализаций в Соединенном Королевстве в 110 дней, то есть она за два года выросла на 22 дня. Странно, считают авторы, что до сих пор не было проведено достаточных исследований паттернов и предикторов длительности госпитализаций. Причины, влияющие на это, сложные и зависят от множества факторов, включая структуру психиатрической помощи, культурные факторы, давление, оказываемое на врачей с целью сократить сроки госпитализаций.

В исследовании J.Zhang и соавт. [17] было обнаружено 10 факторов, связанных с длительностью пребывания пациентов в больнице, в особенности – необходимостью изоляции во время профильной госпитализации, трудностями с жильем, проживанием в районах с мало развитыми внебольничными службами. Одно исследование фокусировалось на значении коморбидности в вопросе длительности госпитализации. Две из проверяемых гипотез предполагали, что острая сопутствующая патология у

Таблица 2

Число госпитализаций на 1 000 населения больных с диагнозом шизофрении в каждой из 12 европейских стран (2015 г.)

Страна	Число госпитализаций больных шизофренией на 1000 населения
Дания	0,02
Объединенное Королевство	0,29
Мальта	0,30
Чешская республика	0,63
Словения	0,73
Словакия	0,80
Люксембург	0,84
Польша	1,20
Хорватия	1,47
Финляндия	1,48
Румыния	1,53
Литва	1,72
Латвия	3,12

Таблица 3

Длительность пребывания в больнице пациентов с диагнозом шизофрении в каждой из 12 европейских стран (2015 г.)

Страны	Длительность лечения в стационаре на 1 000 больных шизофренией
Дания	5,5
Латвия	36,0
Словакия	37,3
Румыния	37,8
Литва	39,4
Люксембург	44,4
Польша	44,8
Словения	61,0
Хорватия	62,5
Финляндия	70,9
Мальта	81,2
Чешская республика	89,2
Объединенное королевство	131,7

пациентов с шизофренией и биполярным расстройством будет влиять на длительность госпитализации, и анализировались факторы, с этим связанные. 428 пациентов были включены в исследование, 200 из них имели диагноз шизофрении. У пациентов с биполярным расстройством наиболее частой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия, а у пациентов с шизофренией – эндокринные и метаболические расстройства. Исследователи выявили значимую положительную линейную зависимость между острой сопутствующей патологией у больных с шизофренией и длительностью госпитализации. Число дополнительных дней было существенным (медиана – 13 дней) [6].

Выводы A.Douzenis и соавт. [6] подчеркивают важность уделения внимания соматическому здоровью пациентов с психическими расстройствами. Важно отметить, что данное исследование базировалось на выборке стационарных больных в Греции, где не всегда доступна полноценная помощь с опорой на сообщество. Даже первичное звено в Греции недостаточно развито, что может также влиять на увеличение длительности пребывания больных в стационаре.

Как считают авторы, объяснить то, что в Соединенном Королевстве длительность госпитализаций выше средней в Европе – непростая задача, отчасти и потому, что здесь имеется хорошо развитая система здравоохранения с богатой ресурсной базой. Сокращение стационарных психиатрических коек сделало еще более трудным для пациентов получить доступ к данной помощи. Похожая ситуация происходит и на международном уровне. К примеру, в Австралийской Виктории для того, чтобы быть госпитализированным в стационар, пациент должен иметь сильно выраженную психотическую симптоматику; этим очень недовольны потребители психиатрической помощи и их близкие [17].

Сокращение коек также привело к увеличению недобровольных госпитализаций, что постепенно происходит на протяжении двух последних десятилетий. S.Weich и соавт. [16] провели исследование с целью пролить свет на эту проблему. Они проанализировали данные 238 188 пациентов, которые получали помощь в 2010–2011 гг. Авторы обнаружили, что 84,5% переменных, связанных с недобровольными госпитализациями, зависели от индивидуальных характеристик (пол, возраст, этническая принадлежность), 6,7% – от местности, 2,7% – от врачей общей практики, 6,9% были связаны с региональными трастами. Была обнаружена слабая, но значимая связь между занятостью койки и недобровольными госпитализациями, которая исчезла после поправки на искажающие факторы. Авторы отмечают, что остается необходимость снижать количество недобровольных госпитализаций, а также необходимость дальнейших исследований в этой области. Недобровольные госпитализации используются даже

в тех местах, где хорошо доступна богатая ресурсами помощь с опорой на сообщество.

В попытке понять недостаточность метода интенсивного ведения случая, T.Burns и соавт. [5] провели специальное исследование. Установлено, что там, где при высоком уровне госпитализаций до включения в исследование или в контрольную группу снижали число госпитализаций, интенсивное ведение случая лучше работает в регионах, где шире использовалась стационарная помощь и оно менее эффективно там, где стационарная помощь используется реже.

Пропорция трат на стационарную психиатрическую помощь остается высокой для стран, особенно там, где выше длительность госпитализации. В соответствии с данными ВОЗ для Мальты (2011), 96,8% бюджета там тратится на стационарную помощь. В Польше, где нет длительных госпитализаций, 73% бюджета уходит на стационарную службу. Высокая доля расходов, отводимая на стационарную помощь, невольно ограничивает вложение средств в развитие служб с опорой на сообщество. В Соединенном Королевстве день пребывания в психиатрическом стационаре стоит порядка 300 фунтов, она вдвое выше для отделений с интенсивной терапией (2010). Если длительность госпитализации продолжительна, как в Соединенном Королевстве, то стационарная помощь также будет оставаться дорогой. P.McCrone и соавт. [11] оценили необходимость психиатрической помощи, настоящие и будущие затраты до 2026 года, а также возможные пути экономии. Авторы пришли к выводу, что сэкономить можно, в основном, за счет сокращения стационарных издержек путем расширения применения кризисных вмешательств и лечения на дому, а также за счет внедрения служб ранних вмешательств для пациентов с шизофренией и биполярным расстройством и др. Конечно, некоторые домашние кризисные или терапевтические службы, похоже, снижают число госпитализаций и длительность пребывания на больничной койке. Это может означать, что следует смещать баланс не только в сторону служб с опорой на сообщество, но также следует проводить исследования с целью выяснения, как длительность пребывания на больничной койке может быть сокращена без ущерба для больных.

Несмотря на существенное сокращение психиатрических стационарных коек на протяжении последних двух десятилетий, больничная помощь остается важной составляющей психиатрической службы, также как и набор служб с опорой на сообщество. В то же время некоторые европейские страны существенным образом полагаются на стационарную службу, на что и тратится большая часть бюджета, выделяемого на психиатрическую помощь.

Несмотря на то, что в Соединенном Королевстве меньше психиатрических коек и низкий уровень госпитализаций, здесь имеется очень высокая продолжительность госпитализаций, по сравнению с другими странами.

Еще один аспект влияния на число психиатрических коек связан с концепцией L.S.Penrose [13], которая была высказана им 75 лет назад и к которой неоднократно и по настоящее время проявляется интерес. Она предполагает обратные взаимоотношения между количеством коек в психиатрических больницах и размерами тюремной популяции, то есть, что сокращение коек в психиатрических больницах приводит к росту заключенных в тюрьмах и наоборот, сокращение тюремной популяции сопровождается возрастанием числа занятых коек в психиатрических больницах. Эта концепция неоднократно проверялась и подвергалась обсуждению. Гипотеза Penrose в некоторых сообщениях находила подтверждение на материале таких стран, как Ирландия и Норвегия [7, 8], в других – не подтверждалась. Всемирный анализ с использованием данных из 158 стран показал положительную корреляцию между психиатрическими койками и тюремной популяцией в низко- и в высоко развитых странах [12]. Данные из других стран также вызывали сомнение [13, 14]. Наконец, исследование на материале 26 европейских стран характеризовалось тщательным отбором материала с исключением из исследования стран при недостатке данных, включенных в анализ дополнительных данных, касающихся тех явлений, и, наоборот, которые могли своим влиянием исказить результаты (безработица, неравномерность доходов и другие экономические данные). Основные данные о психиатрических койках и величине тюремной популяции идентифицированы через Eurostat. Все эти данные использовались за 20 лет (самый большой промежуток времени по сравнению с другими исследованиями).

В результате коррелятивные связи между числом психиатрических коек и размерами тюремной популяции, установленные с помощью коэффициента, не достигают статистической достоверности по модели смешанной мультивариантной регрессии. Это показывает, что редукция числа психиатрических коек не связана с увеличением тюремной популяции сама по себе (*per se*). Это также показывает, что действительные связи между этими двумя факторами более гетерономны. Дополнительные статистические данные, кроме того, показывают наличие значительных вариантов величины и направления этих связей в разных странах. Поэтому в заключение авторы делают вывод, что гипотеза Penrose является неадекватным упрощением достаточно сложной и мультифакторной проблемы. Вместе с тем, эта гипотеза привлекает внимание к тому, что как в психиатрических учреждениях, так и в обществе постоянно находится контингент лиц с психическими отклонениями со склонностью к криминальным поступкам или с криминальным поведением, которые могут нуждаться в стационарном лечении.

Европейские страны представляют широкий спектр для изучения соотношения числа коек, числа госпитализаций и длительности стационарного

лечения больных шизофренией после 20 лет сокращения коечного фонда психиатрической службы.

Авторы обращают внимание на отличия этих показателей не только в разных странах Европы, но и в разных регионах одной страны. Надо отметить, что подобные различия (также нередко многократные) наблюдаются при сопоставлении показателей регионов в нашей стране; они обычно не обнаруживают со временем быстрой тенденции к нивелировке, что говорит о сильном влиянии местных условий и сложившихся подходов к оказанию психиатрической помощи.

В период интенсивного сокращения коечного фонда в России в целом сокращено свыше 60 тысяч коек, примерно $\frac{1}{4}$ часть всего психиатрического коечного фонда страны. Интересно сопоставить эти же показатели с аналогичными показателями европейских стран, тем более, что данные о числе психиатрических коек после сокращения относятся к тому же году, к которому относятся и данные стран Европы.

Вместе с тем, нельзя не обратить внимание на то, что данное исследование не отличается достаточной полнотой. Авторы исходят из утверждения, что в европейских странах имеется довольно высокий уровень развития форм психиатрической помощи с опорой на сообщество, не раскрывая конкретно их содержания. Например, даже не упоминается резиденциальный раздел психиатрической службы, получивший широкое развитие, в том числе в европейских странах, и охватывающий преимущественно контингенты больных с длительным пребыванием в стационаре, не говоря уже о дневных стационарах, ассертивных бригадах и других формах внебольничной помощи. Их участие в сокращении длительности лечения в больнице вряд ли можно игнорировать. Скорее, для объяснения этого возможно предположить исторически сложившийся подход без особого стремления к сокращению длительности лечения в стационаре или предпочтения его, в отличие от других форм помощи.

В 2011 году число психиатрических коек равнялось 104,8 на 100 тысяч населения, и мы уже тогда отмечали, что количество коек в нашей стране стало меньше, чем в таких европейских странах как Нидерланды, Германия и Швейцария. В то же время уровень госпитализации оставался достаточно высоким; к этому времени он снизился с 464 и к 2011 году составил 430 на 100 тысяч населения.

Что касается больных шизофренией, то число госпитализаций в год равнялось 151,5 на 100 тысяч населения, а средняя длительность их госпитализации составляла 107,7 дней. Ориентируясь прежде всего на число коек, можно отметить, что Россия по этому показателю могла бы быть отнесена к числу стран (табл. 1), сохраняющих еще довольно большое число психиатрических коек, но не наверху всей таблицы, а ближе к середине ее верхней части. Следует также отметить сокращение коек в последующие годы. В то же время по длительности лечения

в стационаре больных шизофренией (107,7 дней) она была бы на одном из последних мест так же, как и Соединенное Королевство.

Таким образом, если можно сделать конкретные выводы из обсуждаемых данных для нашей страны в определении наиболее слабых мест для дальнейшего совершенствования деятельности стационарной психиатрической помощи, то это работа над лучшим использованием коечного фонда. Несмотря на сокра-

щение коек, чрезмерно высокими остаются уровень (число) госпитализаций и их продолжительность. Внимание к этим показателям, пожалуй, в настоящее время становится более актуальным, чем сокращение числа коек. Эти проблемы должны решаться не волонтаристически, то есть путем распоряжения, а рационально, дифференцированно, продумано, иными словами – без потери качества, а наоборот, при его повышении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И. Я. Направление совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С.5–9.
2. 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.
3. Baggaley M. England's mental health services in crisis // BBC News Retrieved March 2015 from <http://www.bbc.co.uk/news/health-24537304>
4. Bluml V., Waldhor T., Kapusta N.D., Vyssok B. Psychiatric hospital bed numbers and prison population size in 26 European countries: a critical reconsideration of the Penrose hypothesis // PLOS ONE. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0142163
5. Burns T., Catty J., Roberts C., Lockwood A., Marshal M. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: a systematic review and meta-regression // Br. Med. J. 2007. doi 10.1136/bmj.39251.599259.55
6. Douzenis A., Seretis D.S., Nika S., Nikolaidou P., Papadopoulou A., Rizos E.N., Christodoulou C.X., Tsopelas C., Michell D., Lykouras L. Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity // BMC Health Res. 2010. Vol. 12. P. 166.
7. Hartvig P., Kjelsberg E. Penrose's Law revisited: The relationship between mental institution beds, prison population and crime rate // Nordic J. Psychiatry. 2009. Vol. 63, N 1. P. 51–56. doi: 10.1080/08039480802298697 PMID:
8. Kelly B.D. Penrose's Law in Ireland: an ecological analysis of psychiatric inpatients and prisoners // Irish Medical J. 2007. Vol. 100. N 2.
9. Large M.M., Nielssen O. The Penrose hypothesis in 2004: Patient and prisoner numbers are positively correlated in low-and-middle income countries but are unrelated in high-income countries // Psychol. Psychother: Theory, Research Practice. 2009. Vol. 82, N 1. P. 113–119. doi: 10.1348/147608308x320099
10. Mundt A.P., Franciscovic T., Gurovich I., Heinz A., Ignatyev Y., Ismayilov F. et al. Changes in the provision of institutionalized mental health care in post-communist countries // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, N 6.
11. McCrone P., Dhanasiri S., Patel A., Knapp M., Lawton-Smith S. Paying the price. The cost of mental health care in England to 2026. King's Fund. Retrieved April 2015 from <http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/Paying-thePrice-the-cost-of-mental-care-England-2026-McCrone-Dhanasiri-Patel-Knapp-Lawton-Smith-King-Fund-May-2008>.
12. McCrone P., Johnson S., Nolan F., Sandor A., Hoult J., McKenzie N., White I.R., Bebbington P. Impact of a crisis resolution team on service costs in the UK // Psychiatr. Bull. 2009. Vol. 33. P. 19–19.
13. Penrose L.S. Mental disease and crime: outline of a comparative study of European Statistics // Br. J. Med. Psychol. 1939. Vol. 18, N 1. P. 1–15.
14. Samele C., Urquia N. Psychiatric inpatient care: where do we go from here // Epidemiol. Psychiatr.Sci. 2015. Vol. 24. P. 371–375
15. Steadman H., Monahan J., Duffee B., Haststone E. The Impact of State Mental Hospital Deinstitutionalization in United States of Prison Populations, 1968–1978 // J. Crim. Law Criminology. 1984. Vol. 75. P. 474–490.
16. Weich S., McBride O., Twigg I., Keown P., Cyhlarova E., Crepez-Keay D., Parsoms H., Scott J., Bhui K. Variation in compulsory psychiatric inpatient admission in England: a cross-sectional analysis // Health Service Delivery Research. 2014. doi: 10.3310/hsdr02490.
17. Zang J., Harvey C., Andrew C. Factors associated with length of stay and the risk of readmission in an acute psychiatric inpatient facility: a retrospective study // Austr. NZ J. Psychiatr. 2011. Vol. 45 P. 578–585. doi: 10.3190/00048674.2011.585452.

О ПОКАЗАТЕЛЯХ СТАЦИОНАРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕИНСТИТУЦИОНАЛИЗАЦИИ

И.Я. Гурович, О.О. Папсуев, Л.Я. Висневская

В статье обсуждаются данные стационарной психиатрической помощи в 28 европейских странах после сокращения коечного фонда за предшествующий двадцатилетний период. Речь идет о трех основных показателях: числе психиатрических коек, уровне госпитализации и длительности лечения в больнице.

Ситуация с различным сочетанием этих показателей варьирует в

Европе не только в различных странах, но и в отдельных регионах. Совместное рассмотрение трех указанных показателей дает более полную картину использования коечного фонда в психиатрии и определения задач по совершенствованию стационарной помощи.

Ключевые слова: страны Европы, показатели стационарной психиатрической помощи.

PARAMETERS OF IN-PATIENT PSYCHIATRIC CARE IN EUROPEAN COUNTRIES AFTER DEINSTITUTIONALIZATION

I.Ya. Gurovich, O.O. Papsuev, L.Ya. Visnevskaya

The authors discuss the data on in-patient psychiatric care in 28 European countries after the reduction of beds in recent twenty years, specifically, the data on the number of psychiatric beds, hospitalisation level and duration of stay in the hospital. These parameters occur in different combinations and

vary in Europe both between countries and between regions. Analysis of these three parameters provides a more complete picture of the use of beds in psychiatry and further development of in-patient care.

Key words: European countries, parameters of in-patient psychiatric care

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

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

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

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СТАНДАРТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С РАССТРОЙСТВАМИ ПОЛОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Г.Е. Введенский, С.Н. Матевосян

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава РФ,
Городской Психондокринологический Центр – филиал ФГБУЗ
«Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева Департамента
здравоохранения города Москвы*

На настоящее время в России из нормативно-правовых документов, регулирующих медицинскую помощь лицам с расстройствами половой идентификации, действует только «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при расстройствах половой идентификации в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)», утвержденный приказом Минздрава РФ от 20 декабря 2012 года N 1221н. В данном документе регламентировано первичное обследование с участием различных специалистов: психиатра, сексолога, психотерапевта, эндокринолога, медицинского психолога, а также приведен список препаратов для гормональной терапии транссексуализма. Однако этот документ не затрагивает ряда существенных методологических проблем диагностики и лечения таких состояний, в связи с чем высоко актуальной представляется задача создания федеральных рекомендаций по оказанию медицинской помощи таким лицам. Данная задача не может быть решена без анализа зарубежного опыта. Из документов, касающихся рассмотрения данного вопроса, наиболее значимыми представляются международные классификации психических и поведенческих расстройств, а также «Стандарты Помощи Здоровью Транссексуалов, Трансгендерных и Гендерно-неконформных индивидуумов» (SOC-7), опубликованные Всемирной Профессиональной Ассоциацией по Здоровью Трансгендеров (2013).

Анализ представлений о расстройствах половой идентификации в классификациях психических и поведенческих расстройств позволяет проследить основные тенденции их эволюции. Новый подкласс психосексуальных расстройств – «Расстройства половой идентичности» (транссексуализм у взрослых и расстройство половой идентичности у детей- GID) впервые появился в DSM-III. В DSM-III-R расстрой-

ства половой идентичности, включая транссексуализм, были перенесены из класса сексуальных расстройств в класс «расстройств, обычно впервые проявляющихся у детей и подростков». При подготовке DSM-IV сначала предполагалось расстройство половой идентичности выделить в особый подкласс, следующий за сексуальными расстройствами. В итоге они были возвращены в группу расстройств психосексуальных, однако исчезло их разделение на транссексуализм и расстройство идентичности в детстве. В этой классификации и для того, и для другого состояния приводятся единые критерии, и только в последующем рекомендовано проводить их кодировку как «расстройство половой идентичности у детей» (302.6) и «расстройство половой идентичности у юношей и взрослых» (302.85). У зрелых индивидов эти расстройства специфицируются и по направленности сексуального влечения (на мужчин, женщин, обоих, ни на тех, ни на других). Исчезла из DSM-IV существовавшая еще в DSM-III-R такая классификационная единица, как «расстройство половой идентичности у подростков и взрослых нетранссексуального типа», описывавшее состояния дискомфорта от переживания нежелательности своего пола, сопровождающиеся переодеванием и соответствующим поведением, однако без требований хирургической и гормональной коррекции. В DSM-IV, однако, была включена подрубрика «неспецифицированных расстройств половой идентичности», в которой описываются интерсексуальные состояния (например, синдром андрогенной нечувствительности или конгенитальной адренальной гиперплазии), сопровождающиеся дисфорией пола; транзитное, связанное со стрессом, переодевание; устойчивая поглощенность мыслями о кастрации или пенэктомии без желания приобретения половых характеристик другого пола. Особо упоминается

выраженное ощущение неадекватности, касающееся сексуальных действий или других особенностей, связанных с представляемыми стандартами маскулинности или фемининности.

В МКБ-10 в рубрике «расстройства половой идентификации» был выделен транссексуализм, отдельно указываются критерии расстройств половой идентичности у детей и транссвестизма двойной роли. В DSM-5 (Am. Psychiatr. Assoc., 2013) [2] рубрика «расстройства половой идентичности» (GID) отсутствует, употребляется термин «половая дисфория» (ПД) с созданием отдельной собственной главы. Само введение этого термина является по сути определенным возвратом к прежним представлениям. Он был предложен D.Laub и N.Fisk в 1974 году с прагматической целью с учетом частого отсутствия возможности объективной дифференциации между транссексуализмом и гомосексуализмом, некоторых психически больных с нарушениями половой идентификации, а также иных трудностей в процессе дифференциальной диагностики лиц, стремящихся к оперативной смене пола. В DSM-5 ПД определена как «аффективная/когнитивная неудовлетворенность личности своим предписанным полом (обычно устанавливается с рождения и рассматривается как пол рождения)» (Американская Психиатрическая Ассоциация, 2013). Был введен критерий продолжительности не менее 6 месяцев. K.Zucker и соавт. [3] указывают, что при разработке этой классификации рабочая подгруппа по Расстройствам Сексуальной и Половой Идентичности представила мнение о том, сохранить ли вообще диагноз в DSM-5. Некоторые активисты-трансгендеры и некоторые клиницисты хотели, чтобы диагноз был полностью удален, объясняя это тем, что расстройство половой идентичности не относится к психическим расстройствам. Их аргументы за удаление ссылались на те же причины, что привели к удалению гомосексуальности в 1973 году из DSM-II. Транссексуализм или расстройство половой идентичности представляются им ничем иным, кроме как вариантом нормы цисгендерной идентичности, и его наличие в DSM способствует стигматизации, и, по сути, нет ничего «неправильного» в несовпадении половой идентичности с полом рождения. Рекомендации рабочей подгруппы о сохранении диагноза базировались на как минимум двух ключевых суждениях: доступ к помощи и новый взгляд на диагноз. Если нет психиатрического диагноза, доступ к помощи, включая страховое покрытие операции по смене пола, будет под угрозой исчезновения. Для сохранения диагноза в DSM-5 был озвучен новый взгляд на проблему, в котором «идентичность» сама по себе не рассматривалась как признак психического расстройства. Скорее им являлось несоответствие между ощущаемым полом и официально установленным (обычно при рождении), приведшее к дистрессу и/или ухудшению состояния, что являлось основным прояв-

лением диагноза. Привлекает внимание и упоминание в критериях ПД «стойкой убежденности наличия у себя типичных чувств и реакций противоположного пола (или любого другого пола, отличного от документально установленного). Причисление себя индивидом к какому-то другому полу, отличному от мужского или женского может являться не выражением автономности индивида и его свободы самовыражения, на чем делает акцент SOC-7, но и симптомом психического расстройства.

При подготовке МКБ-11 одним из предложений стало перемещение связанных с ПД диагнозов из МКБ-10, сексуальных дисфункций и парафилий из раздела «психические и поведенческие расстройства» в новый раздел, временно названный «состояния, связанные с сексуальным здоровьем» с заменой ярлыка DSM-5 «половая дисфория» на «половое несоответствие». Такое предложение кажется частично основанным на аргументе, что такой раздел будет безразличен к тому, как так или иначе будет лучше позиционироваться половое несоответствие – как психиатрическое или непсихиатрическое состояние. K.Zucker и соавт. [3] отмечают, что сохранение этой секции в МКБ-11 в теории позволило бы государственным системам здравоохранения или частным страховым компаниям продолжить обеспечение страхового покрытия и таким образом не угрожало бы доступу к получению помощи клиентам, неспособным оплачивать медицинское обслуживание из собственного кармана.

В SOC-7 постулируется, что «расстройство – это описание чего-то, с чем человек может бороться, а не описание самого человека или его идентичности. Таким образом, транссексуалы, трансгендеры и гендерно неконформные индивидуумы не являются по сути своей больными. Скорее, дистресс от половой дисфории, когда он присутствует, является проблемой, которую можно диагностировать и для которой доступно множество вариантов лечения. Существование диагноза для такой дисфории часто облегчает доступ к медицинской помощи».

Подобный подход к определению болезни ведет к исключению из психических расстройств всех вариантов с отсутствием критики к болезни, что уже находит свое выражение в отношении синтонных форм парафилий.

SOC-7 отменило прежнее требование о том, что диагноз ПД и любой ассоциированной с ним психопатологии ставится специалистами в области психического здоровья. Согласно этому документу любой специалист в области здравоохранения, подготовленный надлежащим образом в области психического здоровья, и компетентный в оценке половой дисфории может поставить эти диагнозы и дать любые, зависящие от этого, рекомендации по лечению. Как отмечают K.Zucker и соавт. [3], это изменение, предназначенное для сокращения препятствий к получению помощи, может непреднамеренно привести к гиподиагностике сопутствующей психопатологии.

Подводя итоги, можно констатировать две тенденции в изменениях классификаций. Первая выражается в уходе от патогенетического единства различных вариантов половой дисфории и расстройств половой идентификации, вторая – по сути, в отказе от ее причисления к психическим расстройствам, при этом сохранение ее в классификации последних обуславливается соображениями, не имеющими под собой клинических оснований.

Из последней тенденции вытекает и состояние вопроса о коморбидности половой дисфории и других психических расстройств. K.Zucker и соавт.[3] в своей обзорной статье, приводя данные различных исследователей, приходят к выводу, что психопатологическая коморбидность значительно чаще встречается у взрослых с ПД, чем в общей популяции, особенно вероятны аффективные и тревожные расстройства. В SOC-7 упоминается, что, «как и у детей, распространенность расстройств аутистического характера у направленных в клиники подростков с половой дисфорией выше, чем у остальных подростков». Некоторые исследования показали повышенную частоту встречаемости личностных расстройств у лиц с ПД. Наконец, есть группа работ, выявивших низкую, по сравнению с общей популяцией, встречаемость коморбидной патологии. Множество исследований имеют значительные ограничения доказательной силы своих выводов. К ним относится использование малых и потенциально нерепрезентативных выборок и частое использование кратких самостоятельно заполняемых методик, нежели структурированных клинических опросов. Подводя итоги, авторы отмечают, что применение структурированного психиатрического интервью при обследовании существенно повышает частоту выявляемых психических расстройств.

K.Zucker и соавт. [3] отмечают, что распространенная точка зрения на то, что предубеждения и дискриминация являются основной причиной психических расстройств у лиц с половой дисфорией, остается недоказанной; неясно, что первично: либо предубеждения и дискриминация ведут к более значительной вероятности развития психических нарушений, либо психические нарушения ведут к большей вероятности переживания или восприятия предубеждений и дискриминации. По мнению авторов данной статьи, второй вариант также возможен.

Связанной с такой ситуацией представляется и утверждение SOC-7 о неэтичности и бесполезности

проведения психотерапии, направленной на попытки адаптации пациента в своем биологическом поле. K.Zucker и соавт. [3] выражают сомнение в правильности такой точки зрения, подчеркивая возможность случаев оптимальности такой тактики в ряде случаев.

Обращает на себя внимание удивительное отсутствие больных шизофренией и шизотипическим расстройством среди лиц с ПД по результатам зарубежных исследователей. По данным российских исследователей [1] доля таких лиц составляет около 32%. Среди возможных причин такого расхождения может быть имплицитная установка специалистов по психическому здоровью на работу с жалобами пациентов и недостаточное внимание к особенностям их невербального и вербального поведения, что препятствует диагностике данных расстройств. Такая установка представляется связанной с вышеуказанным пониманием психического расстройства, сформулированным в SOC-7, и в конечном счете ведет к отсутствию адекватного подхода к оценке роли половой дисфории (полоролевого конфликта) в дезадаптации пациента. Данное положение может устраивать обе стороны: пациентов, которые в большинстве случаев убеждены в определяющей роли проблемы полового несоответствия в их жизненных трудностях при отсутствии критики к болезни, и врачей, для которых диагностика эндогенного расстройства ставит сложные проблемы связи с ним половой дисфории, а также сомнений в способности пациента адекватно оценивать свое состояние и прогнозировать последствия своего поведения и лечебно-реабилитационных мероприятий.

В связи с обсуждаемой проблемой представляется неудивительным тот факт, что около 20% пациентов не испытывают значительной пользы от смены пола, и даже после хирургической коррекции в течение 10 лет и позже пациенты демонстрировали намного более высокую распространенность психопатологии и суицидальности, чем подобранные по половозрастным параметрам контрольные группы [3].

Подводя итоги вышеизложенному, приходится констатировать, что выраженная тенденция к депатологизации половой дисфории приводит к ухудшению качества оказания медицинской помощи таким лицам как в диагностическом, так и в лечебно-реабилитационном плане, что должно быть учтено при разработке федеральных рекомендаций по расстройствам половой идентификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матевосян С.Н., Введенский Г.Е. Половая дисфория (клинико-феноменологические особенности и лечебно-реабилитационные аспекты синдрома «отвергания» пола. М.: МИА, 2012.
2. Стандарты медицинской помощи транссексуалам, трансгендерам и гендерно неконформным индивидуумам 7 версия. Всемирная Профессиональная Ассоциация по здоровью транссексуалов, 2013.
3. Zucker K., Lawrence A., Kreukels B. Gender Dysphoria in Adults // Annual Review of Clinical Psychology. 2016. Vol. 12. P.20.1–20.31.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СТАНДАРТОВ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С РАССТРОЙСТВАМИ ПОЛОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Г.Е. Введенский, С.Н. Матевосян

Анализируются основные тенденции представлений о расстройствах половой идентификации в классификациях психических и поведенческих расстройств. Констатируются две тенденции в изменениях классификаций: в уходе от патогенетического единства различных вариантов половой дисфории (определяется в DSM-5 как «аффективная/когнитивная неудовлетворенность личности своим предписанным полом») и расстройств половой идентификации; в отказе от ее причисления к психическим расстройствам.

Делается вывод о том, что выраженная тенденция к депатологизации половой дисфории приводит к ухудшению качества оказания медицинской помощи таким лицам как в диагностическом, так и в лечебно-реабилитационном плане, что должно быть учтено при разработке федеральных рекомендаций по расстройствам половой идентификации.

Ключевые слова: расстройства половой идентификации, половая дисфория, стандарты оказания медицинской помощи.

METHODOLOGICAL CHALLENGES FOR STANDARDS OF CARE FOR PERSONS WITH GENDER IDENTIFICATION DISORDERS

G.E. Vvedensky, S.N. Matevosyan

The authors analyze the tendencies in changing attitudes towards gender identification disorders in classifications of mental and behavioural disorders. They point to two tendencies in modern classifications: different variants of gender dysphoria (defined in DSM-5 as 'individual's affective/cognitive discontent with the assigned gender') and gender identification disorders are no longer uniformly associated with or predicted from the classical biological indicators; gender dysphoria is not considered as a mental

disorder. The authors conclude that a strong tendency to demedicalization of gender dysphoria would result in deterioration of health care for these persons, including both diagnosis and treatment, and it should be taken into account in the course of development of Federal guidelines on gender identification disorders.

Key words: gender identification disorders, gender dysphoria, standards of medical care

Введенский Георгий Евгеньевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории судебной сексологии, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава РФ; e-mail: vvedensky_georg@mail.ru

Матевосян Степан Нарбеевич – доктор медицинских наук, заведующий психозендокринологическим отделением (Городской Психозендокринологический Центр) Филиал ФГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» «Психоневрологический диспансер №2»; e-mail: s.matevossian@gmail.com

ПРОГНОЗ РИСКА ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И РОССИЙСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

С.В. Полубинская, О.А. Макушкина

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр
психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России,
ФГБУН Институт государства и права Российской академии наук*

Совершение лицами с психическими расстройствами опасных действий, особенно, если причиняется физический вред другим людям, всегда привлекает внимание средств массовой информации и становится предметом общественного обсуждения. Такие случаи нередко рассматриваются как один из показателей невысокой эффективности деятельности психиатрической службы в целом. В глазах общества психиатры как носители специальных знаний должны уметь разглядеть опасного психически больного и предупредить его опасное поведение.

Оценка риска совершения опасных, прежде всего, насильственных действий лицами, страдающими психическими расстройствами, и их предупреждение являются актуальными задачами отечественной психиатрической службы. Система профилактики таких действий складывается из мер первичной и вторичной профилактики. Задачами первичной профилактики являются своевременное выявление из числа лиц с психическими расстройствами пациентов с риском опасного поведения и проведение в их отношении медицинских мероприятий. Вторичная профилактика направлена на предупреждение повторных общественно опасных действий психически больных и включает в себя исполнение принудительных мер медицинского характера в амбулаторных и стационарных условиях, а также осуществление активного диспансерного наблюдения участкового психиатра за больными с риском опасного поведения [2].

Подобные задачи стоят и перед психиатрическими службами других стран. В этой связи и отечественным, и зарубежным психиатрам необходимо иметь достаточно надежные методики оценки риска опасных действий лиц с психическими расстройствами, которые помогали бы в принятии экспертных и клинических решений. И если в нашей стране исследования в этой области до сих пор не получили широкого распространения, то в зарубежных странах подобные научные

работы ведутся давно и активно. Так, если в информационной базе PsycINFO¹ по запросу «risk assessment» в 1999 году появлялось 1 965 ответов, то в 2009 году их число возросло до 6 093 [31].

К примеру, в США толчок разработкам в данной области был дан происходившими с конца 60-х годов прошлого века изменениями в законодательстве, регламентирующем недобровольную госпитализацию в психиатрический стационар «в гражданском порядке» (civil commitment). Одной из правовых новелл стала замена критерия «нуждаемость в лечении» на «опасность» лица с психическим расстройством, понимаемую как риск поведения, чреватого причинением вреда [9]. В последующие 20 лет новый критерий стал ведущим для недобровольной психиатрической госпитализации во всех штатах США. В подавляющем большинстве штатов «опасность» законодательно определялась как физический вред другим людям, и лишь некоторые штаты приняли широкое понимание опасности, распространив его и на ущерб собственности [22]. Для целей уголовного права опасность, обусловленная психическим расстройством совершившего деяние лица, также должна заключаться в «существенной угрозе причинения серьезного физического вреда другим лицам» и быть реальной [22].

Отвечая на практические запросы, ранние американские исследования касались прогноза насилия, направленного на окружающих, и проводились на всех группах психиатрических пациентов, госпитализированных без их согласия. По оценкам специалистов, худшими с точки зрения прогноза в этих исследованиях оказывались клинические факторы, например, диагноз психического расстройства, а лучшими – социально-демографические (пол, возраст и т.д.) и случаи применения насилия в прошлом [23].

¹ Библиографическая информационная база, созданная Американской психологической ассоциацией.

Будущее насилие со стороны лиц с психическими расстройствами продолжает оставаться наиболее распространенным объектом зарубежных исследований и до настоящего времени. При этом обращает на себя внимание разнообразие используемых исследовательских подходов и методов – от традиционных клинических до математизированных методик с использованием статистически значимых показателей.

При клиническом прогнозе специалисты, как правило, психиатры и психологи, отбирают факторы риска, исходя из своих знаний и опыта, и основывают выводы об опасности субъекта на собственных оценках. При этом факторы риска зависят от профессиональных представлений и могут существенно отличаться от случая к случаю [24]. В профессиональной литературе точность прогноза опасности, основанного только на клинических характеристиках и субъективных суждениях специалистов, давно подвергалась сомнению. Кроме того, отмечалась и склонность психиатров опасность переоценивать [14]. Однако существуют и работы, показывающие, что клинический прогноз будущего насилия обладает большей точностью, чем принято считать [21].

Другой исследовательский подход, называемый в зарубежной литературе актуарным, «включает в себя использование эмпирически взвешенных факторов риска, основанных на данных группы, которые, когда применяются к индивидуальным правонарушителям, определяют риск будущего насилия» [13]. Таким образом, прогноз строится на использовании факторов риска опасного поведения, установленных в эмпирических исследованиях и обладающих статистической значимостью. Разработанные с использованием математических методов формализованные инструменты позволяют оценить вероятность опасных действий субъекта. При этом придание какому-либо показателю роли фактора риска не означает, что этот показатель является причиной опасного поведения. В подобных исследованиях устанавливается лишь корреляция определенного параметра (переменной) с таким поведением при условии, что данный фактор ему предшествует.

Одним из распространенных в практике актуарных инструментов является Руководство по оценке риска насилия (Violence Risk Appraisal Guide – VRAG), разработанное на основе анализа данных в отношении 618 мужчин, страдающих психическими расстройствами и обвиняемых в тяжких преступлениях, которые находились в 1965–1980 годы в психиатрическом учреждении с максимальным режимом безопасности в канадской провинции Онтарио [15].

Целью авторов было создание инструмента с широкой областью применения, то есть пригодного для прогноза рецидива насилия не только в отношении судебно-психиатрических пациентов, но и других лиц, совершающих тяжкие преступления, и

потому выборка состояла из двух групп пациентов. Около половины из них (286 чел.) были помещены в психиатрическое учреждение для краткосрочного освидетельствования до суда и в дальнейшем приговорены к тюремному заключению. Другая часть выборки (332 чел.) – это пациенты, проходившие в этом учреждении лечение, в том числе и после успешной защиты со ссылкой на невменяемость (*insanity defense*). Всем лицам, включенным в выборку, уголовные обвинения предъявлялись не в первый раз, и 85% из них инкриминировалось, по меньшей мере, одно насильственное преступление.

В дальнейшем все лица, вошедшие в выборку, были либо выписаны из названного психиатрического учреждения или переведены в учреждения открытого типа, либо освобождены из тюрем, что давало им возможность совершать новые преступления. Рецидив насилия понимался авторами как «любое последующее уголовное обвинение в насильственном преступлении (от нападения до преднамеренного убийства)», зафиксированное в полицейском досье [16].

Группы пациентов наблюдались в течение 81,5 месяцев после освобождения, в результате чего было установлено, что 191 человек (31%) совершили новые насильственные преступления, а 427 – нет. Далее в процессе исследования по множеству показателей сравнивались уже эти новые группы, в результате чего были выделены 12 переменных для включения в итоговый инструмент оценки риска насилия.

Отобранные характеристики охватывали историю детства, уголовные обвинения во взрослом возрасте, демографические признаки и психиатрические диагнозы, включая оценку по пересмотренному Опроснику для выявления психопатии (PCL-R), которая, как было установлено, имела наибольший вес. Следом в порядке уменьшения ассоциации с рецидивом насилия в итоговом документе расположились: плохая адаптация в начальной школе; диагноз расстройства личности по DSM-III²; совершение преступления в молодом возрасте; расставание с любым биологическим родителем до 16-летнего возраста; неудача предыдущего условного освобождения; совершение преступлений, не связанных с насилием, в прошлом. Далее значимыми показателями были названы следующие характеристики субъекта и его деяния: никогда не состоял в браке, не имел диагноза «шизофрения» по DSM-III, причинил потерпевшему менее значительные травмы, имел проблемы с употреблением алкоголя, потерпевшей не была женщина [16].

² *Diagnostic and Statistical Manual* (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств) разрабатывается и публикуется Американской психиатрической ассоциацией (APA). Третье издание было опубликовано в 1980 г. С 2013 г. действует DSM-5.

Прогностическая пригодность VRAG проверялась в нескольких десятках исследований на непересекающихся выборках, в разных странах [30] и с различными сроками наблюдения за лицами, включенными в исследование (от 12 нед. до 10 лет). К примеру, английские авторы показали, что с помощью VRAG достаточно хорошо прогнозируются и насильственные, и иные правонарушения, однако число прогнозируемых деяний превысило число реально совершенных и документально зафиксированных [33].

Сами авторы инструмента проверяли его пригодность на иных выборках судебно-психиатрических пациентов [17], а также на лицах, совершивших сексуальное насилие [28], и пациентах, находящихся в психиатрических больницах в «гражданском» порядке [18]. Ими был предложен и специальный инструмент для оценки риска сексуального насилия - Руководство по оценке риска для сексуальных преступников (Sex Offender Risk Appraisal Guide – SORAG) [27], а также пересмотренная версия VRAG-R [29].

Среди актуарных инструментов оценки риска насилия внимания заслуживают методики, разработанные группой американских авторов, входивших в MacArthur Risk Assessment Study. Первым этапом исследования стало изучение распространенности насильственного поведения во внебольничных условиях [34]. Следующей целью стало выделение различных факторов риска, которые могли бы использоваться для прогноза будущего насилия в психиатрической практике [35].

В итоге были выделены 134 параметра потенциального риска насильственного поведения в отношении окружающих, объединенные в четыре группы. В первую группу были включены факторы «предрасполагающие», такие как возраст, пол, раса, социальное положение, личностные особенности, в частности, импульсивность и способность контролировать свой гнев и т.п. Вторую группу составили «исторические» переменные (история семьи, предыдущие госпитализации, проявления насилия в прошлом, факты привлечения к уголовной ответственности и др.). В третью группу вошли такие «контекстуальные» переменные, как наличие социальной поддержки, круга общения, ситуации стресса, а также обладание оружием. В четвертой группе оказались «клинические» факторы - диагноз и симптоматика психического расстройства, злоупотребление алкоголем и наркотиками, уровень функционирования пациента в обществе. Исследователи не выявили однозначной преобладающей роли той или иной группы факторов риска, что привело их к выводу о необходимости учитывать их взаимодействие для более точного прогноза насильственного поведения как на уровне индивида, так и на уровне группы.

Для разработки самой методики авторы использовали метод классификации на основе построения

дерева классов (дендрограмма)³, который позволяет получить многочисленные комбинации различных факторов риска. В этой методике только первый вопрос является общим для всех лиц, подлежащих оценке. Другие же задаваемые вопросы зависят от ответов на предыдущие в отличие от обычно применяемых стандартизированных интервью, ответов на все вопросы от всех участников. Такой подход, названный авторами итерационным классификационным деревом (Iterative Classification Tree – ICT), с помощью комбинаций факторов риска делает итоговую оценку более индивидуализированной и, соответственно, точной [25]. На основе описанной методики была создана также интерактивная компьютерная программа Классификация риска насилия (The Classification of Violence Risk – COVR), предназначенная для использования в клинической практике [26].

Промежуточное место между клиническими и актуарными инструментами оценки риска занимают методики, относящиеся к группе так называемых «структурированных профессиональных суждений» (structured professional judgment – SPJ).

Наиболее известным инструментом из этой группы является Шкала оценки риска насилия-20 (HCR-20 – Violence Risk Assessment Scheme). При создании инструмента применялся математический метод шкалирования, а его название происходит от наименования трех подшкал, объединяющих исторические (анамнестические) (Historic), клинические (Clinical) и относящиеся к управлению рисками (Risk Management) признаки, а также общего числа таких признаков (21). В инструменте выделены маркеры риска насилия, относящиеся к прошлому, настоящему и будущему – 10 исторических, 5 клинических и 5 ситуационных факторов. Первая версия инструмента была опубликована в 1995 году, вторая – в 1997, а третья – в 2013 году [10]. В третьей версии HCR-20 факторы риска были обновлены с целью усиления практической направленности инструмента на выработку лечебных планов пациентов с индивидуализированными лечебно-реабилитационными мероприятиями по управлению риском насилия [11].

HCR-20 является наиболее применяемым инструментом оценки риска насилия. Только вторая версия проверялась более 200 раз в 25 странах [12]. Недавний опрос специалистов в области психического здоровья, проведенный в 44 странах, подтвердил, что HCR-20 – самый используемый инструмент оценки риска из всех так называемых «структурированных профессиональных суждений» и актуарных методик [32].

Несмотря на распространенность в практике, прогностические возможности формализованных инструментов оценки риска насилия, прежде всего, актуарных, являются предметом научных

³ «Дерево», «дендрограмма» – термины математической теории графов.

дискуссий, прежде всего, о допустимости использования данных, полученных в результате статистических исследований, при прогнозе насилия в индивидуальных случаях. Критики этих инструментов с помощью математических методов доказывают их непригодность для прогноза насильственного поведения применительно к конкретному лицу [19] и приходят к выводу, что они не позволяют оценить вероятность будущего насилия на индивидуальном уровне «с какой-либо разумной степенью точности или определенности» [20].

В отечественной судебно-психиатрической литературе, посвященной оценке и прогнозу опасных действий лиц, страдающих психическими расстройствами, превалирует клинический прогноз. В механизме опасного поведения психопатологические характеристики, включая механизм ранее совершенного деяния, дополняются личностными признаками и социальными факторами [5].

Однако в последнее время начинают появляться исследования с использованием формализованных зарубежных методик.

Так, с помощью HCR-20 обследовались 56 пациентов двух мужских отделений Архангельской областной клинической больницы – отделения принудительного лечения и общего психиатрического отделения. В исследовании проверялась пригодность HCR-20 для оценки риска насилия в отношении российских пациентов [7]. С применением этого же инструмента, а также Опросника PCL-R и его скрининговой версии PCL-SV были обследованы 85 пациентов-мужчин двух отделений специализированного типа Санкт-Петербургской психиатрической больницы им. Св. Николая Чудотворца. В этом случае целью авторов стало изучение возможности использования стандартизованных шкал при рекомендации врачебными комиссиями вида принудительных мер медицинского характера, его изменения и продления применения [1].

Еще одно исследование, в котором участвовали 59 больных, находящихся на принудительном лечении в психиатрическом стационаре специализированного типа (28 жен. и 31 муж. из ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и ГКУЗ «Психи-

атрическая больница №5» Департамента здравоохранения г.Москвы соответственно), также было посвящено применению HCR-20 для оценки риска опасного поведения при решении вопросов отмены, продления либо изменения вида принудительных мер медицинского характера [4].

По мнению авторов названных работ, HCR-20 может служить вспомогательным инструментом в процессе оценки риска насилия психиатрических пациентов [7]. Стандартизованные методики полезны «как инструмент многоосевой диагностики», поскольку «позволяют проводить всесторонний учет факторов, обуславливающих социальную опасность» [1], но все же выступают как дополнение к клинко-психопатологическому методу оценки состояния пациента и клиническому наблюдению [4].

На самом деле механическое внедрение зарубежных формализованных инструментов оценки риска опасного поведения в практику отечественной психиатрии невозможно не только потому, что эти методики были разработаны в ином социальном, культурном и правовом контексте, но и по причине их нацеленности по преимуществу на прогноз вероятности насилия. Российское уголовное законодательство и судебная психиатрия исходят из широкого понимания опасности лица с психическим расстройством, включающее возможное совершение любых общественно опасных деяний, предусмотренных уголовным законом [6, 8].

В этой связи перспективным направлением научных исследований в отечественной судебной психиатрии представляется разработка комплексной структурированной процедуры оценки потенциального риска опасного поведения психически больных с использованием клинического и статистического прогнозов, многоосевого принципа с систематизацией факторов риска опасного поведения по нескольким основаниям – клиническим, личностным, патопсихологическим, социальным и адаптационным [3]. Зарубежные инструменты могут использоваться в такой процедуре, естественно, после проверки их валидности и адаптации к российским социальным реалиям и положениям российского законодательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев С.И., Снедков Е.В. Перспективы использования стандартизованных шкал для оценки риска насильственных действий психически больных // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2013. № 1. С. 33–35.
2. Макушкина О.А., Котов В.П., Мальцева М.М. и соавт. Система профилактики общественной опасности психически больных в России в 2006-2013 гг. (динамика показателей и анализ эффективности): Аналитический обзор. М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. С. 7–9.
3. Макушкина О.А. Прогнозирование риска общественной опасности у лиц с психическими расстройствами: проблемы, отраслевые задачи // Российский психиатрический журнал. 2015. № 4. С. 56–66.
4. Макушкина О.А., Жарова Е.Н., Буравцев К.А. Дискуссионные вопросы прогнозирования риска общественной опасности с использованием HCR-20 (Оценка риска насилия; Версия 2) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. №1. С. 45–51.
5. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. М.: Медицина, 1995. 256 с.
6. Полубинская С.В. Основания применения принудительных мер медицинского характера // Уголовное право и современность. Сборник статей. Выпуск 3. М., 2011. С.113–125.
7. Пономарев О.А., Парняков А.В., Войцеховский В.В., Упадышева С.Л. К оценке риска проявлений насилия у больных психиатрического стационара // Проблемы профилактики общественно опасных действий психически больных (сборник научных трудов). М.-Троицкое, 2007. С. 109–111.
8. Уголовный кодекс Российской Федерации. Общая часть. Постатейный научно-практический комментарий / Под ред. А.В.Наумова, А.Г.Кибальника. М.: Библиотечка РГ, 2012. С. 365–366.
9. Appelbaum P.S. Almost A Revolution: Mental Health Law and the Limits of Change. New York, Oxford: Oxford University Press, 1994. 233 p.
10. Douglas K.S., Hart S.D., Webster C.D., Belfrage H. HCR-20 V3: Assessing Risk for Violence – User Guide. Burnaby, Canada: Mental Health Law and Policy Institute, Simon Fraser University, 2013.

11. Douglas K.S., Hart S.D., Webster C.D., Belfrage H., Guy L.S., Wilson C. Historic-Clinical-Risk Management – 20 (HCR-20 V 3): Development and Overview // *Int. J. Forensic Mental Health*. 2014. Vol.13, N 2. P. 93–108. DOI: 10.1080/14999013.2014.906519.
12. Douglas K.S. Introduction to the Special Issue of the HCR-20 Version 3 // *Int. J. Forensic Mental Health*. 2014. Vol.13, N 2. P. 91–92. DOI: 10.1080/14999013.2014.913746.
13. Fabian J.M. A Literature Review of the Utility of Selected Violence and Sexual Violence Risk Assessment Instruments // *J. Psychiatry Law*. 2006. Vol.34. P. 307–350.
14. Gable K.R. Prediction of Dangerousness and Implication for Treatment // *Forensic Psychiatry and Psychology* / W.J Curran., A.L.McGarry, S.A.Shah (Eds.). Philadelphia: F.A. Davis Company, 1986. P. 129–144.
15. Harris, G.T., Rice, M.E., Quinsey, V.L. Violent Recidivism of Mentally Disordered Offenders: the Development of a Statistical Prediction Instrument // *Criminal Justice Behavior*. 1993. Vol. 20, N 4. P. 315–335.
16. Harris G.T., Rice M.E. Characterizing the Value of Actuarial Risk Assessments // *Criminal Justice Behavior*. 2007. Vol. 34, N 12. P. 1638–1658.
17. Harris G.T., Rice M.E., Cormier C.A. Prospective Replication of the Violence Risk Appraisal Guide in Predicting Violent Recidivism Among Forensic Patients // *Law Human Behavior*. 2002. Vol. 26, N 4. P. 377–394.
18. Harris G.T., Rice M.E., Camilleri J.A. Applying a Forensic Actuarial Assessment (the Violence Risk Appraisal Guide) to Nonforensic Patients // *Journal of Interpersonal Violence*. 2004. Vol.19, No. 9. P.1063–1074.
19. Hart S.D., Michie C., Cooke D.J. Precision of Actuarial Risk Assessment Instruments: Evaluating the ‘Margin of Error’ of Group v. Individual Prediction of Violence // *Br. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 190, N 49. P. s60–s65.
20. Hart S.D., Cooke D.J. Another Look at the (Im-)precision of Individual Risk Estimates Made Using Actuarial Risk Assessment Instruments // *Behav. Sci. e Law*. 2013. Vol. 31, N 1. P. 81–102. DOI: 10.1002/bsl.2049.
21. Lidz C.W., Mulvey E.P., Gardner W. The Accuracy of Predictions of Violence to Others // *JAMA*. 1993. Vol. 269, N 8. P. 1007–1011.
22. Monahan J., Shah S.A. Dangerousness and Commitment of the Mentally Disordered in the United States // *Schizophr. Bull.* 1989. Vol. 15, N 4. P. 545.
23. Monahan J. Risk Assessment of Violence among the Mentally Disordered: Generating Useful Knowledge // *Int. J. Law Psychiatry*. 1988. Vol. 11. P. 249–257.
24. Monahan J. A Jurisprudence of Risk Assessment: Forecasting Harm among Prisoners, Predators, and Patients // *Virginia Law Review*. 2006. Vol. 92, N 3. P. 391–435.
25. Monahan J., Steadman H.J., Appelbaum P.S., et al. Developing a Clinically Useful Actuarial Tool for Assessing Violence Risk // *Br. J. Psychiatry*. 2000. Vol.76. P. 312–319.
26. Monahan J., Steadman H.J., Appelbaum P.S., et al. The Classification of Violence Risk // *Behav. Sci. Law*. 2006. Vol. 24. P. 721–730.
27. Quinsey V.L., Rice M.E., Harris G.T. Actuarial Prediction of Sexual Recidivism // *J. Interpersonal Violence*. 1995. Vol. 10, N 1. P. 85–105.
28. Rice M.E., Harris G.T. Cross-Validation and Extension of the Violence Risk Appraisal Guide for Child Molesters and Rapists // *Law Human Behavior*. 1997. Vol. 21, N 2. P. 231–241.
29. Rice M.E., Harris G.T., Lang C. Validation of and Revision to the VRAG and SORAG: The Violence Risk Appraisal Guide-Revised (VRAG-R) // *Psychol. Assessment*. 2013. Vol. 25, N 3. P. 951–965. DOI: 10.1037/a0032878.
30. Rossegger A., Endrass J., Gerth J., Singh J.P. Replicating the Violence Risk Appraisal Guide: A Total Forensic Cohort Study // *PLOS One*. 2014. Vol. 9. Iss.3:e91849. doi:10.1371/journal.pone.0091845// URL: <http://www.plosone.org>.
31. Singh J.P., Fazel S. Forensic Risk Assessment: A Metareview // *Criminal Justice and Behavior*. 2010. Vol.37. P. 965. doi: 10.1177/0093854810374274.
32. Singh J.P., Desmarais S.L., Hurdus C., et al. International Perspectives of the Practical Application of Violence Risk Assessment: A Global Survey of 44 Countries // *Int. J. Forensic Mental Health*. 2014. Vol. 13. P. 193–206. doi: 10.1080/14999013.2014.922141.
33. Snowden R.J., Gray N.S., Taylor J., MacCulloch M.J. Actuarial Prediction of Violent Recidivism in Mentally Disordered Offenders // *Psychol. Med*. 2007. Vol. 37. P. 1539–1549.
34. Steadman H.J., Mulvey E.P., Monahan J. et al. Violence by People Discharged From Acute Psychiatric Inpatient Facilities and by Others in the Same Neighborhoods // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998. Vol. 55. P. 393–401.
35. Steadman H.J., Silver E., Monahan J. et al. A Classification Tree Approach to the Development of Actuarial Violence Risk Assessment Tools // *Law Human Behavior*. 2000. Vol. 24, N 1. P. 83–100.

ПРОГНОЗ РИСКА ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И РОССИЙСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

С.В. Полубинская, О.А. Макушкина

Оценка и прогноз риска опасных действий лиц с психическими расстройствами является составной частью психиатрической практики и в России, и в зарубежных странах. В этой связи и отечественные, и зарубежные специалисты заинтересованы в разработке достаточно надежных методик такой оценки, помогающих принимать клинические и экспертные решения. Многочисленные зарубежные исследования, посвященные по преимуществу прогнозу рецидива насилия и использующие разнообразные методы – от традиционных клинических до математизированных инструментов с использованием статистически значимых показателей, – содержат обширный материал о факторах риска, их классификации и корреляции с опасным поведением психически больных. В статье обсуждаются основные исследовательские подходы, реали-

зованные в зарубежных исследованиях в рассматриваемой области, а также некоторые из разработанных зарубежными авторами стандартизированных инструментов (VRAG, COVR, HCR-20). Авторы приводят данные проверки возможности использования зарубежных разработок в отечественной судебно-психиатрической практике и предлагают направления будущих исследований с целью повышения надежности прогноза риска опасных действий лиц с психическими расстройствами.

Ключевые слова: психические расстройства, опасные действия лиц с психическими расстройствами, оценка риска, фактора риска, клинический прогноз, актуарный инструмент, структурированное профессиональное суждение (SPJ), VRAG, COVR, HCR-20, принудительные меры медицинского характера.

VIOLENCE RISK PREDICTION IN PERSONS WITH MENTAL DISORDERS: FOREIGN EXPERIENCE AND RUSSIAN PERSPECTIVES

S.V. Polubinskaya, O.A. Makoushkina

Violence risk assessment and violence risk prediction happen to be a part of current psychiatric practice both in Russia and abroad. For that reason, the specialists involved are interested in development of reliable assessment instruments that help to make clinical and expert decisions. Numerous foreign publications dealing mainly with violence risk prediction and using various methods – from traditional clinical to actuarial ones – contain vast material on risk factors, their classification and correlations with mental patients' offences.

The authors discuss the most prominent research approaches employed in

foreign investigations in this field and also some standardized tools (VRAG, COVR, HCR-20). The authors provide the data concerning validation of foreign tools for use in domestic forensic psychiatric practice and propose directions of future research aimed at improving the reliability of violence risk prediction in persons with mental disorders.

Key words: mental disorders, dangerous acts in persons with mental disorders, risk assessment, risk factors, clinical prediction, actuarial tool, structured professional judgement (SPJ), VRAG, COVR, HCR-20, compulsory medical measures.

Полубинская Светлана Вениаминовна – кандидат юридических наук, ведущий научный сотрудник сектора уголовного права, криминологии и проблем правосудия ФГБУН Институт государства и права Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: sverpol@yandex.ru

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

ПРОБЛЕМЫ ПРЕДПОСЫЛОК ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Резник, Г.П. Костюк, А.Н. Ханнанова

*ГБУЗ «Психиатрическая больница №3 им. В.А. Гиляровского,
ФГБОУ высшего профессионального образования «Московский
государственный университет пищевых производств»*

Несмотря на то, что шизофрения еще с конца XIX века относится к так называемым эндогенным, то есть наследственно-дегенеративным, психическим расстройствам [13, 15], и даже при том, что во второй половине прошлого века с помощью методов медицинской генетики установлено ведущее значение наследственного фактора в ее развитии и клиническом оформлении [2, 16, 34, 39], непосредственные геномные предпосылки шизофрении долгое время оставались неясными. Осознание наследственно-биологической этиологии шизофрении, а также очевидные успехи генетических исследований в других областях медицины определили возрастающий интерес к изучению возможных генетических вариаций, ответственных и за развитие шизофрении. Так, только в 2014–2015 годах, по данным сайта Национальной медицинской библиотеки США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), из 6 429 научных публикаций по проблеме шизофрении 960 (15%) содержат данные о генетических основах этой болезни.

Сам по себе поиск непосредственных генетических причин шизофрении начат не так давно. Некоторые гипотезы не оправдались: так, например, попытка выявления одного определенного локуса или одной хромосомы, которая отвечает за возникновение болезни и обнаружение которой позволило бы с уверенностью поставить диагноз, не увенчалась успехом. Другой, пока не доказанной гипотезой, является предположение о множестве разных генов, которые в определенной комбинации вносят вклад в развитие заболевания, запуская патогенетические механизмы, которые приведут к развитию шизофрении. По всему миру в научных центрах ведется поиск рассеянных генетических мутаций и их ассоциаций, которые были бы надежно связаны с риском развития шизофрении. Сейчас становится ясным, что проблема сложнее, чем представлялось ранее, так как одни и те же генетические мутации могут стать причиной не только шизофрении, но и других

эндогенных психозов, а также аутизма, эпилепсии, умственной отсталости [4, 22, 34].

По мере развития технологий молекулярной генетики основным подходом в изучении этиологии шизофрении стал поиск генов-кандидатов. Их в настоящее время насчитывается несколько тысяч. Например, база данных SZGene (<http://www.szgene.org>) содержит в своем списке 1406 генов-кандидатов, а также еще 700 генов, причастность которых проверяется в настоящее время [32]. С помощью методики GWAS (Genome Wide Association Study) установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, иногда называемыми «локусами риска шизофрении» [35]. Программа GWAS (Genome Wide Association Study) – это полногеномное исследование ассоциаций, которое позволяет установить вероятные общие генетические варианты аллелей генов у большого числа индивидов, которые связаны с конкретными фенотипическими признаками (качественными и количественными). Однако GWAS не смогло воспроизвести ассоциации со всеми установленными ранее генами-кандидатами шизофрении. Поэтому обсуждается, достаточна ли широкогеномная статистика для окончательного решения о связи гена с шизофренией. В любом случае, GWAS определило ряд новых мутаций, не известных ранее [30].

История поиска генетических причин шизофрении пока небогата выдающимися открытиями. Однако, в 2015 году было закончено самое большое исследование, включающее 28 799 больных с диагнозом шизофрения, которое с высокой достоверностью определило наличие однонуклеотидного полиморфизма (замены одного азотистого основания на другое в структуре ДНК) в гене, отвечающем за синтез основных белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) – компонента комплимента С4. Поскольку МНС является основным функци-

ональным компонентом иммунитета, была доказана связь шизофрении с нарушениями в иммунной системе [36].

В целом же результаты проводимых исследований указывают на то, что процесс изучения генетической этиологии шизофрении находится на начальных этапах.

Настоящий обзор будет полезен практикующим специалистам в области психиатрии для ознакомления с основными теориями этиопатогенеза шизофрении, методами генетических исследований и перспективами научного поиска генетических основ данного заболевания.

Общая характеристика мутаций, встречающихся при шизофрении

При шизофрении выявлены относительно частые по сравнению со здоровыми людьми различные хромосомные aberrации (утраты и перестройки целых хромосом или их значительных участков) и структурные нарушения в пределах отдельных генов:

Хромосомные мутации:

- геномная анеуплоидия (изменение набора половых хромосом), которая объясняет повышенную частоту среди больных шизофренией такой сопутствующей хромосомной патологии, как синдром Шерешевского-Тернера, синдром полисомии по X-хромосоме у женщин или развитие симптомов шизофрении у больных с синдромом Клайнфельтера;

- мозаичная (встречающаяся в отдельных клетках) аутосомная анеуплоидия (т.е. численные аномалии линейных, неполовых хромосом) в клетках головного мозга с суммарной частотой, превышающей 10% нейронов. Среди них, например, мозаичная анеуплоидия хромосом 1 и 18, которая выявлена при молекулярно-цитогенетическом исследовании постмортальных тканей головного мозга пациентов, страдавших шизофренией. Эти данные, полученные отечественными учеными, были положены в основу теории хромосомной нестабильности, то есть высокого риска при шизофрении характерных мутаций в линиях клеток отдельных участков головного мозга [5, 7].

Точечные мутации в генах [40]:

- замены нуклеотидов или однонуклеотидные полиморфизмы (single number polymorphism, SNP), которые представляют собой межиндивидуальные отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме разных людей или в гомологичных хромосомах индивида. Следует отметить, что в каждом гене может присутствовать несколько сотен пар нуклеотидов, в то время как подобная вариация затрагивает всего одну из них;

- вариации числа копий (copy number variant, CNV), то есть изменение количества пар нуклеотидов или более крупных участков ДНК (последовательностей нуклеотидов, целых генов или даже комбинаций генов). Под вариациями числа копий

обычно подразумевают дупликации (duplication) нуклеотидов или больших участков ДНК, мультиаллельные и комплексные вариации числа копий, представляющие собой многократное умножение единичных или парных участков ДНК. С некоторыми оговорками к ним относятся также случаи стирания или делеции (deletion) пар нуклеотидов или участков ДНК, инсерции (вставки) дополнительных нуклеотидов или участков ДНК, а также инверсии (изменения последовательности) нуклеотидов.

Выявленные у больных шизофренией изменения строения ДНК характеризуются несогласованностью: среди генов-кандидатов нет несомненных генов предрасположенности (аллелей восприимчивости). То есть нельзя уверенно утверждать, что изменения именно в этом гене в точности отвечают за интересующий нас фенотипический признак – развитие шизофрении. Гены-кандидаты могут встречаться всего у 1–5% больных, отношение шансов у известных нам SNP редко достигает значения 1,20. Это означает, что каждый по отдельности вариант имеет очень небольшое влияние на риск шизофрении [30]. Обнаруживающиеся генетические варианты отличаются у людей разного возраста, пола, расы, представителей одного этноса, что свидетельствует в пользу существенной разнородности генетического основания шизофрении [9, 33, 38, 39]. Все перечисленное дает основание предполагать, что различные генетические отклонения вызывают широкий спектр патологических механизмов, которые могут проявиться в разном возрасте, под влиянием разнообразных внешних провоцирующих факторов и в самом разнообразном сочетании, что и определяет широту клинической картины эндогенных психозов. Кроме того, многообразие, случайное распространение, малая величина генетических отклонений объясняют то, что на ход наследования шизофрении не распространяются законы Менделя, и на практике мы не можем уверенно прогнозировать развитие шизофрении в каждом конкретном случае даже при наличии больных родителей. Более того, встречается огромное количество спорадических случаев шизофрении, когда заболевает ребенок абсолютно здоровых родителей, у которых в родословной не прослеживается никаких психических отклонений.

Многие из ассоциированных с шизофренией изменения ДНК прослеживаются в генах, которые определяют самые различные биологические процессы:

- закладку, развитие и метаболизм клеток нервной системы (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов);

- нейротрансмиссию (активность нейромедиаторов, чувствительность рецепторов, работу белковых транспортеров, синаптическую пластичность);

- клеточное дыхание;

- передачу нервного импульса (функционирование ионных лиганд- и потенциал-зависимых каналов) [17, 22, 35, 40].

Наконец, как уже говорилось ранее, у больных шизофренией выявляются мутации в генах, экспрессия которых происходит в тканях, участвующих в иммунитете. Это подтверждает гипотезу середины 20-го века о том, что шизофрения связана с патологией иммунной системы [6, 14, 36]. Таким образом, гены, в которых найдены ассоциированные с шизофренией варианты полиморфизма, кодируют чрезвычайно разнообразные стороны жизнедеятельности клеток организма. Возможно, в этом кроется одна из причин сложности описания патогенеза самого заболевания.

К множеству загадок происхождения шизофрении следует также отнести тот факт, что лишь небольшая часть найденных изменений ДНК, находится в так называемых экзонах – участках ДНК, которые отвечают за синтез белков и достоверно представляют собой установленные смысловые замены нуклеотидов. Напротив, большинство примеров SNP затрагивают гены интронов, эффекты которых или не известны или выполняют «некодирующие» функции, например, проявляют свои эффекты во взаимодействии с другими генами, управляя этапами их экспрессии: транскрипцией, трансляцией, сплайсингом РНК, посттрансляционной модификацией белков [30]. То есть гены, в которых содержатся ассоциирующиеся с шизофренией структурные варианты, выполняют разные функции, и их полиморфизмы могут иметь разное значение в этиологии (вполне возможно, не всегда патогенное). Они могут как способствовать проявлению фенотипического признака – в нашем случае болезни, так и выполнять протективную функцию, подавляя эффекты мутаций структурных генов. Считается, что гены могут быть структурными по отношению к одному признаку, например, участвовать в развитии шизофрении, и, одновременно, протективными по отношению к другим патологическим процессам. Поэтому одна из важных задач – выяснить, какие гены кодируют синтез белков и запускают цепь биологических механизмов, а какие – управляют экспрессией других генов [30].

Возможные механизмы нарушений ДНК при шизофрении

Результатом взаимодействия между разными генами может быть отсутствие клинических проявлений болезни, легкое течение, не проявление ее в каких-то благоприятных условиях или возникновение лишь под воздействием дополнительного внешнего фактора (например, алкоголя или наркотиков), который запускает развитие этой болезни. Такая форма взаимодействия генов (или точнее их вариантов) называется эпистазом. Таким взаимодействием, вероятно, объясняется редкое проявление у больных шизофренией ревматоидного артрита: гены уязвимости для шизофрении предположительно выступают в качестве протективных генов в отно-

шении ревматоидного артрита [17]. Эпистатическим механизмом также можно объяснить выдвинутую Н.Еу [23] гипотезу, что позитивные симптомы представляют собой своеобразный механизм возмещения первичного ущерба, или как раньше его называли немецкие авторы, «основного расстройства» (Grundstörung), психопатологическим выражением которого, скорее всего, являются негативные симптомы шизофрении. В подтверждение данной теории N.Doі и соавт. [22] указал, что в процессе развития психотического приступа, который, по его мнению, в основе своей является одновременным нарушением клеточного дыхания и оксидативным стрессом, эпистатические гены определяют антиоксидантную защиту, в которую вовлечены дофаминовая транссинаптическая активация и NMDA-рецепторы. В результате во время приступа шизофрении мы имеем одновременное проявление и негативных симптомов, и продуктивной психопатологической симптоматики, которая не только маскирует главные структурные изменения, но и является внешним клиническим проявлением компенсаторных механизмов. В клинической практике давно замечено, чем ближе картина обострения к так называемой флоридной (цветущей) шизофрении, тем меньше выражен после приступа дефект [19].

Противоположными вариантами генного взаимодействия являются полимерия и комплементарность. Полимерия – это взаимодействие неаллельных генов, каждый из которых влияет на проявление одного и того же признака, и степень его проявления зависит от количества взаимодействующих генов и того, какую функцию попутно выполняет каждый из них. Комплементарность – это сочетанное действие неаллельных генов, которые лишь во взаимодействии обуславливают биологический механизм или новое фенотипическое проявление. Вполне возможно, что отличия клинической картины, тяжести течения и исходов шизофрении могут быть следствием эпистазиса и комплементарности [30].

Еще один феномен, который проявляется в клинической картине шизофрении – это плейотропия. Это уже не форма взаимодействия генов, а способность одного гена определять несколько фенотипических признаков. Плейотропией можно объяснить давно замеченные у больных шизофренией учащение позднего токсикоза беременности, диабета, относительно частое рождение мертвых детей [20].

Теории «эволюционного парадокса» шизофрении

Странность шизофрении как болезни заключается не только в причудливой клинической картине, многообразии вариантов динамики и индивидуальных различий тяжести проявлений и исхода, непредсказуемости риска возникновения и неодинаковой чувствительности к лечению. Ко всему этому добавляется эволюционный парадокс, заклю-

чающийся в сохранении болезненности населения разных стран в разное время в пределах 1%. Процент больных постоянен, несмотря на сильную негативную селекцию вследствие естественного отбора, и он довольно быстро восстановился после «искусственной селекции» – избирательного истребления психически больных в нацистской Германии [25].

Очевидно, что биологическими условиями постоянства распространенности шизофрении, с одной стороны, является естественный отбор и в результате его отсутствие потомства в тяжелых и рано манифестировавших случаях болезни, а с другой – наличие устойчивого патогенного потенциала популяции с восполнением в фенотипическом проявлении новых поколений скрытой предрасполагающей наследственности.

В качестве частных биологических причин устойчивой болезненности шизофренией приводят следующие факты [22]:

- давление сверху, препятствующее росту болезненности: в среднем больные шизофренией, и особенно мужчины, значительно реже здоровых дают потомство, так как, во-первых, они обычно рано заболевают, страдают более тяжелыми формами болезни, из-за чего перестают быть привлекательными для здоровых женщин, во-вторых, по каким-то еще неизвестным причинам больным шизофренией мужчинам свойственна пониженная фертильность;

- постоянство, поддерживающее болезненность: сохранная способность давать потомство у многих психически больных женщин, которые заболевают позже, чаще болеют периодическими формами с лучшими ремиссиями.

- давление снизу, обуславливающее восстановление патологии: повышенная способность к деторождению у здоровых сестер психически больных, от которых чаще наследуется шизофрения и расстройство личности шизоидного круга.

В свою очередь, указанные биологические факторы восстановления шизофрении в популяции имеют свои генетические основания. Есть три наиболее убедительные генетические теории поддержания и восстановления числа больных шизофренией в популяции [22].

Первая теория – это так называемый полигенный мутационно-селекционный баланс. Ее суть сводится к представлению о том, что в каждом конкретном случае шизофрения является следствием индивидуальной комбинации и взаимного влияния множества генетических вариантов. Они запускают широкий спектр нейрофизиологических процессов, которые, в свою очередь, взаимодействуя друг с другом и подвергаясь влиянию среды, создают оригинальную, присущую конкретному пациенту, клиническую картину шизофрении. Причем в этом случае пациент имеет неповторимый набор вариантов генетических мутаций, наследуемых от родителей и/или появившихся *de novo*, вследствие этого, пациент характеризуется присущей только ему психопатологической

картиной расстройств шизофренического круга, и в свою очередь передает по наследству потомству уже другую индивидуальную генетическую матрицу. Она меняется за счет генома второго родителя, сохранения и выпадения тех или иных генетических вариаций обоих родителей, генного взаимодействия. В результате новый набор генетических вариантов по-новому встраивается в патофизиологический процесс и определяет новое проявление фенотипического признака. Эта теория объясняет усиление риска болезни в связи с инбридингом и с внешними, экзогенными факторами – травмой мозга, токсическим воздействием, психогениями. Ею также объясняют довольно равномерное и схожее в разных популяциях соотношение числа лиц шизоидного круга (3–5%), с шизотипическими расстройствами (1,3%) и шизофренией (в пределах 0,7–0,9%) [22, 31].

Вторая генетическая теория поддержания постоянства шизофрении в популяции – это комбинированная нуклеарно-митохондриальная модель полигенных мутаций. Суть ее в том, что в этиологии шизофрении принимают участие множественные генетические вариации митохондриальной ДНК, которые по своей частоте превосходят нуклеарные и, в отличие от нуклеарных, наследуются по женской линии. Вместе с тем, порог или риск проявлений болезни в основном определяется генетическими вариациями нуклеарной ДНК. Эта теория объясняет взрыв фенотипических проявлений (возникновение болезни), происходящий вопреки негативной селекции: его источником становятся здоровые женщины-сиблинги больных шизофренией, которые являются носителями матрицы болезни [22].

Третье объяснение восстановления числа больных шизофренией в популяции – это возникновение *de novo* мутаций (впервые возникших, новых мутаций). Их появление не только обеспечивает постоянство распространенности шизофрении, но и обуславливает спорадические случаи этого заболевания. Речь идет о таких генетических вариациях, которые не переданы по наследству, а возникли именно у данного индивида. У этих мутаций есть свои особенности: 1) они не прошли эволюционной селекции и поэтому чаще оказываются т.н. «вредными мутациями», способными запустить наиболее тяжелые формы той или иной болезни; 2) они часто локализуются в важных доменах генов развития [42, 43]; 3) они часто представляют собой вариации числа копий (CNV), которые, в отличие от SNP, всегда создают повышенный риск шизофрении [30]. Данная теория объясняет, почему у здоровых родителей, наследственность которых также не отягощена, ребенок может заболеть шизофренией, включая ее злокачественные формы.

Действительно, больше всего новых спонтанных мутаций прослеживается у больных шизофренией без наследственной отягощенности (в т.н. спорадических или ненаследственных случаях) [42, 43]. Их

находят в 10% всех спорадических случаев шизофрении, в частности, микроделеции локуса 22q11.2 могут объяснять 1–2% ненаследственных случаев шизофрении [8, 11, 12]. У таких больных имеются характерные клинические особенности (проявления когнитивного дефицита и легкая задержка умственного развития, плохая переносимость антипсихотиков, необходимость комбинированной терапии и электросудорожной терапии), а также визуализируются структурные изменения головного мозга (уменьшение объема мозга, полимикрогирия, изменения полости пятого желудочка головного мозга). Новые мутации также часто обнаруживают в гене ARC (гене активно-регулируемого цитоскелет-ассоциированного протеина, 8q24.3), который определяет нейропластичность, участвует в формировании NMDA-рецептора, а также отвечает за эндцитоз в AMPA-рецепторе.

Таким образом, множество редких малых (затрагивающих одну или несколько пар нуклеотидов) структурных вариантов и мутаций, в том числе новых, в совокупности определяют этиологию шизофрении и объясняют то, что ей присуща не только наследуемость, но и спорадическое возникновение [10, 26, 27, 42, 43].

К сожалению, до сих пор не ясно, почему именно при шизофрении и расстройствах аутистического спектра *de novo* мутации обнаруживаются так часто. Высказывается мнение, что новообразовавшиеся мутации происходят в горячих точках мутагенеза, ассоциированных с развитием головного мозга, и в тех аллелях, которые экспрессируются в зародышевых линиях (половых клетках) [8].

Современное видение генетической природы шизофрении

В качестве обобщения данных о генетических изменениях при шизофрении следует подчеркнуть, что на нее распространяется следующее правило: «редкая болезнь – один частый аллель, частая болезнь – много редких генетических вариантов». Так, в отличие от относительно редких генетических заболеваний, при которых всегда или часто отмечается одна или небольшое число мутаций в одних и тех же генах, при шизофрении имеет место множественные изменения ДНК, затрагивающих разные аллели [17, 33].

С шизофренией ассоциированы разнообразные генетические изменения, которые:

- 1). множественны – их много у каждого отдельного пациента и они рассеяны по геному;
- 2). несогласованны – могут обнаруживаться или не обнаруживаться у каждого пациента с изучаемым фенотипическим признаком;
- 3). редкие – каждый по отдельности вариант редко встречается во всей популяции;
- 4). «малые» – затрагивают одну или несколько пар нуклеотидов, что создает проблему их поиска;

5). часто новые – то есть образовались у данного индивида, а не переданы по наследству;

6). прослеживаются в нуклеарной и митохондриальной ДНК;

7). локализуются в участках, отвечающих за развитие нервной системы.

В связи с выявлением большого количества разнообразных мутаций, особенно новых, высказывается гипотеза о существовании у больных шизофренией генетической нестабильности [7, 10, 37]. С одной стороны, существование геномной нестабильности создает проблему, вызывая различные виды патологии. С другой, когда интенсивность воздействия внешних факторов увеличивается, генетическая нестабильность позволяет продуцировать огромное количество вариаций, из которых естественной селекцией отбираются удачные, которые приспособливают вид к изменившимся условиям. Согласно такому предположению, шизофрения – это своеобразная расплата за ускоренную эволюцию психики.

Важным представляется вопрос о том, как изменения ДНК реализуются в патогенезе шизофрении. В связи с этим необходимо отметить, что частный биологический механизм, закодированный в геноме, реализуется в цепи взаимодействующих физиологических процессов, которые происходят в условиях воздействия внешней среды. На клиническом фасаде мы можем получить или не получить финальное проявление этих взаимодействий, своего рода результирующую реакцию организма (в психиатрии – это поведение). Шизофрения, как и другие болезни, развивается, когда вклад генетических и внешних факторов превышает некий порог [24, 28]. Поэтому ошибкой было бы считать, что гены неизбежно экспрессируются в цепи белковых превращений, которые завершаются проявлением фенотипического признака. Наличие генно-фенотипической ассоциации всего лишь подразумевает наличие риска, а не жесткую ответственность гена за конкретное фенотипическое выражение [35].

Более того, по мнению S.Ripke и соавт. [35], сами по себе генетические вариации не могут объяснить, каким образом они повышает риск шизофрении. Еще более категорично на этот счет высказывается P.J.Harrison [30]: «Даже статистически обоснованная ассоциация гена с фенотипом сама по себе ничего не дает ни функциональному пониманию, ни терапии. Только раскрытие биологии гена и механизма образования риска шизофрении позволит определить потенциал генетической вариации». Вместе с тем открытия генетики показывают ключевые генные сети, вероятные биохимические пути; фокусируют исследования в нейробиологии и психофармакологии; влияют на диагностические парадигмы (например, отдавая приоритет изучению дименсий или традиционных для отечественной школы психопатологических регистров) [18, 30].

В этой связи весьма интересной представляется предложенная N.Craddock и M.J.Owen [18] гипотеза реализации структурных вариантов ДНК посредством кодирования нейрофизиологических механизмов, которые образуют нейронные модули, взаимодействующие с факторами внешней среды. В результате на клиническом фасаде проявляются группы симптомов, имеющие разную степень коморбидности, которые образуют так называемые дименсии психической патологии. Они-то и кладутся в основу современных подходов к диагностике различных психических расстройств.

Еще одна гипотеза патогенеза шизофрении была предложена N.Doі и соавт. [22]. В ней утверждается, что основная этиологическая причина шизофрении – генетическая нестабильность в нуклеарной и митохондриальной ДНК, которая ведет к дисфункции митохондрии, то есть к нарушению тканевого дыхания и возникновению оксидативного стресса. Нарушение клеточного дыхания определяет дефект развития нервных тканей и когнитивные нарушения, а оксидативный стресс провоцирует повышенную активность дофаминовой системы и в результате развитие психотической симптоматики.

Актуальным остается вопрос ассоциации между изменениями ДНК и различными клиническими и субклиническими проявлениями шизофрении, а также экспериментальная проверка уже установленных связей между ее патогенетическими звеньями. Уже сейчас отмечается, что мы не имеем данных об ассоциациях мутаций ДНК с классическими крепелиновскими формами шизофрении [30]. Все еще мало изученными остаются связи генетических полиморфизмов с отдельными частными проявлениями эндогенных психозов. Однако уже к настоящему времени отечественными и зарубежными исследователями сделаны некоторые интересные находки в этом направлении. Так, получены данные, что полиморфизм гена переносчика серотонина SERT (SLC6A4) связан с нарушением распознавания мимических эмоций при шизофрении, независимым от нейрокогнитивного дефицита, выраженности симптомов и личностной тревожности [1]. Отклонения в гене альфа-субъединицы натриевого канала II типа (SCN2A) влияет на общие когнитивные способности и эффективность коры головного мозга у больных шизофренией и их незатронутых болезнью братьев [21]. Найдены ассоциации одного из вариантов гена 2',3'-циклонуклеотид 3'-фосфодиэстеразы (CNP) с психопатологической симптоматикой, включающей кататонию, депрессию, тревогу, проявления аутизма с нарушением социальных взаимодействий и интереса к окружающему (объединенная в депрессивно-кататонический синдром, схожий с описанием случаев хронической люцидной кататонии) у больных шизофренией, а также при дегенерации аксонов во фронтальном отделе мозолистого

тела, полученной в эксперименте у мышей [29]. Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) связан с проявлениями агрессии при шизофрении [38]. Недавно обнаружена ассоциация одного из вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с позитивными психопатологическими симптомами, включающими многие проявления синдрома Кандинского-Клерамбо (симптомы вклидывания и отнятия мыслей, бред воздействия и вербальные галлюцинации) при отсутствии влияния на риск заболеть шизофренией [4, 43]. Наконец, недавняя находка – полиморфизм гена компонента комплимента C4 основного комплекса гистосовместимости, белок которого в ЦНС вовлечен в процесс нейронального праунинга, то есть созревания и роста аксонов нервных клеток, имеет ассоциацию с клинической картиной дезорганизованного мышления [36]. Приведенные данные позволяют высказать предположение о различии генетических основ непосредственного риска возникновения шизофрении и наличия ее частных психопатологических проявлений. В результате будущих молекулярно-генетических исследований мы надеемся получить не просто достоверные клинические маркеры и границы психических расстройств, но в современном смысле определение нозологических форм с ясным пониманием этиологии, патогенеза, эффективных на разных этапах болезни дифференциально-диагностических критериев, надежных патогенетических методов лечения.

По мнению G.Costain и A.S.Bassett [17], дальнейшее изучение генетических основ психической патологии со временем позволит не только уточнить этиологию и патогенез, но и вывести на новый уровень диагностику и прогноз шизофрении, сделать ее терапию более своевременной, избирательной, индивидуально подобранной и безопасной, улучшить качество профилактических мероприятий и эффективность реабилитации.

В обозримой перспективе совместная работа генетиков и психиатров позволит лучше систематизировать предмет исследования (например, выбрать наиболее важные составляющие патогенеза, без понимания которых нельзя решить вопрос, что делать с мутациями), оптимизировать проектирование и проведение научных исследований, в том числе клинических испытаний, может открыть новые возможности в разработке средств биологической терапии (в том числе генной) и даже психосоциальных интервенций [30].

Заключение

Результаты молекулярно-генетических исследований шизофрении последнего десятилетия позволяют сформулировать ряд самых общих выводов:

а) не существует бесспорных и однозначных изменений в определенных локусах ДНК, приводящих к классической клинической картине шизофрении,

то есть нет однозначной генетической причины этой болезни;

б) предрасположенность к заболеванию, его риск увеличивают как множественные несогласованные редкие мутации, переданные по наследству, так и новые мутации, которые отличаются значительным патогенным потенциалом;

в) генетические отклонения проявляются лишь во взаимодействии, которое происходит по внутригеномным и эпигенетическим механизмам, в процессе интеракций биохимических путей экспрессии генов, и, наконец, лишь в результате взаимодействия организма с условиями внешней среды;

в) влияние генетических факторов на возникновение и клиническое развитие шизофрении затруд-

нено из-за сложностей в определении биохимических путей, объясняющих появление того или иного поведенческого признака с точки зрения ассоциации «ген–признак».

Однако результаты генетических исследований дают объяснение и прочные биологические основы, на которых могут строиться следующие этапы исследований. Так, последовательно интегрируя геномику с протеомикой, разрабатываются новые аналитические и биоинформационные инструменты, позволяющие понять, каким образом гены взаимодействуют друг с другом и с окружающей средой, а также как вариабельность генов на самом деле формирует патофизиологию шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева В.И. и соавт. Влияние полиморфизма 5-HTTLPR переносчика серотонина на распознавание мимически выражаемых эмоций при шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. 2014. № 1. С. 42–47.
2. Варганян М.Е. Генетика психических заболеваний // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. Т. 1. М.: Медицина, 1983. С. 115–132.
3. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 2. С. 45–49.
4. Нутен М.М., Цихон С., Шмаель К., Ритшель М. Генетика шизофрении и биполярного расстройства // Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы / Под ред. М.Р.Спейчер, С.Е.Антанаракис, А.Г.Мотулски; пер. с англ. А.Ш.Латыпов и др.; научн. ред. В.С. Баранов, ред. Т.К.Кашеева, Т.В.Кузнецова. 4-е издание. СПб.: Ирд-во Н-Л, 2013. С. 828–845.
5. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Б., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник РАМН. 2012. № 9. С.45–53.
6. Чистович А.С. Психиатрические этюды. СПб: Алетейя, 2007. 768 с.
7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014. 384 с.
8. Abbs B., Acharia R.M., Adelufosi A.O. et al. The 3rd schizophrenia international research society conference, 14–18 april 2012, Florence, Italy: summaries of oral sessions // Schizophr. Res. 2012. Vol. 141, N 1. P.10–16
9. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // Nat. Genet. 2008. Vol. 40, N 7. P. 827–834.
10. Awadalla P. et al. Direct Measure of the De Novo Mutation Rate in Autism and Schizophrenia Cohorts // Am. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 10, N 3. P. 316–324.
11. Bassett A.S., Chow E.W.C. 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 46, N 7. P. 882–891.
12. Bassett A.S., Chow E.W.C. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome // Curr. Psychiatry Rep. 2008. Vol. 10, N 2. P. 148–157.
13. Beer M.D. The endogenous psychoses: a conceptual history // History of Psychiatry. London, 1996. P. 1–29.
14. Benros M.E., Mortensen P.B., Eaton W.W. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. // Ann. NY Acad. Sci. 2012. Vol. 1262. P. 56–66.
15. Bürgy M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological Aspects // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1200–1210. doi:10.1093/schbul/sbm136
16. Cardno A.G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics // Am. J. Med. Genet. 2000. Vol. 97, N 1. P. 12–17.
17. Costain G., Bassett A.S. Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era // Appl. Clin. Genet. 2012. Vol. 20, N 5. P. 1–18.
18. Craddock N., Owen M.J. The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not done // Br. J. Psychiatry. 2010. Vol. 196, N 2. P. 92–95.
19. Crow T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine // Br. J. Psychiatry. 1980. Vol. 137. P. 383–386.
20. Dalman C., Allebeck P., Cullberg J. et al. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56, N 3. P. 234–240.
21. Dickinson D., Straub R.E., Trampush J.W. et al. Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. P. 647–656.
22. Doi N., Hoshi Y., Itokawa M. et al. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? // Behav. Brain. Funct. 2012. Vol. 31. P. 8–28.
23. Ey H., Bernard P., Brisset C. Manuel de Psychiatrie. Paris: Masson, 1960/2010. 1160 p.
24. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain disease, estimated from the incidence among relatives // Ann. Hum. Genet. 1965. Vol. 29. P. 51–76.
25. Fuller Torrey E., Yolken R.H. Psychiatric Genocide: Nazi Attempts to Eradicate Schizophrenia // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36, N 1. P. 26–32.
26. Gershon E.S., Alliey-Rodriguez N., Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168, N 3. P. 253–256.
27. Girard S.L., Xiong L., Dion P.A., Rouleau G.A. Where are the missing pieces of the schizophrenia genetics puzzle? // Curr. Opin. Genet. Dev. 2011. Vol. 21, N 3. P. 310–316.
28. Gordon E., Liddell B.J., Brown K.J. et al. Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders // J. Integr. Neurosci. 2007. Vol. 6, N 1. P. 1–34.
29. Hagemeyer N., Goebbels S., Pariol S. et al. A myelin gene causative of a catatonia-depression syndrome upon aging // EMBO Mol. Med. 2012. Vol. 4, N 6. P. 528–539.
30. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // J. Psychopharmacol. 2015. Vol. 29, N 2. P. 85–96.
31. Keller M.C., Miller G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? // Behav. Brain. Sci. 2006. Vol. 29, N 4. P. 385–404.
32. Loh P-R., Bhatia G. et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis // Nature Genetics. 2015. Vol. 47, N 12. P. 1385–1392.
33. McClellan J.M., Susser E., King M.C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 190. P. 194–199.
34. Need A.C., Goldstein D.B. Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies // Trends Genet. 2009. Vol. 25, N 11. P. 489–494.
35. Ripke S. et al. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // Nature. 2014. Vol. 511. P.421–427.
36. Sekar A., Bialas A. R. et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 // Nature. 2016. Vol. 530. P. 177–183.
37. Smith C.L. et al. Genomic and Epigenomic Instability, Fragile Sites, Schizophrenia and Autism // Curr. Genomics. 2010. Vol. 11, N 6. P. 447–469.
38. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2011. Vol. 37, N 5. P. 913–920.
39. 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, N 12. P. 1187–1192.
40. Walsh T., McClellan J.M., McCarthy S.E. et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia // Science. 2008. Vol. 25. P. 539–543.
41. Xu B., Lonita-Laza L., Loos J.L. et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia // Nature Genetics. 2012 Vol. 44, N 12. P. 1365–1369.
42. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia // Nature Genetics. 2011. Vol. 7, N 9. P. 864–868.
43. Zhai J., Yu Q., Chen M. et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013. Vol. 6, N 8. P. 1617–1623.

ПРОБЛЕМЫ ПРЕДПОСЫЛОК ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Резник, Г.П. Костюк, А.Н. Ханнанова

Статья содержит обзор ряда молекулярно-генетических исследований шизофрении последних лет, в котором прослежены некоторые проблемы ее генетических предпосылок. В статье представлены теории постоянства шизофрении в популяции. Описаны основные виды генетических отклонений, которые ассоциируются с диагнозом шизофрении. В работе освещены возникшие в процессе исследований трудности интерпретации результатов, отмечен недостаток знания о меха-

низмах экспрессии генов, ассоциированных с шизофренией, необходимость совместного изучения геномных вариаций и связанных с ними нейрофизиологических механизмов, поиска ассоциаций с частными фенотипическими проявлениями (психопатологическими симптомами и синдромами) и их комбинациями.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования шизофрении, генетические отклонения, ассоциированные с шизофренией.

VULNERABILITY FOR SCHIZOPHRENIA ON THE BASIS OF MOLECULAR GENETICS INVESTIGATIONS

A.M. Reznik, G.P. Kostyuk, A.N. Hannanova

This is a review of recent molecular genetics investigations of schizophrenia including the analysis of some problematic genetic vulnerabilities. The authors refer to the permanent percentage of schizophrenia rate in population. They describe the key genetic deviations associated with diagnosis of schizophrenia. The authors point to difficulties in interpreting the results of research and lack of knowledge on mechanisms of gene expression concerning the genes associated with schizophrenia,

and also emphasize the importance of investigating genomic variations in combination with neurophysiological mechanisms and search for associations with common phenotypic manifestations (psychopathological symptoms and syndromes) and their clusters.

Key words: molecular genetics investigations of schizophrenia, genetic deviations associated with schizophrenia.

Резник Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии Медицинского института усовершенствования врачей Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет пищевых производств»; e-mail: a.m.reznik1969@gmail.com

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: kgr@yandex.ru

Ханнанова Ангелина Наилевна – кандидат медицинских наук, заведующая психиатрическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: angelina@hive.su

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 001.83(616.895.8)

5 КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ ШИЗОФРЕНИИ **Флоренция, Италия 2–6 Апреля 2016 года** **5th Biennial schizophrenia international research society conference. Florence, Italy, 2–6 April 2016**

О.О. Папсуев

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

Прошедшая в начале апреля конференция Международного общества исследования шизофрении во Флоренции «Deconstructing Schizophrenia Towards Targeted Treatment» представляла особый интерес для исследователей, занятых в области биологической психиатрии. С этих позиций шизофрения рассматривается как заболевание головного мозга со сложными этиологией, патогенезом и локализацией, и, как следствие, со своими маркерами и эндотипами. Научным сообществом биологические аспекты исследования шизофрении ставятся во главу угла. Большинство симпозиумов были посвящены биологическим методам исследования и терапевтическим подходам.

Вообще, поиск биомаркеров шизофрении являлся одним из лейтмотивов конференции. Биологические исследования шизофрении набирают обороты, при этом используются все более сложные, наукоемкие технологии и оригинальные методики. В редком биологическом докладе не упоминалась тема биомаркеров. Более того, несколько из симпозиумов было отдано разным подходам к данной проблеме. Доклады были посвящены нейровизуализационным, нейроанатомическим, цитологическим, биохимическим, иммунологическим, геномным, эпидемиологическим, нейропсихологическим и другим исследованиям, направленным на поиск биомаркеров шизофрении.

В данном ключе была интересной церемония открытия конференции, где лекцию читала Сюзанна Кахалан (Susanna Cahalan), американская журналистка, написавшая автобиографический роман «Brain on Fire» о перенесенном ею случае аутоиммунного анти-NMDA энцефалита, во многом воспроизводящего острую полиморфную психотическую симптоматику. На церемонии награждения за выдающиеся исследования большинство премий также были в области фундаментальных исследо-

ваний, нейронаук и связанных с ними клинических подходов.

Каждый последующий рабочий день конференции начинался с двух пленарных лекций, посвященных самым актуальным научным исследованиям, приближающих нас к пониманию шизофрении или освещающих лучшие практики и новые подходы к терапии.

Во второй рабочий день конференции на пленарном заседании выступал профессор Джеффри Конн (Jeffrey Conn) из Университета Вандербиля, США. Его доклад «Позитивные аллостерические модуляторы ацетилхолиновых рецепторов как новый подход к терапии шизофрении» был посвящен работе университетской лаборатории по поиску аллостерических модуляторов рецепторов, которые могут потенцировать рецепторный ответ на действие нейротрансмиттера. Данный биологический механизм усиления ответа может помочь избежать нежелательных явлений, которые вызваны прямым связыванием действующего вещества с рецептором. По сообщению проф. Д.Конна, первые попытки синтезировать подобные вещества, действующие на M1 мускариновые рецепторы и обладающие прокогнитивной активностью были успешными, и клинические испытания могут начаться уже в сентябре текущего года. Также в лаборатории ведутся исследования агентов, модулирующих M4 рецепторы. Данные генетических и электрофизиологических исследований показывают особую активность позитивных аллостерических модуляторов M1 и M4 рецепторов в особых кортикальных отделах и субкортикальных образованиях, что может впоследствии иметь потенциал для воздействия сразу на несколько кластеров симптоматики расстройств шизофренического спектра.

Второй пленарной лекцией в этот день было выступление профессора Тил Вайкс (Til Wykes) из

Института психиатрии, психологии и нейронаук, Великобритания, посвященное психологическим или психосоциальным методикам терапии шизофрении «Проект выздоровления (recovery); психологическое лечение: кто, что, где и когда?» Особый акцент профессор Т.Вайкс сделала на когнитивных методах, в особенности тех, в основе которых лежит когнитивно-поведенческая терапия. Данные подходы считаются эффективными, однако следует внимательно смотреть на метааналитические данные, чтобы получить представление о том, в отношении чего наблюдается эффект, правильно ли были выбраны мишени терапии. Это же касается когнитивных методов, показывающих негативные результаты. В связи со сказанным, профессор Т.Вайкс отметила, что правильно было бы во главу угла ставить интересы пациентов, учитывать, что видят они в качестве результата своего собственного выздоровления (recovery). Также в ходе лекции были обсуждены новые подходы, основанные на цифровых технологиях: аватар-терапия, использование виртуальной реальности, компьютеризированные когнитивные тренинги. Профессор Т.Вайкс высказала предостережение, что данные методы могут быть недоступны многим пациентам и было бы неправильным исключать их из терапевтического процесса по данной причине.

Третий день конференции был открыт докладом доктора Николауса Кутсулериса (Nikolaus Koutsouleris) из Университета Людвиг-Максимилиана, Германия. Его лекция была посвящена новым математическим подходам к анализу получаемых в ходе психиатрических исследований данным. Речь идет о непосредственном выделении биомаркеров шизофрении посредством применения мультивариантного анализа для «расщепления» психиатрических фенотипов на компоненты, более предсказуемые в поведении при статистическом анализе. В качестве примера доктор Н.Кутсулерис привел исследование с использованием машинного обучения для выделения паттернов при анализе данных магнитно-резонансной томографии, по результатам которого стало возможным выделить 2 типа снимков, полученных у пациентов с шизофренией.

Доклад профессора Ракель Гур (Raquel Gur) из Университета Пенсильвании, США «Высокоточная медицина для психозов: трудности и перспективы» был также посвящен проблеме выделения фенотипов шизофрении и установлению связи между геномными вариантами и их связи с поддающейся измерению симптоматикой или показателями. Особая важность данному процессу, по мнению профессора Р.Гур, должна уделяться из-за растущей в ходе смены психиатрической парадигмы необходимости раннего обнаружения лиц с ультравысоким риском развития шизофрении для оказания своевременной профилактической помощи. В ходе доклада была особо подчеркнута необходимость взаимодей-

ствия как исследователей в области шизофрении, так и практических врачей-психиатров с врачами-педиатрами, которые, как правило, первыми сталкиваются с доманифестными проявлениями у детей и подростков с ультравысоким риском развития психоза.

В начале 4 дня конференции в ходе своей пленарной лекции «Сходящиеся доказательства, связывающие неонатальный витамин Д с риском развития шизофрении» доктор Джон Мак Грат (John McGrath) из Института мозга провинции Квинслэнд, Австралия представил объединенные данные, полученные в ходе эпидемиологических, генетических и нейропсихологических исследований. Данное мультидисциплинарное исследование было нацелено на раскрытие некоторых этиологических и патогенетических факторов шизофрении, в частности изменяемых факторов риска, к которым относится концентрация витамина Д в плазме в перинатальном периоде. Основываясь на новых нейрофизиологических данных и визуализационных исследованиях кальциевого обмена, д-р Мак Грат представил доказательства, связывающие витамин Д с нейробиологическими механизмами, недавно установленными в ходе исследований шизофрении GWAS. Более того, по его мнению, наиболее важным является тот факт, что если последующими исследованиями будет подтверждено, что дефицит витамина Д во внутриутробном периоде связан с риском развития шизофрении, то вопрос первичной профилактики будет отчасти решен так же, как и состояний, связанных, например, с дефицитом фоллатов.

Профессор Такао Хенш (Takao Hensch) из Гарварда, США в своем пленарном докладе «Пластичность/стабильность в ходе развития головного мозга» коснулся проблемы молекулярных медиаторов «критических периодов», в течение которых нейронные сети могут подвергаться изменению под действием внешних факторов (получаемого опыта). На примере зрительной коры и ее пластичности под действием зрительной информации профессор Т.Хенш продемонстрировал ключевую роль тормозящих нейронов в регулировании данных «критических периодов», что может иметь место в патогенезе психических расстройств, таких, как аутизм и шизофрения. По предположению профессора Т.Хенша, активация критических периодов поможет обновлению или созреванию нейронных сетей, что будет иметь терапевтические последствия для ряда психических расстройств и, например, увеличивать эффективность когнитивных тренингов.

Последний день работы конференции пленарную сессию открыла профессор Коко Ишидзука (Koko Ishizuka) из медицинской школы Джона Хопкинса, США. В своей лекции «От постели больного к лабораторной скамье и обратно к постели больного: с целью лучшего понимания шизофрении» профессор К.Ишидзука провела линию, соединя-

ющую клеточные, нейровизуализационные и нейропсихологические исследования, моделирование на животных, приоткрывая роль фосфорилирования белков DISC1 в процессе нейроразвития и когнитивного функционирования. Профессор К.Ишидзука продемонстрировала перспективы, которые открываются перед научным сообществом посредством новых клеточных технологий, позволяющих изучать молекулярные и клеточные фенотипы на уровне нейронных схем у больных шизофренией неинвазивными методами, используя соскобы обонятельного эпителия.

В течение 3-х дней 2 часа в перерыве между пленарными заседаниями и тематическими симпозиумами отводились постерной сессии, совмещенной с ланчем. Всего оргкомитетом было отобрано около 1 000 постеров, вызвавших неподдельный интерес у участников конференции. Большинство авторов были доступны для вопросов и коротких обсуждений. Следует сказать, что постерный доклад, подготовленный в Московском научно-исследовательском институте психиатрии – филиале ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» под руководством профессора И.Я.Гуровича был отмечен специальной премией среди других лучших постерных докладов, проведенных молодыми учеными.

На конференции было около 100 тематических симпозиумов, посвященных совершенно разным аспектам исследований в области шизофрении, начиная от роли микроглии, синаптического аппарата, NDMAR антител и новых данных по дофамину, заканчивая ролью детской травмы и эпидемиологических исследований, направленных на поиск средовых факторов риска. Широко обсуждалась классификация, феноменология и дименси-

ональный подход, включая поиск мозговых коррелятов и персонализированной терапии. Большое внимание было уделено вопросам созревания головного мозга в свете течения шизофрении. Несмотря на широкую представленность генетических исследований во многих разделах, отдельным блоком был занят генетикой шизофрении. Также специальное время и отдельный симпозиум под председательством профессора Кристопа Пантелиса (Christos Pantelis) был посвящен биомаркерам шизофрении. Особый интерес вызывает изучение негативных расстройств при шизофрении. Данной проблеме было посвящено два симпозиума и отдельное совещание группы EuroNES, координирующей исследования в данной области в Европе.

Отдельно следует сказать о растущей значимости, придаваемой исследованиям социальных когний и возможных терапевтических подходов к их ремедиации. Помимо тематических симпозиумов в рамках самой конференции, этому вопросу был посвящен сателлитный симпозиум, организованный под эгидой Университета Майями. Здесь можно было познакомиться с последними организационными, теоретическими и клиническими моделями когнитивной реабилитации, представленными признанными законодателями лучших практик, такими как профессор Филипп Харви (Philipp Harvey) и Элис Медалиа (Alice Medalia).

Таким образом, 5 конференция Международного общества исследования шизофрении по праву является одним из наиболее значимых событий для специалистов, занятых в данной области исследований. Участие в конференции, несомненно, обогащает новыми знаниями и заражает энтузиазмом исследователя.

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

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

Сдано в набор 18.07.2016. Подписано в печать 18.08.2016. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ .

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»
111141, Москва, 3-й проезд Перова поля, д. 8
БЦ «Перово поле», оф. 129, тел. 8-985-413-23-38
Email: id@medpraktika.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Новые печатные технологии»
Info@web2book.ru, web2book.ru

© «Социальная и клиническая психиатрия»

МАРАТ ГАЛИЕВИЧ УЗБЕКОВ к 75-летию со дня рождения



17 августа 2016 года исполнилось 75 лет руководителю лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Марату Галиевичу Узбекову.

М.Г.Узбеков родился в профессорской семье в г.Уфе. В 1964 году он окончил с отличием Рязанский медицинский институт, а затем обучался в аспирантуре в лаборатории биохимии углеводов Института биологической и медицинской химии АМН СССР. В 1968 году М.Г.Узбеков успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Биосинтез сиаловых кислот в печени крыс при некоторых патологических состояниях» (по специальности биохимия). В конце 60-х годов он увлекся проблемами биохимии головного мозга. С 1970 по 1985 год работал в Институте мозга АМН СССР, где впервые установил закономерности постнатального развития постсинаптических серотонинергических рецепторов в головном мозге млекопитающих, а также закономерности постнатального развития компонентов серотонинергической системы в норме и при различных воздействиях, изучал обмен серотонина во фракциях синапсом, нейронов и глиальных клеток.

В 1985 году был приглашен в Московский НИИ психиатрии на должность руководителя лаборатории патологии мозга, где работает по настоящее время. В 1991 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Биохимические основы участия серотонина в деятельности некоторых систем мозга млекопитающих» (по специаль-

ности биохимия). В 2009 году ему было присвоено звание профессора. Под его руководством защищено 3 докторских и 4 кандидатских диссертации.

За эти годы совместно с сотрудниками им была выдвинута и разработана гипотеза о неспецифическом синдроме эндогенной интоксикации как интегральном компоненте патогенеза психических расстройств, выявлена роль кинуренинов в патогенезе гиперкинетического синдрома у детей. Им была выдвинута и получила признание гипотеза о нейрохимическом механизме действия тианептина (коаксила).

Совместно с коллегами из Физического института РАН, Института физико-химической медицины и Российского Федерального Ядерного Центра – ВНИИ экспериментальной физики (г.Саров) Марат Галиевич разрабатывает нанотехнологические подходы к изучению конформационных изменений в молекуле альбумина при психических расстройствах. Ряд работ посвящен изучению влияния электромагнитных волн на поведение животных и нейромедиаторные процессы, состояние метаболических процессов при тревожной депрессии, первом эпизоде и хронической шизофрении. Кроме проблем психиатрии последние 15 лет разрабатывает проблемы патогенетических механизмов ишемического инсульта и проводит исследования по выявлению биологических маркеров этого состояния.

Марат Галиевич является автором и соавтором 11 монографий (2 из них зарубежные), имеет 13 авторских свидетельств и патентов, опубликовал свыше 280 научных работ в отечественных и зарубежных журналах. Многократно выступал с докладами на Российских и международных съездах и симпозиумах.

Он является членом диссертационного совета в Рязанском медицинском университете им. акад. И.П.Павлова, председателем секции по биологической психиатрии Правления Российского общества психиатров, членом правления РОП, Международного общества по нейропсихофармакологии (CINP), Международной федерации обществ по биологической психиатрии (WFSBP), рабочей группы по биологическим маркерам WFSBP; членом редколлегий журналов «Russian Psychiatry», «Социальная и клиническая психиатрия», «Нейрохимия», «Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова», рецензентом ряда зарубежных журналов.

Марат Галиевич Узбеков – это не только ученый с большой научной эрудицией, ему свойственны скромность, уважительное отношение к коллегам.

Поздравляем юбиляра и желаем ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов.