

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПОЛИПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРИГАДОЙ. СООБЩЕНИЕ 1

А.П. Коцюбинский, Б.Г. Бутома, С.Э. Медведев, Н.Б. Лутова, М.Ю. Сорокин

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии имени В.М. Бехтерева»*

Методологически обоснованная система многомерной (холистической) диагностики, включающей дифференцированное рассмотрение биологического, психологического, социального и функционального диагноза, которая позволяет оперативно определить в рамках бригадной формы работы как врачебную стратегию, так и программу психокоррекционных психологических воздействий и социотерапевтических мероприятий, в имеющейся литературе отсутствует. Сказанное позволяет судить об актуальности предпринимаемого исследования, отражающего потребность как в теоретическом осмыслении представлений о психических расстройствах, так и насущную потребность врачей-практиков в многомерном («стереоскопическом») понимании психических расстройств, что предопределяет совершенствование содержания, форм и методов бригадной работы с больными. В рамках таких общих представлений необходима дальнейшая разработка отдельных значимых «узлов» холистического подхода. Разработка такого инструмента позволяет оптимизировать программу терапии и осуществить фундаментальное исследование влияния совокупности различных психопатологических, личностных и социальных факторов (в частности, экологии внутрисемейных коммуникаций) на характер и уровень формирующихся у пациентов адаптационно-компенсаторных стратегий, определяющих, в конечном счете, их функциональные возможности.

В данном разделе статьи мы бы хотели привести ряд дефиниций, поскольку, на наш взгляд, в современной литературе, посвященной биопсихосоциальному подходу, они используются недостаточно точно. Кроме того, результаты проводимых исследований, описываемых в статье, привели к необходимости уточнения указанных дефиниций.

Холистический подход основывается на биопсихосоциальных представлениях о природе психи-

ческих расстройств и предполагает постановку биологического, психологического, социального и функционального диагнозов, что позволяет разработать действенную программу персонализированной терапии каждого пациента и использовать не только индивидуализировано обоснованные психофармакотерапевтические препараты, но также различные виды психотерапевтических интервенций и социотерапевтических мероприятий, базирующихся на адекватном соотношении разных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапов течения психических расстройств [1, 10, 14, 15].

При холистическом подходе соотношения биологического, психологического и социального «предстают более полными и многогранными, как реципрокные, взаимодействующие и взаимосодействующие развитию психического заболевания» [17].

В последние годы предпринимаются попытки подмены биопсихосоциальной концепции представлениями о биопсихосоциодуховной природе психических расстройств [19, 20].

Бригадная форма работы. Терапевтическая деятельность полипрофессиональных бригад считается одной из наиболее эффективных форм работы с психически больными [4]. Бригады обеспечивают тесную координацию между различными дисциплинами и позволяют рационально распределить усилия разных специалистов – психиатров, психологов, специалистов по социальной работе, социальных работников, медицинских сестер. Модель междисциплинарной бригады базируется на свободном взаимодействии и обмене знаниями и опытом между специалистами, относящимися к разным, хотя и связанным дисциплинам с подчинением общей пациент-обусловленной цели [35]. Цель бригады – обеспечение психически больного специализированной помощью на основе единого понимания

целей и задач лечения на основании нужд больного, с учетом имеющихся у него ресурсов.

Это предопределяет необходимость рассмотрения членами бригады установок и ожиданий пациентов, в частности, наличия у них сниженной приверженности лечению, стигматизации, нежелательных эффектов терапии, а также дисфункциональных убеждений, представлений о собственной неэффективности и неуспешности деятельности и пр. [5, 29].

В то же время взаимодействие психиатрических, психотерапевтических, психологических и социальных служб представляет серьезную проблему не только в нашей стране. Тем более важным представляется, чтобы специалисты полипрофессиональной бригады, начиная работать в психиатрических учреждениях, были изначально нацелены на продуктивную работу, ясно представляя свои цели, задачи и возможности, существующие для их реализации. Такая ситуация предполагает определение и решение связанных с нею круга проблем (организационных, нормативно-правовых, бюрократических, лечебно-диагностических, реабилитационных и др.). Все это, разумеется, требует существенного изменения в штатном расписании, особенно в отношении психотерапевтов, психологов, специалистов по социальной работе и социальных работников. Эта задача, как отмечают И.Г.Гурович, А.Б.Шмуклер и Я.А.Сторожакова [4], «вряд ли может быть решена повсеместно в короткое время. Ее решение во многом будет зависеть от насыщения имеющихся вакантных ставок существующими специалистами».

Функциональный диагноз – целостная характеристика функциональных особенностей больного и его потенциальных адаптационно-компенсаторных возможностей с учетом самоощущения пациента, его ожиданий и пожеланий относительно своего здоровья и жизнедеятельности. В целостной адаптационно-компенсаторной характеристике функционального диагноза выделяют определяющие её три различные формы: клинико-биологическую, психологическую и социальную. В связи с этим функциональный диагноз описывается в рамках триединого подхода и предусматривает дифференцированную оценку трех блоков, каждый из которых формулируется в присущих ему диагностических категориях: клинико-биологических, психологических и социальных. Характеристики клинико-биологического блока функционального диагноза направлены на фиксацию особенностей биологической адаптации (динамики заболевания у конкретного пациента), что определяет стратегию в отношении клинического прогноза и направления психофармакологического воздействия. Параметры психологического блока функционального диагноза ориентированы на уточнение психологической адаптации (психологической защиты, копинга и внутренней картины болезни), а также на ряд характеристик пациента, особенности функционирования психодинамиче-

ских личностных механизмов, его внутренние и внешние конфликты, что в совокупности определяет направленность психокоррекционных воздействий. В социальном блоке функционального диагноза фиксируются особенности социальной адаптации, а именно – социального статуса больного и имеющихся у него психосоциальных проблем, а также наличествующих у него ресурсов для социальной поддержки (со стороны семьи и внесемейного окружения). Значимость вышеперечисленных адаптационных характеристик трех блоков функционального диагноза основана и на том, что они могут служить надежными индикаторами эффективности терапевтических вмешательств, позволяя конструктивно рассматривать и оценивать современные программы реабилитации и ресоциализации психически больных [8, 22, 24, 39, 41].

Анализ полученных данных, в конечном счете, и становится «полем деятельности» для членов полипрофессиональной бригады, определяя объем и особенности необходимых социотерапевтических мероприятий. Благодаря такой модели каждый из членов бригады отчетливо видит свои задачи в предоставлении персонифицированной помощи для достижения общей цели – максимального восстановления больного. В противном случае работа бригады превращается либо в набор не связанных единой целью социотерапевтических мероприятий, порождая конкуренцию и напряжение среди специалистов, или в назначение «общих» для всех пациентов занятий, не позволяющих решать конкретные задачи отдельно взятого пациента.

Помимо необходимости оценки вышеперечисленных блоков функционального диагноза важными аспектами, оказывающими серьезное влияние на планирование и эффективность проведения реабилитационных мероприятий у больных эндогенными психическими расстройствами, являются: оценка социальной компетенции больного, уровень его медикаментозного комплаенса, особенности мотивации к лечению и проблема стигмы.

Социальная компетенция пациента представляет собой имеющиеся у индивидуума потенциальные способности к эффективному взаимодействию с социальной средой [42], способность и готовность, на основании совокупности знаний, умений и способов деятельности, к разрешению теоретических и практических задач, реализации личностью жизненных планов, соотносимых с потребностями общества.

Современные научные представления отдают приоритет адаптационно-компенсаторной теории эндогенных психозов, предполагающей взаимодействие между специфической (в отношении психических расстройств) уязвимостью индивида, стрессорными воздействиями среды и объемом индивидуальных и социальных ресурсов, позволяющих устранять или компенсировать развивающиеся после манифестации заболевания нарушения. Таким

образом, «участниками» патологического процесса являются три составляющие: 1) психобиологическая уязвимость; 2) психологические ресурсы, определяющие объем усвоенных пациентами в процессе их индивидуального развития способов реагирования на различные стрессовые ситуации; 3) социальные ресурсы, определяющие уровень стрессогенности (агрессивности/протективности) окружающей среды. Соотношение индивидуальных и социальных ресурсов, противодействующих биологическим детерминантам заболевания, определяет возможность устранения или компенсации развивающихся болезненных нарушений. Не описывая подробно психотерапевтические интервенции, применяемые в рамках биопсихосоциальной реабилитации психически больных, остановимся на новом и перспективном психотерапевтическом подходе – системной семейной психотерапии.

Медикаментозный комплаенс – проблема согласия и следования больным лечебным назначениям, предписанным врачом [11, 12]. Одним из важнейших параметров, предопределяющих эффективность лечения и возможность проведения социотерапевтических мероприятий, направленных на максимально возможное улучшение личного и социального статуса пациента является соблюдение им режима приема лекарств, назначенных врачом – то, что в литературе обозначается как медикаментозный комплаенс. Активное изучение феномена комплаенса в психиатрии обусловлено как высоким уровнем распространенности нарушений больными режима приема лекарств, так и тяжелыми последствиями нарушений. Некомплаентные больные чаще госпитализируются в связи с обострениями, ухудшается течение и прогноз их заболевания, среди них наблюдается рост первичной инвалидизации, что приводит к значительным финансовым затратам на лечение [11]. В связи с этим современная парадигма оказания психиатрической помощи во всем мире направлена на последовательное долгосрочное лечение больных преимущественно не в стационарных, а в амбулаторных условиях.

Таким образом, проблема формирования и поддержания высокого уровня медикаментозного комплаенса должна находиться «в поле зрения» всех членов полипрофессиональной бригады на всем протяжении лечения и реабилитации больного.

Еще одним важным критерием эффективности использования возможностей полипрофессиональной бригады является параметр.

Системная семейная психотерапия – первый в нашей стране вариант психотерапевтической модели, основанный на общей теории систем [44, 45], а в психиатрии концептуально сформулированный на материале семей больных шизофренией [2, 3, 28].

Идентифицированный пациент – член семьи, отклоняющееся поведение которого является непосредственным поводом обращения семьи к психо-

терапевту. «Идентифицированный пациент» или «носитель симптома» может возникнуть в семье как при попытке сохранения ею гомеостаза во время прохождения какой-либо стадии жизненного цикла, так и при разрешении конфликта неадекватным способом [13, 18, 21, 23, 25, 26].

Стигматизация. Стигма и ее эффекты проявляются в двух формах: внешней стигмы и самостигматизации. Внешняя стигма – это негативное выделение обществом индивидуума или социальной группы по какому-либо признаку с последующим стереотипным набором социальных реакций на данного индивидуума (или представителей данной социальной группы) [7, 9]. Существующая и воздействующая на психически больного цепь стереотипов, предубеждений и дискриминации со стороны социума вызывает реакцию со стороны людей, имеющих психические расстройства, формируя личностный ответ в виде самостигматизации. В.Г.Линк считал, что самостигматизация это деструктивный процесс принятия и переживания стигмы и нового для себя статуса, который приводит к трансформации социальной и личностной идентичности больного в связи с принятием им роли больного [36]. Поведенческие последствия самостигматизации проявляются в том, что люди начинают избегать ситуаций, где бы они могли почувствовать неуважение к себе. Люди, которые согласны с социальной стигмой, чувствуют себя недостойными и неспособными к достижению целей. Многочисленные исследования в качестве негативных последствий указывают на то, что внутренняя стигма способствует прекращению или откладыванию лечения, ухудшает процесс выздоровления; самостигматизация ассоциирована с возрастанием остроты психопатологической симптоматики – позитивной, негативной, депрессивной, снижением сознания болезни, уровнем социального функционирования и функции внимания [33, 37, 38, 43, 46].

Дестигматизация – это восстановление членами стигматизированных групп своих гражданских прав, утраченных в связи с самостигматизацией и внешней стигматизацией [6, 7].

Мотивация к лечению. Сложность проблемы мотивации к лечению заключается в том, что, казалось бы, естественное желание человека избавиться от болезни, приложив для этого определенные усилия, на практике не всегда реализуется. З.Фрейд никогда не говорил о воле больного к выздоровлению, подчеркивая нужду в выздоровлении, обозначенную им словом *Leidensdruck* (давление страданием). Однако, даже субъективно воспринимаемое страдание и декларированная больными мотивация к лечению не гарантируют успех терапии. Представляется целесообразным понимать мотивацию как сумму взаимодействия нескольких мотивов, которые могут формироваться на базе одной или нескольких, осознаваемых или не осознаваемых потребностей

Субъект планируемого действия оценивает исходные условия, на основании накопленного опыта и сформированных установок, в ходе анализа условий и прогнозирования поведения, человек формирует план действия. Реализация плана находится в динамическом взаимодействии с ожиданиями и корректируется по ходу его выполнения для достижения поставленной цели оптимальным образом. Такая функциональная система является мотивом и способна находиться как в активном состоянии исполнения, так и в виде устойчивых диспозиций. Важной особенностью мотивационного процесса является его динамический характер, в результате чего под воздействием мощных стимулов, накопленного опыта, личностных особенностей субъекта могут редуцироваться некоторые этапы формирования мотива (динамический стереотип по Павлову, 1932). Применительно к вовлеченности больного в процесс лечения можно сказать, что здесь мотивацией является побуждение личности, ее заинтересованность включиться в процесс лечения, продолжить участвовать в нем и быть приверженным определенной стратегии изменения поведения, связанного с болезнью [27].

Экология семейных отношений. Общая теория систем позволяет рассматривать семью как систему, состоящую из внутренних элементов, которые взаимодействуют с окружением как целое [34]. Семейные отношения состоят из взаимосвязанных элементов, функционирующих совместно для достижения общей цели. Длительные изменения и взаимодействия между элементами системы (физическое состояние индивидуума, социальное окружение, семейная организация, окружающая среда и т.д.) приводят к необходимости адаптации каждого элемента данной системы к изменившимся условиям [40, 42].

U. Bronfenbrenner [30], как один из основателей экологического подхода в семейных отношениях, рассматривает их с точки зрения индивидуального развития личности и выделяет 4 уровня: микросистему, мезосистему, экосистему и макросистему. Подробные описания этих систем были даны в последующих работах автора [31, 32]. Аналогичные подходы разрабатывались и в отношении семьи, где в основу были положены не особенности развития индивидуума, а взаимодействие между членами семьи и другими элементами экосистемы (социальные, экономические, культурные) [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутохтонные непсихотические расстройства / Под ред. А.П. Коцюбинского. СпецЛит. 2015. 495 с.
2. Бейтсон Г. Экология разума: избранные статьи по антропологии, психиатрии и эпистемологии: пер. с англ. М.: Смысл. 2000. 476 с.
3. Варга А.Я. Введение в системную семейную психотерапию. М.: Когито-центр. 2009. 182 с.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. 492 с.
5. Еричев А.Н., Моргунова А.М., Коцюбинский А.П. Когнитивно-поведенческая терапия больных с параноидным бредом // Российский психиатрический журнал. 2011. № 4. С. 45-50.
6. Кнуф А., Эпов Л.Ю. Стигма: теория и практика // Знание, понимание, умение. 2006. № 3. С. 116-122.
7. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Зайцев В.В. Стигматизация и дестигматизация при психических заболеваниях // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. № 3. С. 9-13.
8. Коцюбинский А.П., Зайцев В.В. Функциональный диагноз: теоретическая конструкция или реальный феномен // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2004. Т.1, № 1. С. 7-10.
9. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Медведев С.Э., Степанова А.В. Системные аспекты дестигматизации в психиатрии // Вестник психотерапии. 2016. № 60. С. 74-87.
10. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство. М., 2007. 260 с.
11. Лутова Н.Б., Макаревич О.В. Взаимосвязь терапевтического альянса и типа отношения семьи к лечению у больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2012. № 4. С. 59-63.
12. Лутова Н.Б. Структура комплайенса у больных с эндогенными психическими расстройствами: Автореф. дисс. док мед. наук. СПб., 2013.
13. Минухин С., Фишман Ч. Техники семейной терапии. Пер. с англ. А.Д. Иорданского. М.: Независимая фирма «Класс». 1998. 304 с.
14. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Школа В.М. Бехтерева от психоневрологии к биопсихосоциальной парадигме. СПб.: ВВМ, 2007. 248 с.
15. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Значение школы В.М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. №1. С. 77-81.
16. Общая психология / Под ред. А.В. Петровского. Том 1. М.: ПЕР СЭ, 2005. 251 с.
17. Семичев С.Б. Предболезненные психические расстройства. Л.: Медицина, 1987. 182 с.
18. Семейная психотерапия и клиническая психология семьи: традиции и современное состояние / Э.Г. Эйдемиллер, И.М. Никольская, И.В. Добряков и др. // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2014. № 6 (29) [Электронный ресурс]. – URL: <http://mpg.ru> (дата обращения: 02. 10. 2015).
19. Сидоров П.И. Экология ментальных эпидемий // Экология человека. 2015. №6. С. 33-49.
20. Сидоров П.И., Совершаева Е.П. Синергетическая биопсихосоциодуховная концепция ментальных эпидемий психосоматозов // Экология человека. 2015. №10. С. 18-26.
21. Теория семейных систем Мюррея Боуэна: основные понятия, методы и клиническая практика / Под ред. К.Бейкер, А.Я.Варга. М.: Когито-Центр, 2005. 496 с.
22. Функциональный диагноз в психиатрии / А.П.Коцюбинский, Н.С.Шейнина, Г.В. Бурковский, Т.А.Аристова, Б.Г.Бутома СПб.: СпецЛит. 2013. 231 с.
23. Черников А.В. Системная семейная терапия: интегративная модель диагностики. 3-е изд., испр. и доп. М.: Класс, 2010. 208 с.
24. Шизофрения: уязвимость-диатез-стресс-заболевание / А.П.Коцюбинский, А.И.Скорик, И.О.Аксенова, Н.С.Шейнина, В.В.Зайцев, Т.А.Аристова, Г.В.Бурковский, Б.Г.Бутома, А.А.Чумаченко. СПб.: Гиппократ+, 2004, 336 с.
25. Шлиппе А. фон, Швайтцер Й. Системные интервенции. СПб.: Издательство Вернера Регена. Немецкая школа коучинга и медиации. Gera: VWR-Verlag. 2013. 184 с.
26. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. 4-изд. СПб.: Питер. 2008. 672 с.
27. Ялтонский В.М. Теоретическая модель мотивации к лечению зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. 2009. № 6. С. 60-69.
28. Bateson G. et al. Towards a theory of schizophrenia// Behav. Science. 1956. N. 1. P. 251-264.
29. Beck A.T., Rector N.A., Stolar N., Grant P. Schizophrenia: Cognitive Theory, Research and Therapy. N.Y. The Guilford Press, 2008. 420 p.
30. Bronfenbrenner U. Ecological systems theory // Ann. Child Development. 1989. Vol. 6. P. 187-224.
31. Bronfenbrenner U. The Ecology of Cognitive Development: Research Model and Fugitive Findings // Thinking in Context / R.H.Wozniak, K.Fisher (Eds.). Erlbaum, Hillsdale, New Jersey, 1993. P. 37-43.

32. Bronfenbrenner U. Ecological Model of Human Development // International Encyclopedia of Education. 1994. Vol. 3. 2nd Ed. Elsevier Science, Ltd, Oxford, England. P.1643–1647.
33. Fung K.M., Tsang H.W., Corrigan P.W., Lam C.S., Cheung W.M. Measuring self-stigma of mental illness in China and its implications for recovery // Inter. J. Soc. Psychiatry. 2007. Vol. 53, N 5. P. 408–418.
34. Human Ecology Theory - The Family As A System // [Электронный ресурс]. – http://family.jrank.org/pages/820/Human-Ecology-Theory-Family-System.html (дата обращения: 15.08.2017).
35. Latimer E.A. Economic impacts of assertive community treatment: a review of the literature // Can. J. Psychiat. 1999. Vol. 44. P. 443–454.
36. Link B.G., Struening E.L., Neese-Todd S., Asmussen S., Phelan Jo.C. Stigma as a barrier to recovery: The consequences of stigma for the self-esteem of people with mental illnesses // Psychiatr. Serv. 2001. Vol. 52, N 12. P. 1621–1626.
37. Lysaker P.H., Davis L.W., Warman D.M., Strasburger A., Beattie N. Stigma, social function and symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder: Association across 6 month // Psychiatry Res. 2007. Vol. 149, N 1–3. P. 89–95.
38. Mak W., Wu C. Cognitive insight and causal attribution in the development of self-stigma among individuals with schizophrenia // Psychiat. Serv. 2006. Vol. 57, N 12. P. 1800–1802.
39. Misdrahi D., Verdoux H., Lancon C., Bayle F. The 4-Point ordinal alliance self-report: a self-report questionnaire for assessing therapeutic relationships in routine mental health // Compr. Psychiatry. 2009. N. 50. P. 181–185.
40. Paulucci B., Hall O.A., Axinn N. Family Decision Making: A Ecosystem Approach. N.Y.: John Wiley @ Son Inc. 1977. 204 p.
41. Practice Guide for Treatment of Patient with Schizophrenia. APA, 2004 (original publication). 2010 (copyright). 116 p.
42. Rodgers B.E. An Ecological Approach to Understanding the Stigma Associated with Receiving Mental Health Services: The Role of Social Proximity – Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, Blacksburg, Virginia. 2009. 120 p.
43. Stengler-Wenzke K., Beck M., Holzinger A., Angermeyer M.C. Stigmaerfahrungen von Patienten mit Zwangserkrankungen // Fortschr. Neurol. Psychiat. 2004. Bd. 72(1). S. 7–13.
44. von Bertalanffy L. General System Theory: Foundations, Developmental, Applications. University of Alberta, Edmond, Canada: George Brazziler, New York, 1968. 286 p.
45. von Bertalanffy L. The History and Status of General Systems Theory // Acad. Manag. J., General Systems Theory 1972. Vol. 15, N 4. P. 407–426.
46. Yanos P.T., Roe D., Markus K., Lysaker P.H. Pathways between internalized stigma and outcomes related to recovery in schizophrenia-spectrum disorders // Psychiatric Serv. 2008. Vol. 59, N 12. P. 1437–1442.

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПОЛИПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРИГАДОЙ/ СООБЩЕНИЕ 1

А.П. Коцюбинский, Б.Г. Бутома, С.Э. Медведев, Н.Б. Лутова, М.Ю. Сорокин

В статье обозначены теоретические аспекты применения биопсихосоциального подхода в психиатрии, в том числе показана недопустимость предлагаемого некоторыми авторами его специального дополнения так называемой «духовной» составляющей. Показано, что биопсихосоциальная концепция является базой для экологически ориентированного подхода к реабилитации психически больных при оказании помощи полипрофессиональной бригадой. Приведены

основные определения и понятия.

Ключевые слова: бригадная форма работы, психические расстройства, холистический подход, биологический диагноз, психологический диагноз, социальный диагноз, функциональный диагноз, мотивация к лечению, комплаенс, психотерапия, системная семейная терапия, экология семейных отношений, социотерапия, психофармакотерапия.

ECOLOGICALLY ORIENTED APPROACH TO REHABILITATION OF MENTAL PATIENTS HANDLED BY A MULTIDISCIPLINARY TEAM (PAPER 1)

A.P. Kotsyubinsky, B.G. Boutoma, S.E. Medvedev, N.B. Loutova, M.Yu. Sorokin

The article draws attention to theoretical aspects of using biopsychosocial approach in psychiatry and emphasizes unacceptability of additional so called 'spiritual' constituent proposed by some authors. The authors show that the biopsychosocial concept forms the basis for ecologically oriented approach to rehabilitation of mental patients handled by a multidisciplinary

team. The article contains major definitions and descriptions.

Key words: teamwork, mental disorders, holistic approach, biological diagnosis, psychological diagnosis, social diagnosis, functional diagnosis, motivation to treatment, compliance, psychotherapy, system family therapy, ecology of partner relations, sociotherapy, psychopharmacotherapy.

Коцюбинский Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева»; e-mail: ak369@mail.ru

Бутома Борис Георгиевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева»; e-mail: butbor08@gmail.com

Медведев Сергей Эрнстович – кандидат медицинских наук, врач-психотерапевт отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»; e-mail: sem2001@bk.ru

Лутова Наталия Борисовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения интегративной фармакопсихотерапии больных психическими расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева»; e-mail: lutova@mail.ru

Сорокин Михаил Юрьевич – младший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии больных психическими расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»; e-mail: m.sorokin@list.ru

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ОЛАНЗАПИНОМ

Л.Н. Горобец ¹, В.С. Буланов ¹, А.В. Литвинов ¹, Т.А. Литвинова ²

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

² *Специализированная клиническая психиатрическая больница №1, г.Краснодар*

В последние годы отмечен значительный рост количества научных публикаций, касающихся проблем соматического здоровья у больных с психическими заболеваниями. Многие авторы отмечают, что лица, страдающие шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, в большей степени подвержены риску заболеваемости и смертности по сравнению с общей популяцией [3, 7, 25]. Это обстоятельство объясняется не только суицидами, но и выявляемым у них высоким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 34% среди больных мужского пола и 31% среди больных женского пола. К настоящему времени установлено, что важными факторами риска развития ССЗ у указанного контингента являются курение, пассивный образ жизни, переедание и ожирение [8, 16]. Вместе с тем, значительная роль в формировании метаболических нарушений и, в частности, метаболического синдрома (МС) у больных шизофренией отводится психофармакотерапии (ПФТ). К настоящему времени в научной литературе имеются довольно скудные данные о влиянии антипсихотиков на уровни липидов в сыворотке крови больных шизофренией: показано статистически значимое влияние клозапина и оланзапина на повышение уровней холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в течение 14 недельной терапии [3, 4]. В исследовании российских авторов показано наличие формирования отдельных компонентов МС у больных хронической шизофренией: гипертриглицеридемии – в 32,6% случаев, снижение ЛПВП – в 72,5% и гипергликемии – в 8,7% случаев [2]. Имеющиеся данные о вызванных антипсихотиками метаболических рисках часто ограничены потенциальными вмешивающимися эффектами, связанными с предыдущей антипсихотической терапией у больных с хронической шизофренией.

В этой связи особый интерес представляют исследования, касающиеся больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ). Так, в исследовании W.W.Fleischhacker и соавт. [11] было показано, что у пациентов с ППЭ базовый уровень распространенности метаболического синдрома (МС) составил 6,0% случаев и был сопоставим по его частоте с пациентами, ранее не получавшими ПФТ (5,7%) и пациентами, получавшими краткосрочную терапию антипсихотиками второго поколения (6,1%). Исследование показало, что 58,5% пациентов имели один или более факторов повышенных метаболических рисков на базовом уровне: 28,5% продемонстрировали повышенный (более 25) ИМТ; 24,2% – артериальную гипертензию; 17,7% – гипертриглицеридемию; 8,2% – абдоминальное ожирение; 7,3% – гипергликемию. Эти результаты сопоставимы с другими исследованиями, указывающими на частоту от 30 до 60% одного или более факторов риска развития метаболического синдрома у пациентов, страдающих шизофренией [8, 10, 18, 19].

В исследовании В.Misiak и соавт. [21] было показано наличие дислипидемии и гипертриглицеридемии в группе пациентов ППЭ до начала терапии. В работе, проведенной С.Garcia-Rizo, Е.Fernandez-Egea и соавт. [12], было выявлено нарушение гомеостаза глюкозы у пациентов с ППЭ, которое было почти в три раза выше, чем в контрольной группе здоровых.

Кроме того, в исследовании краткосрочной (12 нед.) терапии антипсихотиками второго поколения у пациентов с ППЭ было показано, что увеличение массы тела (кг/месяц) отмечалось у пациентов, получавших галоперидол (0,62 SE 0,11), амисульприд (0,76 SE 0,08), оланзапин (0,98 SE 0,07) и кветиапин (0,58 SE 0,09), что было значительно выше,

чем в группе пациентов, принимавших зипразидон (0,18 SE 0,10) [6]; повышение уровней глюкозы, ТГ, снижение ЛПВП в процессе 8 недель терапии оланзапином [27]; значимое увеличение ИМТ, общего холестерина, ЛПНП, ТГ, после 12 недель терапии оланзапином [21]; значимое повышение ИМТ, ТГ, инсулина, лептина, глюкозы в 2-х недельном двойном плацебоконтролируемом исследовании оланзапина в дозах 50 и 100 мг сутки [9].

Таким образом, исследование биохимических показателей в сыворотке крови у больных шизофренией как с хроническим течением, так и с ППЭ, с целью более раннего выявления рисков развития метаболического синдрома является крайне актуальным. Такой подход будет способствовать проведению профилактических мероприятий с целью минимизации развития соматической патологии.

Цель исследования: изучение особенностей динамики основных биохимических показателей сыворотки крови (триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП, глюкозы), гормонов ГГА-оси (кортизол и ДГАЭ-С) и антропометрических показателей у больных с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы

Объектом изучения послужили 76 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Во всех случаях были диагностированы заболевания шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10: 50 пациентов с параноидной шизофренией (F20.0); 7 пациентов с недифференцированной шизофренией (F20.3) и 19 пациентов с шизоаффективным расстройством (F25). Основную группу составили 46 пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ) (26 жен. и 20 муж.), средний возраст – $27,48 \pm 1,24$ лет, длительность заболевания в среднем 1,5 лет, которым проводилась монотерапия оланзапином в дозе 5–20 мг/сутки (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). В качестве группы сравнения обследовано 30 хронически больных с расстройствами шизофренического спектра (11 жен. и 19 муж.), средний возраст которых составил $35,09 \pm 1,25$. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ мг). Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 18 до 50 лет; 2) психотический эпизод – баллы по шкале PANSS > 60; 3) верифицированный диагноз шизофрении в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10); 4) отсутствие органической патологии ЦНС; 5) отсутствие эндокринных, соматических и гинекологических заболеваний; 6) отсутствие беременности и лактации; 7) отсутствие предшествующей ПФТ; 8) информированное согласие пациента на участие в исследовании. Для группы сравнения дополнительными критериями являлись: длительность заболевания не

менее 10 лет; «wash out» период в течение 7–10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. В этот период, при необходимости назначались транквилизаторы.

В исследовании применялись клинико-психопатологический, биохимический, антропометрический и статистический методы исследования.

Дизайн исследования предусматривал определение ИМТ, уровня кортизола, ДГАЭ сульфата (ДГАЭ-С), а также показателей уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП до проведения терапии оланзапином и спустя 6–8 недель.

Определение содержания гормонов кортизола и дегидроэпандростерон-сульфата, а также биохимических показателей проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио», а также при помощи биохимического анализатора «Piccolo». Референтные значения исследуемых показателей: кортизол – 150–660 нмоль/л, ДГАЭ-С – муж. 1,0–4,2; жен. – 0,8–3,9 мгк/мл; холестерин – 3,0–6,2 ммоль/л, триглицериды – 0–2,25 ммоль/л, ЛПВП-холестерин (HDL) – липопротеиды высокой плотности – до 0,93 ммоль/л – высокий риск и ЛПНП-холестерин (LDL) – липопротеиды низкой плотности (до 2,59 ммоль/л – оптимальные значения, 2,59–3,34 ммоль/л – приемлемые значения, 3,37–4,12 ммоль/л – граничные значения, 4,14–49 ммоль/л – высокие значения, 4,92 ммоль/л и выше – очень высокие значения), глюкоза – 3,8–5,8 ммоль/л. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (М) и ошибки средней ($\pm$ SE). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фоновые клинико-биохимические показатели обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, пациенты с ППЭ и хронической шизофренией (с учетом гендерного фактора) были сопоставимы по возрасту и показателям шкалы PANSS. Средние фоновые значения ИМТ, уровней глюкозы, холестерина, ЛПВП, ЛПНП находились в референсном диапазоне. Средние показатели уровня триглицеридов у пациентов с хронической шизофренией в целом и у мужчин в частности

Фоновая клинико-биохимическая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты с ППЭ			Хронически больные шизофренией		
	Общее	М	Ж	Общее	М	Ж
Возраст, лет	27,48±1,24	24,25±1,22	29,96±1,87	35,09±1,25	36,33±1,88	33,94±1,65
PANSS	91,22±1,41	91,85±2,06	90,73±1,98	88,54±1,52	90,87±2,14	86,37±2,08
Длительность заболевания, мес (ППЭ), лет (	0,23±0,08	0,2±0,05	0,25±0,1	12,77±0,6	12,43±0,71	13,13±1,09
ИМТ, кг/м ²	22,74±0,27	22,67±0,39	22,79±0,38	23,83±0,74	24,61±1,15	22,94±1,12
Содержание глюкозы, ммоль/л	4,96±0,14	5,22±0,28	4,75±0,11	5,01±0,11	5,02±0,1	5,00±0,20
Уровень общего ХС, ммоль/л	4,61±0,12	4,795±0,18	4,46±0,17	4,66±0,18	4,90±0,18	4,93±0,18
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,04	1,26±0,07	1,38±0,06	1,70±0,65	1,1±0,07	-
Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,69±0,12	2,80±0,17	2,6±0,17	2,87±0,20	2,98±0,28	2,67±0,12
Уровень ТАГ, ммоль/л	1,285±0,09	1,46±0,17	1,155±0,1	2,30±0,37	2,67±0,47	1,57±0,37
Уровень кортизола, нмоль/л	682,7±305,4	701,2±314,7	634,3±245,7	662,3±314	631,4±340	665,2±289,7
Уровень ДГЭА-С, мгк/мл		4,4±1,7	2,4±1,3		3,4±2,8	2,5±1,9

превышали верхние границы нормативных значений. Анализ антропометрических данных показал, что у пациентов с ППЭ фоновые показатели ИМТ соответствовали нормальному весу. У больных с хронической шизофренией ИМТ 20 пациентов не превышал 25 кг/м², а у 10 пациентов был выше нормативных показателей и находился в диапазоне от 25,4 кг/м² до 36,1 кг/м².

Средние показатели кортизола у пациентов с ППЭ как в целом, так и у мужчин, превышали нормативные значения. Средний уровень ДГЭА-С был выше нормативных показателей только у мужчин с ППЭ. Фоновые средние значения кортизола и ДГЭА-С у хронически больных не превышали нормативных. Можно предположить, что у больных

с ППЭ (в основном, у мужчин) в остром периоде заболевания отмечается гиперфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-ось), что не противоречит стресс-теории патогенеза шизофрении. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о большей реактивности ГГА-оси у больных с ППЭ, ранее не получавших терапию [1, 22, 26].

С целью выявления роли биохимических параметров в формировании МС было сформировано 3 группы пациентов (группирующий признак – показатели ИМТ): I группа – пациенты с ППЭ (46 чел. – 100%) с нормативными значениями ИМТ; II группа – хронические пациенты с нормативным ИМТ (ХПН) – 20 человек (66,6%); III группа – хронические пациенты с повышенным ИМТ (ХПП) 10 человек (33,3%). В дальнейшем сравнительный анализ полученных данных проводился как внутри групп, так и между ними.

Во всех выделенных группах в процессе терапии оланзапином отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) повышение ИМТ (I группа: фон – $22,9 \pm 1,96$ кг/м²; 6–8 нед. терапии – $23,4 \pm 1,85$ кг/м²; II группа: фон – $21,03 \pm 2,6$ кг/м²; 6–8 нед. терапии – $23,8 \pm 1,8$ кг/м²; III группа: фон – $27,8 \pm 2,7$ кг/м²; 6–8 нед. терапии – $29,6 \pm 3,1$ кг/м²). При этом у 10,9% пациентов с ППЭ и у 25% с ХПП к концу исследования ИМТ превышал 25 кг/м², что соответствовало избыточной массе тела. Кроме того было выявлено значимое ($p \leq 0,05$) различие фоновых значений ИМТ между группами ППЭ и ХПП ($22,9 \pm 1,96$ кг/м² и $27,8 \pm 2,79$ кг/м² соответственно) (рис. 1).

Полученные данные согласуются с данными аналогичных исследований и свидетельствуют о том, что даже краткосрочная

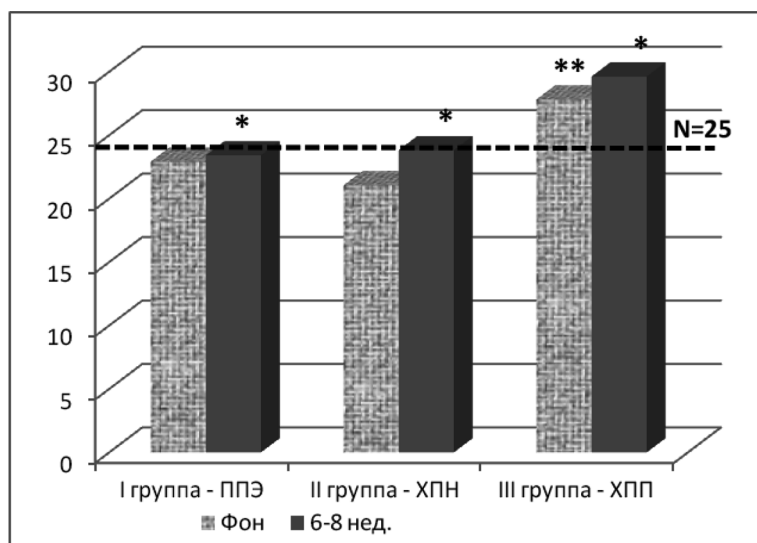


Рис. 1. Динамика ИМТ в исследуемых группах (кг/м²)

Примечания: * – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона), ** – значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни).

терапия оланзапином приводит к повышению массы тела [9, 21].

Средние показатели холестерина во всех группах находились в нормативном диапазоне на всем протяжении исследования. Отмечена сходная динамика изменений показателя в сторону повышения: ППЭ – $4,61 \pm 0,12$ ммоль/л до $5,02 \pm 0,18$ ммоль/л; ($p=0,029$); ХПН – $4,6 \pm 1,0$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,000144$); ХПП – $4,7 \pm 7,2$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$). При этом в I группе число случаев гиперхолестеринемии возросло с 14,3% до 35,7%; во II группе – с 30 % до 43% и в III группе – с 35,6% до 52,6% случаев (рис. 2). Межгрупповых значимых различий уровней холестерина выявлено не было.

Динамика средних уровней липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности представлена на рис. 3, 4. Уровни фракций холестерина соответствовали приемлемым значениям. Обращает на себя внимание, что во всех группах отмечены тенденции к повышению указанных средних показателей в процессе терапии оланзапином, которые не достигали значимых внутри- и межгрупповых различий. Повышение уровней ЛПНП наблюдалось у больных с ППЭ в 7,1% случаев, ХПН – 15%; ХПП – 14,6% случаев. При этом в ряде случаев отмечено снижение уровней ЛПВП: I группа – в 3,6% случаев; II группа – 5%; III группа – 16,6% случаев. Полученные данные о нарастании частоты встречаемости гиперхолестеринемии (общего холестерина и ЛПНП), а также снижении в ряде случаев уровней ЛПВП уже на ранних этапах терапии оланзапином свидетельствует о формировании дислипидемии, являющейся фактором риска развития атеросклероза [5, 24].

Средние уровни триглицеридов в I и III группах находились в нормативном диапазоне как до терапии оланзапином, так и после нее (рис. 5). В отличие от этого средние значения триглицеридов у больных с хронической шизофренией и нормативными значениями ИМТ превышали верхние границы нормы на всем протяжении исследования. Динамика частоты встречаемости гипертриглицеридемии по группам была следующей: I группа – с 7,1% до 14,3%; II группа – с 25% до 50%; III группа – с 28,6% до 50% случаев.

Динамика изменений уровня глюкозы не имела различий в выделенных группах – происходило значимое повышение средних показателей: ППЭ – фон $4,96 \pm 0,32$ ммоль/л; 6–8 неделя – $5,22 \pm 0,26$ ммоль/л ($p=0,02$); ХПН – $4,8 \pm 0,54$ до $5,57 \pm 0,49$ ммоль/л ($p=0,0013$) соответственно; ХПП – $5,27 \pm 0,52$ ммоль/л

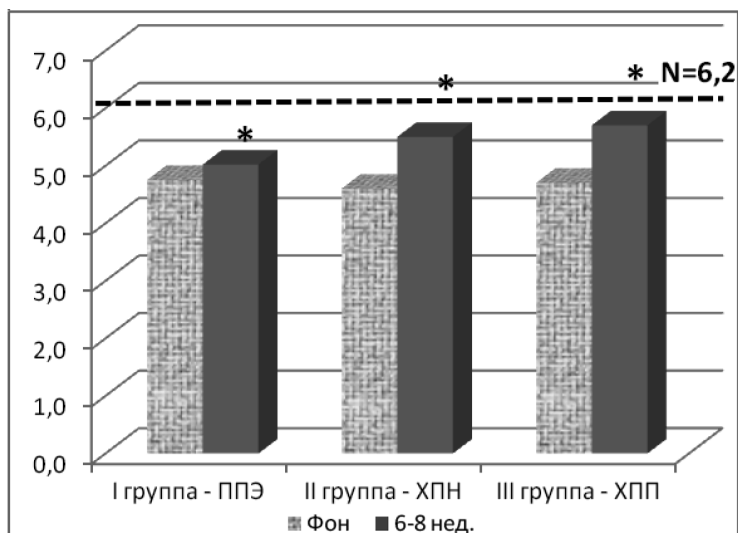


Рис. 2. Динамика уровней холестерина в исследуемых группах (ммоль/л)
Примечания: * – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).

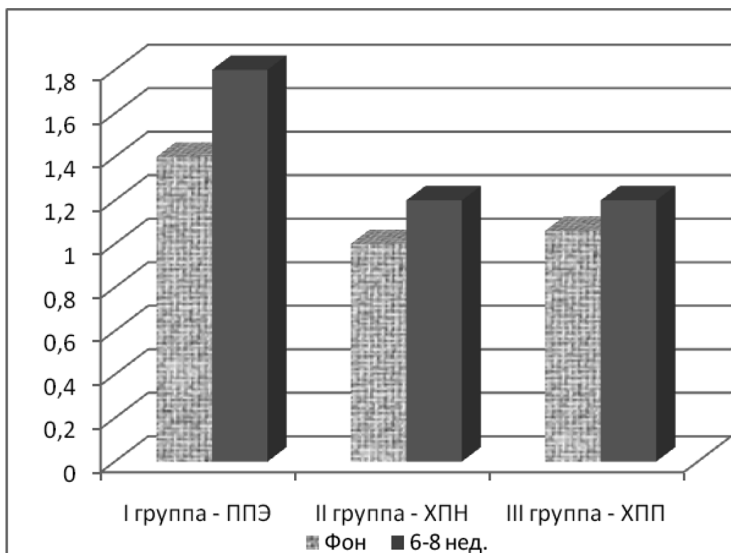


Рис. 3. Динамика уровней липопротеидов высокой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)

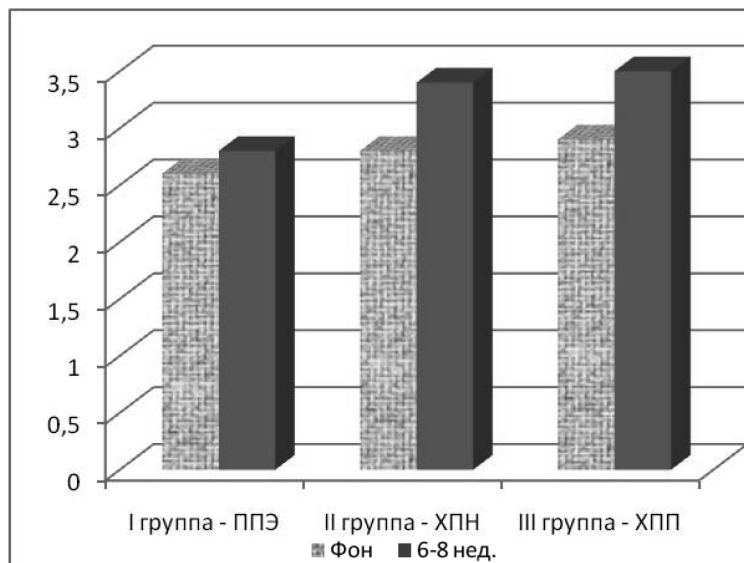


Рис. 4. Динамика уровней липопротеидов низкой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)

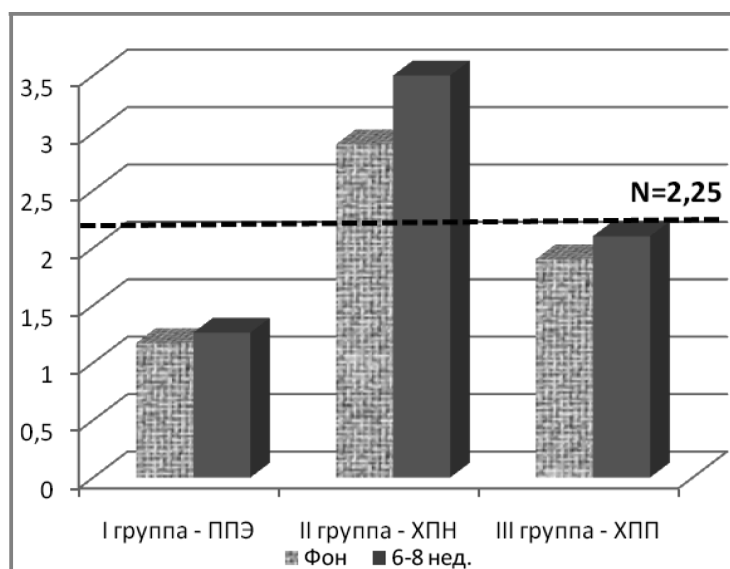


Рис. 5. Динамика уровней триглицеридов в исследуемых группах (ммоль/л)

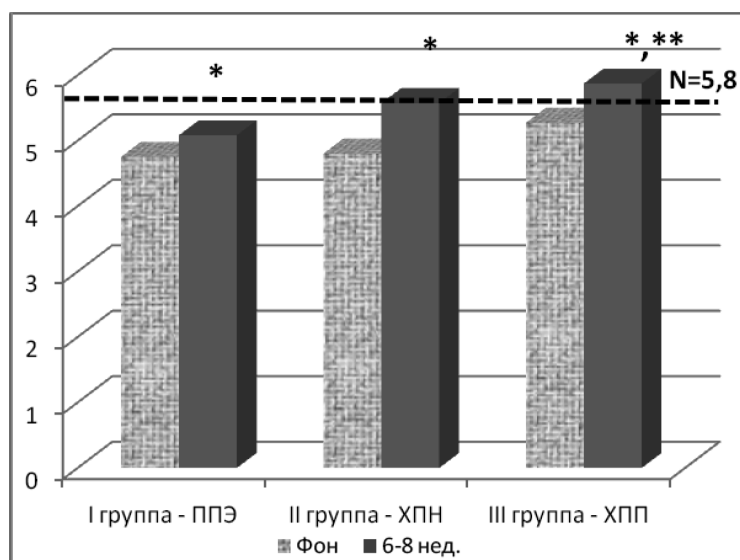


Рис. 6. Динамика уровней глюкозы в исследуемых группах (ммоль/л)
 Примечания: * – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).

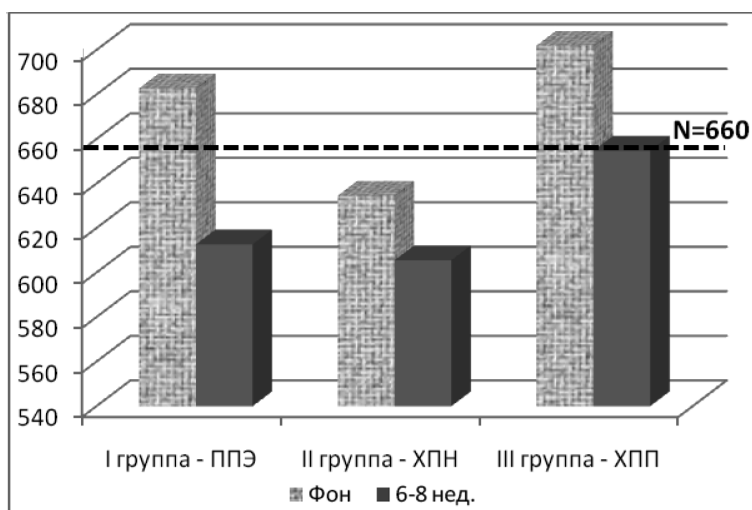


Рис. 7. Динамика уровней кортизола в исследуемых группах (нмоль/л)

до $5,85 \pm 0,47$ ммоль/л ($p=0,013$ соответственно). В группе ППЭ у 7,1% пациентов отмечалась фоновая гипергликемия. Ее частота к концу терапии возросла до 14,3%. Во II группе фоновые уровни глюкозы соответствовали нормативным показателям, и только на 6–8 неделе у 20% пациентов была выявлена гипергликемия. В III группе частота гипергликемии увеличилась с 21,4% до 50% случаев. Межгрупповых значимых различий уровней глюкозы не выявлено (рис. 6).

Данные о динамике уровней кортизола представлены на рис. 7. Как видно из данных рис. 7, фоновые уровни кортизола в I и III группах превышали нормативные показатели: ППЭ – $682,7 \pm 305,4$ нмоль/л и $701,9,7 \pm 203,4$ нмоль/л соответственно. В процессе терапии оланзапином происходило снижение средних уровней кортизола во все трех группах и на 6–8 неделе терапии средние значения гормона не превышали референтных пределов. Значимых внутри- и межгрупповых различий уровней кортизола не обнаружено. Частота встречаемости гиперкортизолемии у пациентов также снижалась: ППЭ – с 38,5 до 23%; ХПН – с 25 до 20%; ХПП – с 42,9 до 35,7% случаев.

Средние уровни ДГЭА-С у обследованных пациентов не превышали нормативные показатели на всем протяжении терапии (рис. 8). Вместе с тем, динамика уровней гормона была различной. У больных с ППЭ на всем протяжении исследования указанные показатели не изменялись. У больных с хронической формой шизофрении отмечалась тенденция к повышению средних значений ДГЭА-С независимо от показателей ИМТ. Частота встречаемости пациентов с незначительным превышением верхних референтных значений: I группа фон – 23%; 6–8 недель – 19,5%; II группа – 15 и 30% и соответственно, III группа – 14,2 и 28,6% соответственно. Кроме того, у пациентов с ППЭ в 7,7% случаев отмечались низкие (ниже нижней границы нормы) показатели ДГЭА-С на протяжении всего исследования.

Данные корреляционного анализа представлены в табл. 2.

Как видно из приведенных данных, у пациентов с ППЭ, как и у пациентов с хронической шизофренией и норматив-

ными значениями ИМТ до начала терапии, высокие уровни холестерина положительно коррелировали с высокими уровнями ЛПНП. После проведения купирующей терапии оланзапином в I группе обнаруживалась положительная корреляция холестерина с ЛПНП, глюкозой и триглицеридами, а у пациентов II группы – только между показателями холестерина и триглицеридов. Корреляционный анализ в III группе не проводился в связи с малочисленностью пациентов.

Важным является то обстоятельство, что полученные значимые корреляции включали не только взаимосвязи между показателями липидного профиля и глюкозы, но также взаимосвязи между гормональными, биохимическими и антропометрическими параметрами. В частности, у больных с ППЭ выявились фоновые положительные взаимосвязи между ДГЭА-С и ЛПНП. У больных с хронической шизофренией (нормативные значения ИМТ) высокие уровни ДГЭА-С соответствовали высоким уровнями холестерина в конце терапии. Кроме того, у указанных пациентов отмечены фоновые положительные корреляции между уровнями кортизола и ДГЭА-С и положительные корреляционные связи между ДГЭА-С и ИМТ по окончании терапии.

Заключение

Изучение биохимических и гормональных факторов, ассоциированных с риском развития метаболического синдрома у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе антипсихотической терапии крайне актуально в связи с тем, что позволяет уже на ранних этапах прогнозировать развитие тяжелых соматических осложнений.

Анализ результатов исследования показал, что у пациентов с ППЭ еще до начала антипсихотической терапии выявляются отдельные компоненты МС: гиперхолестеринемия – 14,3% случаев; гипертриглицеридемия – 7,1% случаев; гипергликемия – 7,1%

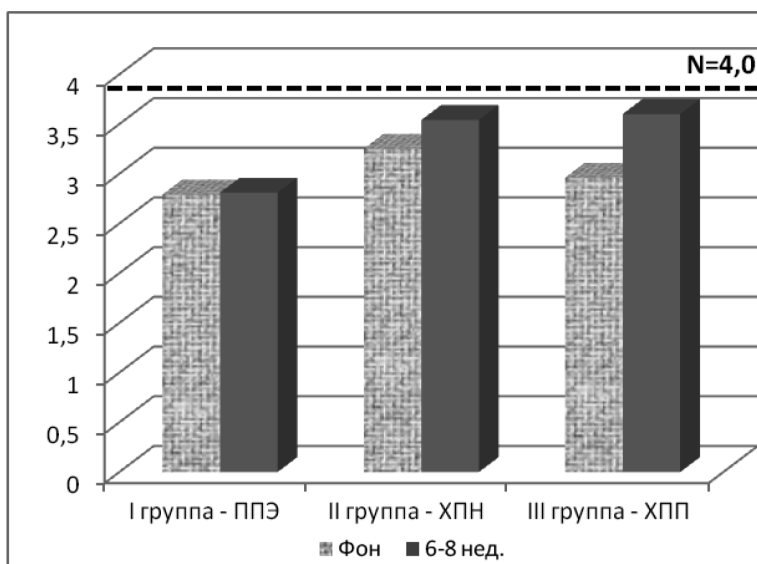


Рис. 8. Динамика уровней ДГЭА в исследуемых группах (мгк/мл)

случаев. При этом масса тела пациентов находилась в нормативном диапазоне. Частота отдельных биохимических показателей МС у больных с хронической шизофренией до начала терапии как с повышенным ИМТ, так и с его нормативными значениями, оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с ППЭ (гиперхолестеринемия от 30 до 35,6%; гипертриглицеридемия от 25 до 28,6%; гипергликемия в 21,4% случаев). Это может свидетельствовать о том, что у больных с ППЭ отдельные проявления дислипидемии связаны с влиянием на метаболические процессы самого психического заболевания, а у больных с хронической шизофренией нельзя исключить влияния на биохимические показатели ожирения и предшествующей ПФТ. Полученные данные согласуются с результатами, полученными в ряде зарубежных исследований [5, 10, 11]. Значимое возрастание частоты отдельных проявлений МС (антропометрических и биохимических показателей), а также уровня исследуемых показателей как у больных с ППЭ, так и хронической шизофренией в процессе 6–8-недельной

Таблица 2

Корреляции изученных параметров в группах

Параметр 1	Параметр 2	r	p
ДГЭА-С (I-1)	ЛПНП (I-1)	0,53	0,02
Холестерин (I-1)	ЛПНП (I-1)	0,68	0,0008
Холестерин (I-2)	Глюкоза (I-2)	0,51	0,01
Холестерин (I-2)	Триглицериды (I-2)	0,85	0,00004
Холестерин (I-2)	ЛПНП (I-2)	0,8	0,000035
ЛПНП (I-2)	Триглицериды (I-2)	0,5	0,04
Кортизол (II-1)	ДГЭА-С (II-1)	0,49	0,027
ДГЭА-С (II-2)	Холестерин (II-2)	0,8	0,002
ДГЭА-С (II-2)	ИМТ (II-2)	0,89	0,006
Холестерин (II-1)	ЛПНП (II-1)	0,85	0,0037
Холестерин (II-2)	Триглицериды (II-2)	0,9	0,0037

Примечания: I – 1 группа; II – 2 группа; 1 – фоновое значение; 2 – после терапии.

терапии оланзапином свидетельствуют о роли фармакологического фактора (в данном случае – оланзапина) в развитии МС. Данные корреляционного анализа между отдельными биохимическими параметрами и ИМТ, особенно по окончании купирующей терапии, могут свидетельствовать о важной роли наличия дисбаланса гомеостаза в формировании МС.

Полученные данные о наличии фоновой гиперкортизолемии и повышенных значений ДГЭА-С у ряда больных как с ППЭ, так и хронической шизофренией могут свидетельствовать о физиологической стрессорной реакции [1, 22, 26]. Выявленные корреляционные взаимосвязи между гормональными и биохимическими показателями на настоящий момент трудны для интерпретации и нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, полученные в исследовании данные подтверждают необходимость регулярного (фонового и динамического) мониторинга биохимических, гормональных и антропометрических показателей у больных с ППЭ и хронической шизофренией с целью раннего выявления и профилактики развития МС. Такой подход необходимо использовать в психиатрической практике с целью назначения антипсихотиков с минимальным «метаболическим» эффектом у больных с имеющимися факторами риска развития метаболического синдрома. Это позволит в значительной мере снизить риск развития ССЗ, улучшить качество жизни и социальное функционирование пациентов с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 2. С. 5–10.
2. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Соколян Н.А., Тянянский Д.А. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией // Психические расстройства в общей медицине. 2009. №3.
3. Тек Ц., Куцукгонцу С., Гулюксуз С. и соавт. Индуцированная антипсихотиками прибавка в весе у пациентов с первым психотическим эпизодом: мета-анализ // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. №1. С. 45–49.
4. Anand P., Popli A.P., Konicki P.E. et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58. P. 3–7. <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0304>
5. Birkenaes A., Birkeland K., Engh J. et al. Dyslipidemia Independent of Body Mass in Antipsychotic-Treated Patients Under Real-Life Conditions // J. Clin. Psychopharmacol. 2008. Vol. 28. N 2. P. 132–137. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318166c4f7>
6. Borba C., Fan X., Copeland P. et al. Placebo-Controlled Pilot Study of Rameleone for Adiposity and Lipids in Patients With Schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. 2011. Vol. 31. N 5. P. 653–658. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31822bb573>
7. Chwastiak L.A., Tek C. The unchanging mortality gap for people with schizophrenia // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 590–592. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61072-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61072-2)
8. Correll C.U., Robinson D.G., Schooler N.R. et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. P. 1350–1363. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1314>
9. Daurignac E., Leonard K.E., Dubovsky S.L. Increased lean body mass as an early indicator of olanzapine-induced weight gain in healthy men // Int. Clin. Psychopharmacol. 2015. Vol. 30/ N 1. P. 23–28. doi: 10.1097/YIC.0000000000000052.
10. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health. 2006. Vol. 27. P. 14. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-2-14>
11. Fleischhacker W.W., Siu C.O., Bodén R. and the EUFEST study group. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 16. P. 987–995. <https://doi.org/10.1017/s1461145712001241>
12. Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea E., Oliveira C. et al. Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis? // J. Clin. Psychopharmacol. 2017. Vol. 26. N 4. P. 405–408. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.10.001>
13. Graham K.A., Perkins D.O., Edwards L.J. et al. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychoses // Am. J. Psychiatr. 2005. Vol. 162. N 1. P. 118–123. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.118>
14. Hardy T., Marquez E., Kryzhanovskaya L. et al. Cross-sectional comparison of fasting lipids in normoglycemic patients with schizophrenia during chronic treatment with olanzapine, risperidone, or typical antipsychotics // J. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 26. N 4. P. 405–408. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000227705.56870.06>
15. Henderson D., Fan X., Copeland P. et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients // J. Clin. Psychopharmacol. 2009. Vol. 29. N 2. P. 165–169. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31819a8dbe>
16. Henderson D.C., Vincenzi B., Andrea N.V. et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses // Lancet Psychiatry. 2015. Vol. 2. P. 452–464. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(15\)00115-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(15)00115-7)
17. Hirsch L., Yang J., Bresee L. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies // Drug Saf. 2017. Jun 5. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0543-0>
18. McEvoy J., Baillie R.A., Zhu H. et al. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics // PLoS One. 2013. Vol. 8. P. e68717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068717>
19. Melkersson K., Dahl M-L. Метаболические нарушения на фоне терапии атипичными антипсихотиками (реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т.11. № 2.
20. Misiak B., Frydecka D., Łaczmański Ł. et al. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2014. N 12. P. 1433–1441. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1762-2>
21. Misiak B., Stańczykiewicz B., Łaczmański Ł. et al. // Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis // Eur. Psychiatry. 2017. Vol. 41. P. 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.031>
22. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2013. Vol. 263. P. 7.
23. Rojo L.E., Gaspar P.A., Silva H. et al. // Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // Pharmacol. Res. 2015. Vol. 101. P. 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.022>
24. Suzuki Y., Sugai T., Ono S. et al. Changes in the Metabolic Parameters and QTc Interval After Switching From Olanzapine to Aripiprazole in Japanese Patients With Stable Schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. 2011. Vol. 31. N 4. P. 526–528. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318221e80d>
25. Tiihonen J., Lonnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 620–627. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60742-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60742-x)
26. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.I. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications // World J. Biol. Psychiatr. 2012. P. 115–143. <https://doi.org/10.3109/15622970109026799>
27. Zhang S., Lan G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on bloodglucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia // Shanghai Arch. Psychiatry. 2014. Vol. 26. N 6. P. 339–346. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214037>

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ОЛАНЗАПИНОМ

Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов, Т.А. Литвинова

Проведено исследование антропометрических, биохимических и гормональных параметров с целью оценки их роли в формировании метаболических нарушений у больных с первым психотическим эпизодом в сравнении с хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Объектом изучения послужили 76 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Во всех случаях были диагностированы заболевания шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10. У всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ мг). Дизайн исследования предусматривал

определение ИМТ, уровня кортизола, ДГАЭ сульфата, а также показателей уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП до проведения терапии оланзапином и спустя 6-8 недель. Установлены особенности корреляционных связей между показателями индекса массы тела и биохимическими параметрами в динамике. Выявлены особенности влияния терапии оланзапином на основные параметры липидного обмена, глюкозы и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

Ключевые слова: метаболические нарушения, первый психотический эпизод, кортизол, дегидроэпандростерона сульфат, холестерин, триглицериды, глюкоза, ИМТ.

EVALUATION OF BIOCHEMICAL RISK FACTORS FOR METABOLIC PROBLEMS IN PATIENTS WITH FIRST PSYCHOTIC EPISODE TREATED WITH OLANZAPINE

L.N. Gorobets, V.S. Boulanov, A.V. Litvinov, T.A. Litvinova

The article reports about investigation of anthropometric, biochemical and hormonal parameters in terms of their role in metabolic problems in patients with first psychotic episode treated with olanzapine.

Material: 76 patients, aged 18 to 50 years, diagnosed as schizophrenia spectrum disorder according to the ICD-10. All patients have given informed consent for participation in this investigation. The patients received olanzapine in dose 10 to 20 mg/day, in injections or orally (average daily dose $16,3 \pm 3,5$ mg). Design of investigation included measuring the BMI,

cortisol level, DHA-sulfate, as well as glucose, cholesterol, triglycerides, LDL and HDL before pharmacotherapy and 6 to 8 weeks after it was completed. The authors report correlations between the body-mass index BMI and changes of biochemical parameters and the effects of olanzapine on basic parameters of lipid metabolism, glucose and the hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Key words: metabolic problems, first psychotic episode, cortisol, DHA-sulfate, cholesterol, triglycerides, glucose, BMI

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

Буланов Вадим Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: bvadim612@gmail.com

Литвинов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: vccontact@gmail.com

Литвинова Татьяна Александровна – врач-ординатор Специализированной клинической психиатрической больницы №1, г.Краснодар; e-mail: psixo-frost@mail.ru

АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДИКИ СТРУКТУРИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ОПАСНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.А. Макушкина¹, А.С. Березкин², М.Ю. Дурнева¹, С.М. Авдоница¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России¹

ГБУЗ «Психиатрическая больница № 5»

Департамента здравоохранения г.Москвы²

Прогнозирование риска общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами является важным аспектом в системе профилактической работы психиатрической службы, а повышение его точности и достоверности с целью определения дальнейших превентивных мероприятий – актуальной исследовательской задачей [1, 9]. При анализе современных работ, посвященных методологическим, социально-психологическим и клиническим аспектам данной проблемы, до сих пор выявляется отсутствие единого концептуального и системного подхода к ее решению. Такого рода оценка представляет значительные трудности в связи с отсутствием четкого понимания ведущего предиктора опасного поведения, а также в силу многообразия возможных психопатологических и ситуационных факторов, значимых в его генезе [4].

Разработкой системы оценки риска общественно опасных действий (ООД) психически больных лиц занимаются специалисты многих стран [2, 5, 8, 11, 18, 20]. В зарубежных работах в этих целях используется разнообразие исследовательских подходов и методов – от неструктурированных клинических обследований до формализованных оценочных инструментов с применением статистически значимых показателей [16, 17]. На основании математической обработки данных, полученных при помощи стандартизированных методик, их авторы выстраивают прогностические модели, которые позволяют отнести человека, страдающего психическим расстройством, к той или иной категории риска опасного поведения [18, 19].

В отечественной психиатрии для определения потенциальной общественной опасности предлагается использовать анализ клинических характеристик, социальных условий жизни больного, психопатологического механизма ранее совершенного ООД, а также тяжесть и вероятность прогнозируемого опас-

ного действия [2, 8]. В процессе оценки риска доминирующим является клинический подход, при котором психиатры оценивают возможность опасного поведения, используя индивидуальные клинические характеристики пациентов, выделяя факторы риска, исходя из своих знаний и опыта. При этом оценка во многом зависит от профессиональных представлений, уровня подготовки и клинического опыта специалиста [3, 10]. Отсутствие современных формализованных оценочных критериев определяет невозможность воссоздания процесса принятия решения и проверки его точности.

С целью повышения эффективности прогноза, его объективизации и доказательности специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им В.П.Сербского» Минздрава России была разработана оригинальная методика структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП), основанная на комплексном применении клинко-психопатологического и математико-статистического подходов [7].

Процесс создания методики СОРОП проходил в несколько этапов [6]. За период ее разработки выполнено сравнительное обследование двух выборок больных: совершивших ООД в состоянии невменяемости (n=307) и с правомерным поведением (n=200). Анализировались 53 фактора (признака), каждый из которых имел несколько градаций. Оценивались клинко-психопатологические и социально-демографические, индивидуально-личностные характеристики больных, условия воспитания в детском возрасте, преморбидный склад личности, уровень образования, социализация, наличие перенесенных экзогенно-органических вредностей, зависимости от алкоголя и наркотических средств и прочее. Оценка признаков для первой группы больных проводилась на период совершения ООД, для второй группы –

на период обследования. В результате применения математико-статистических методов были выделены статистически значимые факторы риска и протективные факторы общественной опасности, определена информативность каждого из них, произведено ранжирование признаков по значению их информативности. Составлена прогностическая таблица, содержащая признаки с наибольшими показателями информативности, рассчитаны их прогностические коэффициенты в отношении риска опасного поведения психически больных. С их применением сформирована методика СОРОП [7]. Для удобства ее применения разработана программа для ЭВМ «Программа для структурированной оценки риска опасного поведения психически больных»¹.

В методике используются следующие принципы определения риска. Первый принцип – однотипность (единообразие) в понимании понятия «риск опасного поведения» проводящими оценку специалистами. При этом под риском опасного поведения понимают высокую степень вероятности совершения больным правонарушения, предусмотренного Особенной частью УК РФ, а также суицидальных действий. Второй принцип – многофакторность, комплексность оценки. Реализация принципа заключается в рассмотрении совокупности оценочных параметров как системы, имеющей вид иерархии с различными показателями информативности. Применение методики предполагает их анализ ответственным за обследование больного специалистом на основании имеющихся в его распоряжении данных, в том числе полученных путем клинического обследования и наблюдения, а также содержащихся в медицинской и иной документации, характеризующем материале. Третий принцип – объективность и корректность. Его смысл в том, чтобы обеспечить реальное отражение ситуации, оценивая потенциальную возможность опасного поведения психически больного. Реализация принципа обеспечивается наличием четких критериев оценки и структурированной процедуры их анализа, что определяет воспроизводимость полученных результатов различными специалистами. Четвертый принцип – динамичность оценки. Основой данного принципа является изменчивость потенциальной общественной опасности психически больных, обусловленная динамикой клинико-психопатологических, психологических и ситуационных факторов риска и протективных факторов. Методика СОРОП может использоваться для фиксации такого рода изменений.

Целью настоящего исследования являлась оценка психометрических свойств методики СОРОП – надежности, валидности, предсказательной способности, а также анализ гендерных различий в оценке

риска опасного поведения у лиц с психическими расстройствами.

Материал и методы исследования

Тип исследования: наблюдательное описательное. Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, ГБУЗ «Психиатрическая больница №5» Департамента здравоохранения г.Москвы, филиала ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения г.Москвы – психоневрологического диспансера №13.

С применением методики СОРОП обследовано 506 больных обоих полов (424 муж. и 82 жен.) в возрасте от 22 до 80 лет, средний возраст $41,54 \pm 12,17$. В нозологической структуре психических заболеваний у них преобладали расстройства шизофренического спектра (66,42%), доля органических психических расстройств и умственной отсталости составила 18,94% и 3,40% соответственно; иных видов психической патологии (расстройства личности, синдром зависимости от психоактивных веществ) – 10,8%.

Все обследованные были разделены на две группы. В первую группу включены больные, экскulpированные судами и направленные на принудительное лечение ($n=406$, муж. – 359, жен. – 47). Вторую группу составили лица с психическими расстройствами с длительностью заболевания более 10 лет, находившиеся под диспансерным наблюдением участкового психиатра, никогда не совершавшие опасных действий ($n=100$, муж. – 65, жен. – 35).

В СОРОП для принятия решения о потенциальной общественной опасности используются 22 статичных и динамичных параметра (признака), распределенные между тремя блоками – блоком клинических признаков; блоком признаков, связанных с историей жизни больного и блоком признаков, характеризующих его социальную адаптацию. Это высокоинформативные, статистически значимые факторы для определения общественной опасности. В методике наряду с факторами риска, учитываются и защитные (протективные) факторы, снижающие вероятность опасного поведения. Проводящий оценку специалист должен провести анализ их наличия либо отсутствия у больного с заполнением протокола исследования.

Блок клинических признаков включает 7 параметров оценки, направленных на определение наличия клинических предпосылок к формированию опасного поведения, в том числе с позиций коморбидности с болезнями зависимости, комплаентности пациента. Максимальная сумма баллов по данному блоку составляет 46. Блок признаков, связанных с историей жизни больного, включает семь параметров, таких как наличие криминального опыта, расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте, антисоциальной структуры личности в премор-

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

биде и проч. Формально к данному блоку отнесены также 2 возрастные характеристики. Максимально возможный суммарный балл при оценке равен 43. В блоке признаков, характеризующих социальную адаптацию, оцениваются 6 факторов, максимальный результат по данному блоку составляет 23 балла.

Все признаки обладают разной прогностической способностью и заложены в систему оценки в порядке убывающей информативности. Сумма прогностических коэффициентов распределяется в пороговом диапазоне от (-)20 до (+)20 баллов. При достижении порога (+)20 баллов специалист дает заключение о «высоком риске совершения опасных действий по результатам скрининга», при достижении порога (-)20 – «о низком риске совершения опасных действий по результатам скрининга». Внутри диагностических порогов баллы распределены следующим образом: повышенному риску соответствует диапазон от (+)6 до (+)19 баллов, среднему – от (-)6 до (+)6; пониженному – от (-)6 до (-)19 баллов.

Оценка потенциальной общественной опасности при помощи методики СОРОП проводилась на период совершения ООД (первая группа) или на период настоящего исследования (вторая группа). Верификация результатов исследования осуществлялась в программе SPSS Statistics 19.0. Для проверки надежности-согласованности методики СОРОП вычислялись критерий α -Кронбаха и коэффициент корреляции Пирсона. Прогностическая достоверность СОРОП оценивалась с помощью ROC-анализа; содержательная валидность определялась с помощью коэффициента конкордации Кендала; оценка статистически значимых гендерных различий для пунктов методики СОРОП осуществлялась с помощью параметрических (критерий t-Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна-Уитни) методов сравнения независимых выборок.

Результаты и их обсуждение

Надежность-согласованность. Данные по внутренней согласованности методики приведены в табл. 1.

Таблица 1

Значения α -Кронбаха методики СОРОП для всей выборки и двух групп обследованных больных

	α -Кронбаха группа 1 (соверш.) N=406	α -Кронбаха группа 2 (не соверш.) N=100	α -Кронбаха вся выборка N=506
Общий балл СОРОП	0,69	0,67	0,8

Примечания: $p < 0,001$.

По результатам расчетов α -Кронбаха для обеих групп обследованных больных можно говорить о приемлемом уровне надежности, а для всей выборки – о допустимом уровне надежности методики СОРОП [15]. Дополнительно была измерена расщепленная надежность для первой и второй групп пациентов и выборки в целом. Ее значения составили: $r = 0,63$; $r = 0,6$; $r = 0,77$ соответственно, при $p = 0,000$, что также свидетельствует об удовлетворительных значениях надежности СОРОП. Мы полагаем, что установленный уровень надежности объясняется спецификой самой методики, в структуру которой входит довольно широкий спектр исследуемых переменных (клинико-психопатологические характеристики, анамнестические сведения, социальные условия жизни больного).

Содержательная валидность методики оценивалась с привлечением трех экспертов (двух врачей-психиатров со стажем работы 7 лет и медицинского психолога – стаж работы 3 года), которые независимо друг от друга использовали СОРОП для определения риска опасного поведения на одной выборке больных, экскюльпированных судами и направленных на принудительное лечение в ГБУЗ «Психиатрическая больница №5» Департамента здравоохранения г.Москвы ($n = 39$). Оценка потенциальной общественной опасности проводилась на период совершения ООД. Для каждого пункта методики вычислялся показатель согласованности оценок экспертов с помощью коэффициента конкордации Кендала, результаты вычислений приведены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что коэффициенты конкордации Кендала для всех оценочных параметров методики СОРОП являются статистически значимыми и варьируются в диапазоне от 0,5 до 0,85 (табл. 2), что говорит о хорошей согласованности экспертных оценок риска опасного поведения лиц, страдающих психическими расстройствами, с применением СОРОП. Таким образом, содержание пунктов методики достаточно полно, обосновано и соответствует предметной области оцениваемых явлений.

Для оценки прогностической валидности методики проанализированы катamnестические сведения по больным, находящимся под диспансерным наблюдением участкового психиатра, набравшим низкие баллы по СОРОП – средний балл $= (-)22,46$. Катamnестические данные показали, что у всех пациентов из представленной выборки на протяжении 15 месяцев

Таблица 2

Значения коэффициентов конкордации Кендала для пунктов методики СОРОП

№ пункта	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Kendall's W	0,69*	0,73*	0,74*	0,79*	0,82*	0,73*	0,66*	0,64*	0,59*	0,79*	0,81*
№ пункта	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Kendall's W	0,54**	0,58*	0,62*	0,79*	0,74*	0,68*	0,57*	0,70*	0,78*	0,84*	0,67*

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

сохранялось правомерное (законопослушное) поведение, отсутствовали признаки общественной опасности. Таким образом, методика СОРОП обладает хорошей прогностической валидностью и способна предсказывать вероятность совершения опасных действий у лиц с психическими расстройствами.

Поскольку СОРОП создавалась с целью скрининга потенциальной общественной опасности, большой исследовательский интерес представляют психометрические свойства методики, связанные с оценкой ее прогностической способности и эффективности. *Прогностическая достоверность* СОРОП оценивалась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics), позволяющего проверить качество математической модели расчета прогностических коэффициентов, полученных при разработке методики.

Результатом применения ROC-анализа является график (ROC-кривая) соотношения чувствительности и специфичности алгоритма классификации, под которым подразумевается доля психически больных, верно определенных с помощью СОРОП как склонных к риску совершения ООД или как имеющих низкий риск совершения ООД. Для методики СОРОП были получены следующие показатели чувствительности и специфичности: Sensitivity=93,8%, Specificity =77%.

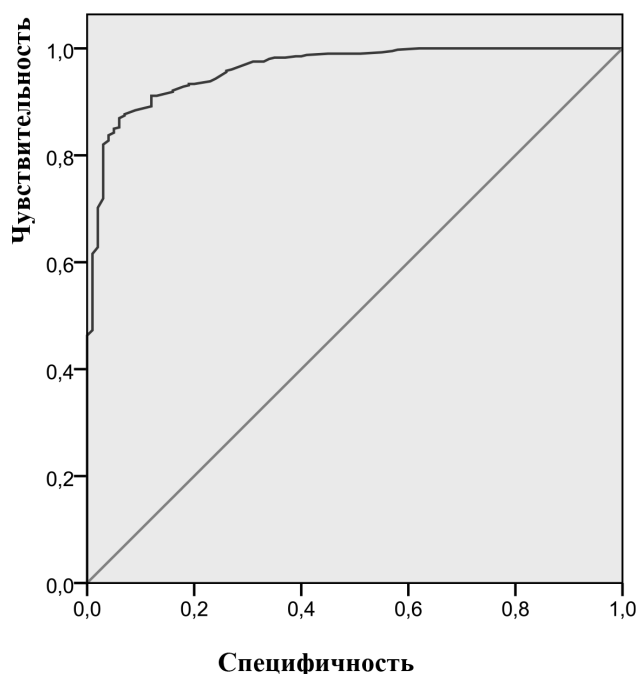
На рисунке представлена ROC-кривая по общему баллу СОРОП. Площадь под ROC-кривой (AUC) представляет собой основную количественную статистическую характеристику оценки эффективности инструмента и является довольно устойчивой к изменениям первичных оценок.

Величина AUC часто используется в зарубежных исследованиях, направленных на оценку эффективности прогнозирования риска опасного поведения [14]. Значения AUC 0,70 и выше считаются умеренными и большими, а значения выше 0,75 – в больших размерах [13].

В табл. 3 приведены результаты применения СОРОП для прогнозирования совершения опасных действий у обследованных больных.

Значения AUC как для всей методики, так и отдельно для каждого из трех блоков параметров оценки, являются статистически значимыми и превышают 0,75. Таким образом, при помощи современного математического анализа доказано, что методика СОРОП обладает высокими прогностическими способностями оценки потенциальной общественной опасности у лиц с психическими расстройствами.

ROC-кривая



ROC-кривая по общему баллу методики СОРОП

На следующем этапе ROC-анализа было посчитано количество ложных решений ($n=35$). Установлено, что 29 из 35 (82,9%) отнесены к категории ошибочно отрицательно классифицированных случаев – эти больные совершили ООД, но по методике СОРОП на период его совершения не определился высокий риск опасного поведения (средний балл по СОРОП = -6,41). Оставшиеся 6 из 35 случаев (17,1%) отнесены к ошибочно положительно классифицированным случаям, при которых по методике СОРОП у пациента определился высокий риск опасного поведения (средний балл по СОРОП = +25,83), а он за период катamnестического наблюдения (15 мес.) не совершил опасных действий. При этом общая доля ложных решений составила 6,9% от общего количества обследованных ($n=506$), что является довольно низким показателем.

Чтобы проанализировать ложные классификации оценки риска совершения ООД, в выборке ошибочно положительно и отрицательно классифицированных случаев по пунктам методики была посчитана частота встречаемости каждого признака, вносящего вклад в определение потенциальной общественной опасности. Установлено, что у пациентов, совер-

Таблица 3

Значения AUC для всей методики СОРОП и отдельно для каждого блока параметров оценки

Общий балл по СОРОП		Клинический блок		Анамнестический блок		Социальный блок	
AUC	s.e.	AUC	s.e.	AUC	s.e.	AUC	s.e.
,961*	,011	,966*	,017	,870*	,013	,768*	,018

Примечания: AUC – площадь под кривой, s.e. – стандартная ошибка, * – $p<0,001$.

шивших ООД и не попавших по СОРОП в группу риска (n=29), значительную распространенность имели психотические состояния («продуктивная психотическая симптоматика» – 52%), определявшие патологическую мотивацию поведения и совершение опасных действий; отсутствовала приверженность лечению (69%). При этом большинство из этой группы больных имели помощь и поддержку родных, близких (86%), стабильную трудовую занятость на протяжении всей жизни (52%), связанную с выполнением квалифицированного труда (62%).

У пациентов с правомерным поведением по результатам катамнеза, у которых по методике СОРОП определился высокий риск опасного поведения, распространенными оказались следующие признаки: «выраженные эмоциональные нарушения при недостаточности волевого контроля и аффективной переключаемости» (83%); «продуктивная психотическая симптоматика» (67%); «антисоциальная структура личности в преморбиде» (67%), «расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте» (67%), «враждебные, конфликтные, эмоционально холодные, безразличные взаимоотношения с обоими родителями в детстве» (67%).

В данной связи следует подчеркнуть, что ни одна из существующих на сегодняшний день в мировой психиатрической практике оценочных методик не гарантирует 100% точность прогноза риска, это практически недостижимо. Формализованные инструменты не могут учесть всю полноту факторов риска и их возможные сочетания в генезе опасного поведения конкретного больного. Решение этого вопроса зачастую находится в плоскости ситуационного анализа. Сказанное определяет неоспоримый приоритет специалиста в области психиатрии, занимающегося курацией пациента, при вынесении окончательного решения относительно его потенциальной общественной опасности. Все многообразие клинических проявлений психических расстройств, личностных особенностей и ситуационных факторов, значимых в формировании опасного поведения, нуждается в

комплексном анализе и не может ограничиваться только изолированным применением формализованного инструмента. В процессе оценки, к примеру, необходимо учитывать характер течения заболевания, фактор терапевтической динамики, насыщенность и стойкость бредовых переживаний, их направленность на определенных лиц. Отдельного внимания заслуживают такие внутренние протективные факторы, как психологические характеристики лица с психическим расстройством (интеллект, эмпатия, копинг, самоконтроль, жизненные цели и проч.). Их анализ позволяет дать более сбалансированную оценку в индивидуальных случаях, помогает объяснить, почему некоторые лица с психическими расстройствами, попавшие в группу повышенного риска, на самом деле не совершают опасных действий.

Безусловно, методику СОРОП целесообразно применять как дополнение к клинической оценке состояния пациента и клинико-динамическому наблюдению для скрининга потенциальной общественной опасности, определяя категорию пациентов группы риска по совершению ООД, требующих особого внимания специалистов, как в плане прогнозирования, так и профилактики их опасного поведения.

Надо отметить, что практически все существующие формализованные инструменты оценки риска насильственного поведения создавались и отрабатывались на различных группах мужчин, страдающих психическими расстройствами. При этом ряд исследователей показали, что существуют гендерные различия в характеристиках опасного поведения [12]. Таким образом, учет гендерных особенностей при оценке риска потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами является важным направлением современных исследований в этой области.

Методика СОРОП формировалась на основе результатов обследования как психически больных мужчин, так и женщин. С целью определения гендерной специфики при апробации СОРОП в настоящем исследовании было проанализировано распределение

Таблица 4

Гендерные различия по параметрам оценки методики СОРОП (N=506)

Параметры оценки	Мужчины (N=424)		Женщины (N=82)		U
	M	Sd	M	Sd	
Выраженные нарушения поведения	6,95	7,78	1,43	18,29	11738
Выраженные эмоциональные нарушения при недостаточности волевого контроля и аффективной переключаемости	4,48	5,46	2,73	25,99	14841
Противоправные действия, привлечение к уголовной ответственности в прошлом	3,76	7,47	1,39	56,87	14612
Зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ	1,34	5,50	-1,18	74,83	13390
Приверженность лечению	1,49	3,35	0,04	94,26	14612,5
Антисоциальная структура личности в преморбиде	2,23	4,44	-0,69	103,95	11698,5
Расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте	1,18	3,99	-0,69	113,88	14631
Возраст 20–39 лет	3,75	2,91	2,12	142,89	-4,646*

Примечания: M – среднее, Sd – среднеквадратичное отклонение, U– критерий Манна-Уитни, * t – критерий Стьюдента, p<0,01.

больных обоих полов по категориям риска опасного поведения. Доля мужчин и женщин с высоким риском опасного поведения составила 68,16% и 40,24% соответственно; повышенным риском – 7,08% и 8,54%; средним риском – 7,31% и 6,1%; пониженным риском – 7,31% и 12,2%; низким – 10,14% и 32,93%. Средний балл по СОРОП в мужской выборке был равен 35,44, в женской – 10,99.

Статистически значимые гендерные различия по параметрам оценки методики СОРОП представлены в табл. 4.

Анализ статистически значимых средних величин показал, что у обследованных мужчин клинические предпосылки к формированию опасного поведения, такие как выраженные нарушения поведения и эмоциональной сферы, наличие зависимости или злоупотребление психоактивными веществами, отсутствие приверженности лечению были значимо более распространены, по сравнению с женщинами. У мужчин чаще, чем у женщин в детском и подростковом возрастах имело место стойкое диссоциальное, агрессивное или вызывающее поведение; имелись сведения о наличии до дебюта психического расстройства эмоционально неустойчивой, возбудимой, диссоциальной личностных структур. Мужчины в прошлом чаще привлекались к уголовной ответственности, находились в местах лишения свободы или на принудительном лечении; совершали ООД в более молодом возрасте.

При этом по результатам проведенного исследования СОРОП показала хорошие прогностические качества при определении риска общественно опасного поведения, как у мужчин, так и у женщин.

Заключение

В настоящей статье представлены результаты апробации и внедрения методики СОРОП. Продемонстрированы допустимый уровень надежности, хорошая содержательная и прогностическая валидность, высокая предсказательная способность СОРОП в оценке потенциальности общественной опасности лиц с психическими расстройствами. Математическим путем с применением ROC-анализа доказано, что методика обладает высокими прогностическими способностями определения риска опасного поведения.

На основании результатов проведенного психометрического анализа СОРОП может рекомендоваться к применению психиатрам для оценки риска совершения опасных действий у психически больных, в отношении которых решается вопрос назначения, пролонгации либо отмены принудительных мер медицинского характера, а также при установлении и отмене активного диспансерного наблюдения. Методика дополняет клинический прогноз, клинкодинамическое наблюдение и патопсихологическую диагностику. Применение формализованного инструмента с информативными статистически значимыми параметрами оценки позволит повысить объективность и доказательность принимаемых решений медицинскими специалистами и судами.

Наиболее полно с методикой СОРОП можно ознакомиться при прохождении образовательных циклов повышения квалификации «Профилактика опасных действий психически больных в психиатрической службе и исполнение принудительных мер медицинского характера» в НМИЦПН имени В.П.Сербского Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булыгина В.Г., Казаковцев Б.А., Макушкина О.А., Кабанова Т.Н., Макурина А.П. и соавт. Субъективные оценки и реабилитационный потенциал как факторы снижения риска насилия // Методические рекомендации. М., 2014. 27 с.
2. Котов В.П., Мальцева М.М. Диагностика потенциальной общественной опасности. Функциональный диагноз в судебной психиатрии. М., 2001. С. 148–166.
3. Макушкина О.А., Казаковцев Б.А. Мониторинг эффективности профилактики общественно опасных действий психически больных на этапе принудительного лечения // Судебная психиатрия. Актуальные проблемы / Под ред. Проф. В.В.Вандыша. М., 2012. С. 139–152.
4. Макушкина О.А., Анисимова Т.Г., Макушкин Е.В. Проблема оценки риска опасности лиц, страдающих психическими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. № 11. С. 65–69.
5. Макушкина О.А., Симбирцев А.А. Характеристики и предикторы повторного опасного поведения больных с тяжелыми психическими расстройствами // Психическое здоровье. 2014. № 11. С. 26–32.
6. Макушкина О.А., Муганцева Л.А. Структурированная оценка риска опасного поведения у лиц, страдающих психическими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2016. № 6. С. 60–64.
7. Макушкина О.А., Муганцева Л.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц, страдающих психическими расстройствами // Психическое здоровье. 2016. № 10. С. 18–26.
8. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. М., 1995. 256 с.
9. Полубинская С.В., Макушкина О.А. Организационные и правовые проблемы исполнения принудительного наблюдения и лечения у врача-психиатра в амбулаторных условиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. № 3. С. 90–95.
10. Яхимович Л.А., Макушкина О.А. Проблемы прогнозирования риска опасного поведения больных шизофренией (информационно-статистический подход) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015. № 4. С. 51–58.
11. Bloom H. et al. The Canadian contribution to violence risk assessment: history and implications for current psychiatric practice // Can. J. Psychiatry. 2005. Vol. 50. P. 3–11.
12. de Vogel V., Stam J., Boumen Y.H.A., Ter Horst P., Lancel M. Violent Women: A Multicenter Study into Gender Differences in Forensic Psychiatric Patients // J. Forensic Psychiatry Psychology. 2015. Vol. 27. N 2. P. 145–168.
13. Douglas K.S. et al. HCR-20 violence risk assessment scheme: Overview and annotated bibliography, 2005.
14. Gray N.S., Taylor J., Snowden R.J. Predicting violent reconvictions using the HCR-20 // Br. J. Psychiatr. 2008. Vol. 192. N 5.
15. Loewenthal K.M. An introduction to psychological tests and scales // Psychology Press. 2001.
16. Monahan J. A Jurisprudence of Risk Assessment: Forecasting Harm among Prisoners, Predators, and Patients // Virginia Law Review. 2006. Vol. 92. N 3. P. 392–435.
17. Monahan J., Skeem J.L. Current Directions in Violence Risk Assessment // Curr. Direct. Psychol. Sci. 2011. Vol. 20. N 1. P. 38–42.
18. Singh J.P. Predictive Validity Performance Indicators in Violence Risk Assessment: A Methodological Primer // Behav. Sci. Law. 2013. Vol. 31. P. 8–22.
19. Singh J.P., Desmarais S.L., Van Dorn R.A. Measurement of Predictive Validity in Violence Risk Assessment Studies: A Second-Order Systematic Review // Behav. Sci. Law. 2013. Vol. 31. P. 55–73.
20. Singh J.P., Desmarais S.L., Hurdacas C. et al. International Perspectives of the Practical Application of Violence Risk Assessment: A Global Survey of 44 Countries // Int. J. Forensic Mental Health. 2014. Vol. 13. P. 193–206.

АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДИКИ СТРУКТУРИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ОПАСНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.А. Макушкина, А.С. Березкин, М.Ю. Дурнева, С.М. Авдонина

Приведены результаты апробации оригинальной методики структурированной оценки риска опасного поведения у лиц с психическими расстройствами (СОРОП). С применением СОРОП обследовано 506 больных обоих полов (424 муж. и 82 жен.), средний возраст $41,54 \pm 12,17$. Продемонстрированы надежность (α -Кронбаха 0,8) и валидность (коэффициенты конкордации Кендала до 0,85) методики. С помощью ROC-анализа доказана высокая предсказательная способность СОРОП (AUC превышает 0,75). Показатели чувствительности и специфичности составили 93,8% и 77% соот-

ветственно. Описаны гендерные различия в оценке риска опасного поведения. Результаты исследования дают возможность рекомендовать методику СОРОП для оценки риска опасного поведения у лиц с психическими расстройствами. Применение формализованного инструмента оценки риска позволит повысить ее объективность и доказательность.

Ключевые слова: методика структурированной оценки риска опасного поведения, общественно опасное действие, психические расстройства, психометрический анализ.

TESTING AND THE USE OF STRUCTURED RISK ASSESSMENT OF DANGEROUS BEHAVIOURS IN MENTALLY DISORDERED PERSONS

O.A. Makushkina, A.S. Berezkin, M.Yu. Dourneva, S.M. Avdonina

The authors report the results of testing an original instrument for structured risk assessment of dangerous behaviours in mentally disordered persons (rus. СОРОП). This instrument has been used for investigation of 506 patients (424 male and 82 female), average age $41,54 \pm 12,17$ years. Results show reliability (Cronbach's alpha 0,8) and validity (Kendall concordance correlation reaching 0,85) of this instrument. ROC-analysis shows high predictive value (AUC higher than 0,75). Parameters of sensitivity and specificity were respectively 93,8%

and 77%. The authors describe gender differences in risk assessment of dangerous behaviours. Findings of this research allow to recommend the instrument СОРОП for practical use for the purpose of risk assessment of dangerous behaviours in mentally disordered persons. A formalized instrument is expected to make risk evaluation more objective and evidence-based.

Key words: instrument for structured risk assessment of dangerous behaviours, socially dangerous act, mental disorders, psychometric analysis.

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

Березкин Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая больница №5» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: asberezkin@yandex.ru

Дурнева Марина Юрьевна – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник Отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: mkelina84@mail.ru

Авдонина Серафима Михайловна – лаборант-исследователь Отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: serafimaavdonina@mail.ru

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО МЕДИКО-РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ «КЛИНИКА ПАМЯТИ»

Г.П. Костюк, М.В. Курмышев, В.Б. Савилов, Д.Н. Ефремова, М.В. Пак,
Л.А.Бурьгина²

*Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ
Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ²*

Увеличение продолжительности жизни, изменения в демографической структуре населения большинства стран, отражающие рост доли пожилых людей в обществе, диктует необходимость привлечения дополнительных ресурсов оказания помощи данному контингенту. Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351 утверждена Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, нацеленная на стабилизацию и рост численности населения и ориентированная на увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 75 лет. Возрастная классификация ВОЗ на сегодняшний день такова, что лиц в возрасте от 60 до 74 лет относят к лицам пожилого возраста, лиц 75–89 лет – к старческому возрасту, а лиц старше 90 лет – к долгожителям [цит. по 11].

Качество жизни стареющего человека в значительной степени зависит, в первую очередь, от степени сохранности его психических функций [10, 12]. Возможность восстановления когнитивных функций (при разных типах нарушений познавательной сферы и при разной степени их выраженности) в ходе реабилитационного процесса приобретает особую актуальность.

Проблема когнитивной недостаточности, нарастающей тяжести когнитивного дефицита, развивающейся на фоне старения – одна из центральных в современной медицине. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) используется термин «легкое когнитивное расстройство» (F06.7). В отечественной литературе англоязычный термин «mild cognitive impairment» имеет несколько вариантов перевода: «мягкое когнитивное снижение», «легкое когнитивное расстройство», «мягкое когнитивное расстройство» [2–4].

Много работ в этой области посвящено ранней диагностике снижения познавательной деятель-

ности и синдрому мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment – MCI) [1]. Современная исследовательская концепция MCI появилась из-за необходимости идентифицировать некую промежуточную категорию пациентов, находящуюся между нормальным старением и деменцией.

Принята дефиниция и разработаны операциональные критерии, которыми руководствуются при диагностике синдрома MCI; его структура такова, что проявления легкой дефицитарности выявляются более чем в одной из когнитивных сфер [1, 4, 9, 22]. Дефиницией синдрома мягкого когнитивного снижения, согласно определению клинического руководства по когнитивным нарушениям, является синдром, характеризующийся «...легкими признаками ухудшения памяти (MCI) и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных по наличию синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией (в т.ч. медикаментозной), депрессией или умственной отсталостью» [1–3].

Когнитивные нарушения в пожилом возрасте нельзя оценивать в отрыве от нарушений в эмоциональной сфере, поскольку они тесно взаимосвязаны общими патогенетическими факторами и оказывают взаимное влияние друг на друга [12]. Когнитивные функции пожилого человека также связаны с его уровнем образования (широкий диапазон различий в выполнении когнитивных тестов вследствие различий в образовании и интеллектуальном развитии) [4, 8].

Ряд исследований посвящен особенностям и закономерностям протекания синдрома MCI при различных распространенных формах деменции, например, при сосудистой деменции, при болезни

Альцгеймера (БА), при сенильной деменции альцгеймеровского типа [2, 6, 23].

Исследователи отмечают [1–4, 21], что в настоящее время отсутствуют надежные специфические тесты для отграничения прогрессирующего когнитивного снижения, обусловленного развивающейся деменцией, от нормального когнитивного старения. Однозначных критериев определения нормального старения в литературе не представлено. На текущий момент остается неясным, где проходит линия, разделяющая легкое когнитивное снижение, соответствующее нормальному старению, и прогностически неблагоприятное когнитивное снижение.

Доля пациентов с мягким когнитивным снижением весьма существенна в общем контингенте поликлинических и стационарных служб общемедицинского профиля, поэтому в силу их особенностей, перечисленных выше, стоит задача реабилитационной работы с симптомами когнитивного снижения, которые существенно ухудшают уровень качества жизни пожилых людей. Эта задача ставится в один ряд с традиционными задачами диагностики и терапии [11, 18, 24].

Современные реабилитационные технологии, разрабатываемые для восстановления когнитивных функций при мягком когнитивном снижении, опираются на фундаментальные исследования пластичности мозга.

Проводимые в настоящее время исследования, касающиеся восстановления когнитивных функций у пожилых людей, неоднозначны: исследователи и практики не пришли к единой точке зрения на предмет существа, целей и задач процесса восстановления; остаются неразработанными и многие методические аспекты и критерии нормального старения. Все вышесказанное еще раз подтверждает актуальность данного исследования.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей динамики когнитивной сферы в ходе реабилитационного процесса и выявление наличия взаимосвязи мнестических процессов с некоторыми когнитивными функциями, такими как ориентация во времени и пространстве, внимание, речь и праксис у лиц пожилого и старческого возраста с симптомами мягкого когнитивного снижения в условиях специализированного медико-реабилитационного отделения.

Материал и методы

Работа проводилась на базе специализированного медико-реабилитационного отделения. Отделение создано при ГБУЗ ПКБ №1 им. Н.А.Алексеева ДЗМ на базе ПНД №15 и рассчитано на 50 пациентов пожилого возраста с наличием признаков ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением.

Реабилитационный курс проходят пациенты с нарушениями, которые характеризуются снижением памяти, трудностью обучения, сниженной способ-

ностью концентрироваться на выполнении какой-либо задачи на длительное время. Часто у пациентов, принятых на курс реабилитации, имеет место выраженное ощущение психической усталости при попытке решить умственную задачу; обучение новому представляется субъективно трудным, даже когда объективно оно успешно.

Продолжительность курса реабилитации занимает 6 недель, в соответствии с комплексной программой восстановления когнитивных функций. Структуру комплексной программы восстановления когнитивных функций составляют специально адаптированные и взаимосвязанные между собой нейропсихологические, психологические и психотерапевтические тренинги.

Критерии включения в программу: наличие у пациентов снижения когнитивных функций, диагностированного на основании клинко-анамнестических и экспериментально-психологических исследований; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Уточнение установленного пациенту диагноза и проведение клинко-психологической экспертизы в задачи медико-реабилитационного процесса не входили.

Критерии исключения из программы: выраженные депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства (выше 10 баллов по шкале HADS, требующие специализированной терапии), синдром нарушения функций тазовых органов, наличие в анамнезе острого и/или хронического психоза, а также соматическое заболевание в фазе обострения.

Все пациенты, включенные в курс реабилитации, прошли медицинский осмотр и получали медикаментозное лечение. Перед началом курса и по его окончании пациенты, на добровольной основе, принимали участие в психологическом исследовании.

В соответствии с целью и задачами исследования были выбраны результаты 115 пациентов с выявленным мягким когнитивным снижением (по МКБ-10 F06.7, F06.78).

Исследование когнитивной сферы пациентов проводилось до (срез 1) и после (срез 2) комплексной программы восстановления когнитивных функций. Пациенты были разбиты на следующие группы: группу I составили лица пожилого возраста (60–74 лет), группу II составили лица старческого возраста (75–89 лет).

Для проведения анализа динамики когнитивных функций как результата реабилитационного процесса у участников был определен подтип когнитивного расстройства по ишемической шкале Хачински (MHIS) [16]. Для объективизации состояния когнитивных функций пациентов служило комплексное клинко-психологическое исследование. Оценка когнитивного статуса осуществлялась с помощью диагностических тестов, который изучался в динамике. Для этих целей использовались шкалы, представляющие собой набор тестовых заданий (табл. 1).

Набор тестовых заданий

Домен	Тест
Определение подтипа деменции	MHIS (Modified Hachinski Ischemic Score) [17]. «Модифицированная ишемическая шкала Хачинского». Показатель: 0–3=атрофические процессы (болезнь Альцгеймера); 4–6=процессы нормального старения; 7–18=сосудистая деменция.
Исследование когнитивной сферы	MMSE (Mini Mental State Examination) [14]. Мини-исследование психического статуса. Показатель: 25–27=преддементные нарушения; 23–25=мягкое когнитивное снижение (MCI); 20–23=деменция легкой степени выраженности. ANDI (Analytical Diagnostic) Количественный и качественный анализ когнитивного дефекта. CDT (Clock Drawing test) [20]. Тест рисования часов.

Шкала MMSE использовалась для оценки когнитивного функционирования как наиболее распространенный инструмент повседневной практики для оценки пациентов с когнитивными нарушениями [14]. Тест ANDI привлекался в дополнение к тесту MMSE и позволял провести количественный и качественный анализ когнитивного дефекта. Тест рисования часов (CDT) обнаруживал трудности в распознавании расположения стрелок в соответствии с заданным временем или в правильном расположении цифр на циферблате, и таким образом изучалось, насколько сохранены оптико-пространственные функции больных [7].

Шкала MHIS помогает дифференцировать когнитивные расстройства сосудистой этиологии от атрофических когнитивных расстройств, приняв во внимание, что ее ценность для диагностики безинсультных форм сосудистых нарушений, а также «смешанных» когнитивных расстройств остается низкой [21]. Ишемическая шкала Хачински включает 13 критериев [17]. Оценка в диапазоне 0–3 баллов ассоциируется с атрофическими процессами головного мозга; оценка свыше 7 баллов предполагает сосудистую причину когнитивного расстройства. Результаты в интервале от 4 до 6 баллов условно соответствуют динамике «нормального старения».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA. Категориальные порядковые данные в таблицах представлены средними значениями со стандартным отклонением $M \pm SD$ и медианами с квартильным размахом Me (1 квартиль; 3 квартиль). Сравнения категориальных порядковых данных проводились с использованием непараметрических ранговых критериев: Вилкоксона – для внутригрупповых сравнений, Манна-Уитни – для межгрупповых. Для оценки клинической значимости выявленных различий (силы эффекта) рассчитывали стандартизованную разницу между двумя средними – стандартизованный эффект ($Es = M2 - M1 / (SD1 + SD2) / 2$).

Группы – пожилого возраста (группа I) и старческого возраста (группа II) были сопоставимы по этиологии когнитивных нарушений в соответствии с критериями шкалы Хачински (MHIS). Данные представлены в табл. 2.

В обеих группах пациенты с симптомами атрофических процессов (0–3 балла по шкале MHIS) составили

минимальное количество – 5,2% и соответственно по группам в группе I – 1,6%, а в группе II – 9,6%.

Пациенты с результатами MHIS 4–6 баллов соответствовали условно критериям «нормального старения» с неустановленной сосудистой этиологией и составили в целом по выборке 6,1% и соответственно в группе I – 6,3% и в группе II – 5,8%.

Подтип сосудистых когнитивных расстройств, со всеми признаками мягкого когнитивного снижения (7–18 баллов по шкале MHIS) составил в целом по выборке – 88,7%, и соответственно в группе I – 92,1% и группе II – 84,6%.

Полученные данные, представленные ниже, подтвердили положение, что апробированная комплексная реабилитационная программа (Клиника памяти) для пожилых людей, с мягким когнитивным снижением, показала положительную динамику состояния когнитивных функций.

Результаты

Результаты оценки по методикам MMSE и ANDI исходного уровня состояния когнитивных функций пациентов обеих групп (срез 1) и его динамики по окончании реабилитационной программы (срез 2) представлены в табл. 3.

Таблица 2

**Распределение по подтипам деменции
(модифицированная ишемическая шкала Хачински MHIS на начало реабилитационного процесса)**

	n	MHIS модифицированная ишемическая шкала Хачински		
		Уровень 0–3	Уровень 4–6	Уровень 7–18
Группа I (60–74 лет)	63	1 (1,6%)	4 (6,3%)	58 (92,1%)
Группа II (75–89 лет)	52	5 (9,6%)	3 (5,8%)	44 (84,6%)
Всего	115	6 (5,2%)	7 (6,1%)	102 (88,7%)

Показатели состояния когнитивных функций и их динамика по методикам MMSE и ANDI

	n	MMSE срез 1	MMSE срез 2	p критерий Вилкоксона	Es стандартизированный эффект
Группа 1 (60–74 лет)	63	25±3 Ме 26(24; 27)	26±2 Ме 27(25; 28)	<0,0001	0,46
Группа 2 (75–89 лет)	52	24±2 Ме 26(23; 26)	26±2 Ме 26(25; 27)	<0,0001	0,66
p критерий Манна-Уитни		0,002 ANDI срез 1	0,01 ANDI срез 2		
Группа 1 (60–74 лет)	63	73±12 Ме 76(70; 81)	80±8 Ме 82(76; 86)	<0,0001	0,78
Группа 2 (75–89 лет)	52	68±13 Ме 71(63; 77)	77±8 Ме 77(71; 84)	<0,0001	0,87
p критерий Манна-Уитни		0,003	0,01		

Как видно из табл. 3, повышение общего уровня интеллектуально-мнестической сферы по данным MMSE произошло в обеих группах; различия были выявлены на высоком уровне значимости ($p=0,0001$ для группы I и $p=0,0001$ для группы II; критерий Вилкоксона). Стандартизованная разница между двумя средними – стандартизированный эффект (Es) – соответствует среднему эффекту, то есть клинически значима.

Средний балл участников возрастной группы II на начало реабилитационной программы был ниже, чем в группе I (24 ± 2 ; Ме 26(23; 26) и 25 ± 3 ; Ме 26(24; 27); $p=0,02$ критерий Манна-Уитни).

В результате участия в реабилитационной программе был получен более выраженный положительный стандартизированный эффект (Es 0,66), хотя абсолютный итоговый результат все же остался ниже (Ме 26–25; 27), чем в группе I (Ме 27–25; 28; $p=0,01$ критерий Манна-Уитни).

Таким образом, предложенная программа реабилитации позволяет эффективно расширить структуру профилактических мероприятий для пациентов с когнитивными расстройствами. Феномен улучшения показателей на момент завершения курса реабилитации участниками можно объяснить, как опираясь на гипотетические положения

развивающейся современной теории нейропластичности, так и на точное следование принципам био-психо-социального подхода при организации реабилитационного процесса. При специально организованном процессе повышается нейропластичность, как ответ на внешнее (реабилитационное) воздействие, что предположительно и обеспечивает компенсаторную (восстановительную) функцию мозга [15]. Пребывание пациента в условиях специально организованного реабилитационного процесса обеспечивает появление адекватных нейрофизиологических ответов [19].

Повышение показателей состояния когнитивных функций подтверждают фундаментальные положения о высших психических функциях, о том, что недостаточность когнитивных функций (памяти, речи, счета, пространственно-временной ориентации, снижение способности к абстрактному мышлению, признаки замедления мышления) компенсируется пластичностью, взаимосвязью компонентов и переносом функций [6, 10, 12].

Динамика показателей состояния когнитивных функций по методикам MMSE и ANDI, стратифицированных по подтипам когнитивных нарушений по MHIS представлена в табл. 4.

Таблица 4

Динамика когнитивных нарушений при различных подтипах деменции по шкале MHIS

MHIS	n	MMSE Срез 1	MMSE Срез 2	p критерий Вилкоксона	ANDI Срез 1	ANDI Срез 2	p критерий Вилкоксона
0-3	6	26±3 Ме 27(26; 27)	27±3 Ме 27(27; 28)	0,11	70±9 Ме 71(71; 75)	76±9 Ме 77(75; 82)	0,028
4-6	7	25±2 Ме 25(24; 27)	26±2 Ме 25(24; 28)	0,11	76±10 Ме 79(65; 84)	80±8 Ме 83(71; 86)	0,028
7-18	102	25±3 Ме 25(24; 27)	26±2 Ме 26(25; 27)	<0,0001	71±13 Ме 75 (65; 79)	79±8 Ме 80(75; 85)	<0,0001

Динамика состояния отдельных когнитивных функций (n=36)

Отдельные параметры MMSE	Срез 1	Срез 2	p критерий Вилкоксона	Es
Ориентация во времени	4,3±0,8; Ме 5,0(4,0; 5,0)	4,5±0,6; Ме 5,0(4,0; 5,0)	0,13	-
Ориентация в пространстве	4,7±0,5; Ме 5,0(4,5; 5,0)	4,8±0,5; Ме 5,0(5,0; 5,0)	0,11	-
Восприятие	2,7±0,6; Ме 3,0(2,0; 3,0)	2,8±0,4; Ме 3,0(3,0; 3,0)	0,35	-
Память	1,8±0,5; Ме 2,0(1,0; 2,0)	2,3±0,5; Ме 2,0(2,0; 3,0)	0,001	1,05
Внимание	2,9±1,8; Ме 3,0(1,0; 5,0)	3,3±1,3; Ме 3,0(2,0; 5,0)	0,009	0,31
Тест «ручка-карандаш»	0,2±0,4; Ме 0(0; 0)	1,1±0,4; Ме 1,0(1,0; 1,0)	0,000003	2,37
«квазипространственный»	2,1±1,1; Ме 3,0(1,0; 3,0)	2,4±0,6; Ме 3,0(2,0; 3,0)	0,14	-
Эфферентный праксис	2,9±0,2; Ме 3,0(3,0; 3,0)	3,5±0,9; Ме 3,0(3,0; 4,0)	0,006	0,95
Афферентный праксис	1,6±0,8; Ме 2(1,0; 2,0)	2,2±0,5; Ме 2,0(2,0; 2,0)	0,001	0,81
Общий балл	24±3; Ме 25(23; 26)	26±2; Ме 26(26; 28)	0,000001	1,11

Как видно из табл. 4, изменения в сторону улучшения когнитивных функций по методикам MMSE и ANDI на высоком уровне значимости ($p < 0,0001$ критерий Вилкоксона) произошли в группе MHIS 7–18. В группах MHIS 0–3 и MHIS 4–6 – малочисленных и значительно менее репрезентативных – изменения были выявлены по методикам MMSE ANDI соответственно ($p = 0,11$ и $p = 0,028$ критерий Вилкоксона).

В табл. 5 представлены данные некоторых параметров, входящих в методику MMSE, за счет которых произошли изменения уровня когнитивных функций. На основании полученных данных, были выявлены мишени при разработке нейропсихологических тренингов комплексной реабилитационной программы.

Анализ данных, представленных в табл. 5, показал, что совокупная оценка отдельных параметров по методике MMSE (общий балл) увеличился – общий стандартизированный эффект (Es 1,11). В функциях оценки памяти отмечены улучшения более чем на 100% (Es 1,05). Сила эффекта полученных позитивных изменений относительно внимания ниже – установлено повышение до 31% от исходной – (Es 0,31). Наиболее значимые изменения были зафиксированы относительно активности функции гнозиса – номинация «ручка, часы»: сила эффекта превысила 200% (Es 2,37). Сила положительного эффекта относительно афферентного праксиса составила 81%, а сила эфферентного праксиса – 95%.

Сущность стратегии построения программы реабилитации когнитивных функций (Клиника памяти) для людей пожилого возраста – в выборе средств и технологий, которые усиливают эндогенные восстановительные процессы, «обеспечивают активизацию компенсаторной (восстановительной) функции мозга и его нейропластичность на уровне интегративной деятельности мозга» (адаптация, доминанта, обучение и др.) [15].

Нейропсихологическая и психологическая составляющая реабилитационной программы направлена на стимуляцию активности зрительного и слухового гнозиса, на восстановление различных компонентов праксиса, оптико-пространственной деятельности, речи, письма, счета, памяти и ряда мыслительных операций.

Кроме того, реабилитационная программа дополнена психотерапевтической составляющей. Эта часть нацелена, прежде всего, на снижение общего уровня деструктивных переживаний и разочарований. Обязательным компонентом психотерапии является цикл «Психообразование». Особое внимание уделяется формированию правильного представления о роли пожилого человека в семье и обществе.

Итогом специально организованного реабилитационного процесса является способность пациентов с мягким когнитивным снижением критично оценивать собственные потребности и возможности, что повышает их адаптивность в социуме и качество жизни в целом.

В данной статье намеренно широко не излагается вопрос структуры данной программы реабилитации, так как это требует отдельного подробного освещения, что мы и планируем сделать в следующей публикации.

Полученные данные дополняют существующие представления о взаимосвязи процессов памяти с другими когнитивными функциями у людей пожилого возраста. Результаты исследования выявили мишени, которые важно учитывать при разработке оптимального сочетания различных составляющих комплексной реабилитационной программы для людей пожилого и старческого возраста с мягким когнитивным снижением.

Заключение

Полученные данные дополняют существующие представления о взаимосвязи процессов памяти с

другими когнитивными функциями у людей пожилого возраста. Результаты исследования выявили мишени, которые важно учитывать при разработке оптимального сочетания различных составляющих комплексной реабилитационной программы для людей пожилого и старческого возраста с мягким когнитивным снижением.

Старение не должно рассматриваться как угасание всех способностей и возможностей, процесс психического развития продолжается в любом возрасте. Адекватное и своевременное выявление интеллек-

туально-мнестических расстройств и их коррекция позволяет более эффективно решать вопросы профилактики когнитивных нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением.

Осуществление реабилитационных мероприятий в отношении людей пожилого возраста, их пребывание в условиях напряженного влияния специально организованного реабилитационного процесса активизирует адекватные нейрофизиологические ответы, что способствует снижению риска развития тяжелых когнитивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Концепция мягкого когнитивного снижения // Болезнь Альцгеймера и старение. М.: Пульс. 2007. С. 9–20.
2. Гаврилова С.И. Деменция // Руководство по гериатрической психиатрии / Под ред. С.И.Гавриловой. М.: Пульс, 2014. С. 23–145.
3. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование) // Вестник РАМН. 2002. Т. 9. С. 15–20.
4. Галютдинов Г.С., Лонкин М.А. Гендерные различия в качестве жизни и когнитивных нарушениях, а также депрессия у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Евразийский союз ученых. 2016. № 1–4. С. 46–49.
5. Ефремова Д.Н. Психологическая реабилитация людей пожилого возраста // Евразийский союз ученых. 2016. № 1–4. С. 130–133.
6. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008. Т. 108. № 6. С. 91–97.
7. Мелёхин А.И. Использование теста рисования часов в скрининг-обследовании когнитивного дефицита // Национальные приоритеты России. 2014. № 2.
8. Петрухин А.С. и соавт. Использование тестовой оценки в качестве показателя эффективности терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, в клинической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. Т. 114. № 12. С. 48–53.
9. Федорова Я.Б. Синдром мягкого когнитивного снижения в позднем возрасте: психопатологическая структура и параклинические (психометрические, нейронотраскопические и молекулярно-генетические) характеристики // Психиатрия. 2007.
10. Штернберг Э.Я. Геронтологическая психиатрия. М.: Медицина, 1977. 205 с.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. Т. 106. № 2. С. 58–62.
12. Baltes P.B. et al. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation // Successful Aging: Perspectives From the Behavioral Sciences. 1990. Vol. 1. N 1. P. 1–34.
13. Buschkuhl M., Jaeggi S., Hutchinson S., Perrig-Chiello P., Daepf C., Muller M., Breil F., Hoppeler H., Perrig W.J. Impact of working memory training on memory performance in old-old adults // Psychol. Aging. 2008. N 23. P. 743–753.
14. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12. N 3. C. 189–198.
15. Glasper E.R., Schoenfeld T.J., Gould E. Adult neurogenesis: optimizing hippocampal function to suit the environment // Behav. Brain Res. 2012. Vol. 2. P. 380–383.
16. Guzman R. Cellular stroke therapy: from cell replacement to trophic support // Exp. Rev. Cardiovascular Therapy. 2009. Vol. 10. P. 1187–1190.
17. Hachinski V.C., Iliff L.D., Phil M., Zilhka E., Du Boulay G.H., McAlister V.L., Marshall J., Russell R.W.R., Symon L. Cerebral blood flow in dementia // Arch. Neurol. 1975. Vol. 32. P. 632–637.
18. Heyn P., Abreu B.C., Ottenbacher K.J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis // Arch. Physical Med. Rehab. 2004. Vol. 85. N 10. C.1694–1704.
19. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 1349–1359.
20. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
21. Moroney J.T. et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias // Neurology. 1997. Vol. 49. N 4. C. 1096–1105.
22. Petersen R.C. et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2001. Vol. 56. N 9. C. 1133–1142.
23. Rockwood K., Graham J., Fay S. Goal setting and attainment in patients with Alzheimer’s disease treated with donepezil // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. Vol. 73. P. 500–507.
24. Talassi E. et al. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study // Arch. Gerontol. Geriatrics. 2007. Vol. 44. C. 391–399.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО МЕДИКО-РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ «КЛИНИКА ПАМЯТИ»

Г.П. Костюк, М.В. Курмышев, В.Б. Савилов, Д.Н. Ефремова, М.В. Пак, Л.А.Бурыгина

Проведена апробация комплексной программы восстановления когнитивных функций при мягком когнитивном снижении у лиц пожилого возраста. Проанализированы особенности динамики когнитивной сферы в ходе реабилитационного процесса. Результаты анализа свидетельствуют о подвижности когнитивных процессов при атрофических и сосудистых нарушениях в пожилом возрасте. Данные

клинико-психологического исследования достоверно свидетельствуют об эффективности комплексной программы восстановления когнитивных функций при мягком когнитивном снижении у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: деменция, когнитивные нарушения, нейрогенез, синдром мягкого когнитивного снижения, реабилитация, пожилые.

RECOVERY OF COGNITIVE FUNCTION IN ELDERLY PERSONS IN A SPECIAL MEDICO-REHABILITATION UNIT 'THE MEMORY CLINIC'

G.P. Kostyuk, M.V. Kourmyshev, V.B. Savilov, D.N. Efremova, M.V. Pak, L.A. Burigina

The authors report about testing a comprehensive program for recovery of cognitive function in elderly persons with mild cognitive impairment. The article provides an analysis of cognitive changes in the course of rehabilitation. Results suggest plasticity of cognitive processes in atrophic and vascular disorders in old age. The data of clinico-psychological

investigation prove the efficacy of this comprehensive program for recovery of cognitive function in elderly persons with mild cognitive impairment.

Key words: dementia, cognitive impairment, neurogenesis, mild cognitive impairment, rehabilitation, the elderly

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы, главный внештатный психиатр ДЗМ; e-mail: kgr@yandex.ru

Курмышев Марат Витальевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по филиалу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы, Психоневрологический диспансер №15; e-mail: 5086773@mail.ru

Савилов Виктор Борисович – заведующий медико-реабилитационным отделением «Клиника памяти» филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы, Психоневрологический диспансер № 15; e-mail: info@memoryclinic.ru

Ефремова Диляра Набиулловна – кандидат психологических наук, клинический психолог медико-реабилитационного отделения «Клиника памяти» филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы, Психоневрологический диспансер №15; e-mail: dileff@mail.ru

Пак Марина Витальевна – заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: marinapak57@gmail.com

Бурюгина Лариса Андреевна – главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: lar.burygina@yandex.ru

СЕЗОННОСТЬ СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ АЛКОГОЛЕМ, АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ И ПОТРЕБЛЕНИЯ (ПРОДАЖИ) АЛКОГОЛЯ В МОСКВЕ В 2000–2015 ГГ.

А.В. Немцов ¹, К.В. Шелыгин ², Д.В. Савельев ³

¹Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А. Гиляровского» Департамента Здравоохранения города Москвы

Ранее было описано новое явление – противо-
фазная в течение года динамика смертельных отрав-
лений алкоголем (ОА) и алкогольных психозов (АП)
[6]: в весенне-летний период частота возникновения
АП увеличивается, тогда как частота ОА снижается
[8]. Это описание строилось главным образом на
основе средних значений в течение длительного
периода. Ныне все возрастающие требования к дока-
зательности результатов заставляют вернуться к
этой теме с использованием более совершенных и
адекватных задаче методов анализа.

Противофазность АП и ОА была отмечена сначала
в Москве [6], а позже в других городах: Екатеринбург,
Челябинск, Чита [7, 9, 10] и в Крыму [3].

Такое соотношение АП и ОА кажется странным,
так как оба явления формируются на основе одного
фактора – злоупотребления алкоголем, и наблюда-
ются в сходных когортах людей: АП может развиваться
только у больных алкоголизмом, а среди погибших
при ОА не менее половины – те же больные [4].
Различие весенне-летней динамики АП и ОА кажется
странным еще и потому, что обе переменные в
годовом выражении обычно хорошо отражают
реальное потребление алкоголя. Это особенно ярко
проявилось во время антиалкогольной кампании
1985 году [12].

Все эти находки были сделаны в основном с
помощью простого усреднения по месяцам больших
массивов данных за много лет, например, в Москве
с 1982 по 1993 год [8]. Теперь предстоит вернуться
к той же задаче на новом материале, продлив его
до последних лет, и проверить эти наблюдения с

помощью современных и более надежных методов
анализа временных рядов.

Цель исследования – с помощью новейших методов
анализа и на новом материале подтвердить недавно
описанное явление весенне-летнего роста АП.

Задача исследования: выявление сезонных состав-
ляющих ОА и АП на протяжении шестнадцати лет на
материале Москвы при сопоставлении с динамикой
продажи алкогольных напитков.

Материалы и методы

Вариант исследования – аналитическое, популя-
ционное, невыборочное, неконтролируемое.

Предмет исследования: 1) месячное число
больных АП, госпитализированных московской
скорой помощью с диагнозами F10.4 (абстинентное
состояние с делирием) и F10.5 (психотическое
расстройство); 2) месячное число случайных отрав-
лений (воздействий) алкоголем (шифр X45), предо-
ставленные Московским бюро судебно-медицин-
ской экспертизы; 3) месячные показатели продажи
алкогольных напитков в Москве в 2009–2011 годах
(водка+ликеро-водочные изделия – ЛВИ, вино,
пиво и другие в декалитрах) [11]. Все напитки были
пересчитаны в литры абсолютного алкоголя в соот-
ветствии с содержанием в них алкоголя на основе
коэффициентов пересчета, которыми пользуется
Росстат.

Период анализа ОА и АП: январь 2000–сентябрь
2015 года (n=189 мес.).

Объект исследования – динамика и циклические
свойства АП и ОА.

Анализ цикличности осуществлялся при помощи сезонной декомпозиции методом Census I (мультипликативная модель) [5]. Сезонная декомпозиция является методом анализа временных рядов, позволяющим разделить общую вариацию ряда на составляющие: 1) вариация, обусловленная сезонными факторами; 2) вариация, обусловленная трендом; 3) циклической компонентой и 4) необъясненная вариация (ошибка).

В соответствие с задачей исследования среди возможностей сезонной декомпозиции прежде всего интересовала первая (сезонная) составляющая, которая имеет регулярную периодичность, тогда как циклическая компонента имеет более длительную продолжительность и непостоянную периодичность, которая, как и тренд не входят в основную задачу (сезонность). Такой подход к сезонной декомпозиции был использован многократно [1].

Мультипликативная модель Census I выбрана в связи с тем, что важным для анализа представляется неабсолютное, а относительное (процентное) выражение результатов, более удобное для сравнения двух рядов – ОА и АП.

Необходимое для метода Census I сглаживание динамических рядов предварительно производилось методом 4253H [13], который является методом робастного (помехоустойчивого) сглаживания. Преимущества перед другими методами сглаживания: более устойчивое сглаживание, относительная нечувствительность к выбросам, отсутствие эффекта «плато» (несколько последовательных одинаковых значений) за счет последовательного применения скользящей медианы с различными интервалами взвешивания, расчета остатков, составного сглаживания и др.

Данные о ежемесячной продаже алкогольных напитков в Москве получены в Мосгорстате (www.moscow.gks.ru/) по запросу от учреждения для 2009–2011 года. К таблице данных о продаже были приложены коэффициенты для пересчета (водка 0,41, вино 0,14, пиво 0,0389, коньяк 0,425, шампанское 0,11). Методика пересчета состояла в умножении литров напитков на коэффициенты содержания в них алкоголя.

Результаты

ОА и АП во все время анализа имели четкий январский пик, который был также годичным максимумом. В большую часть времени анализа наблюдался понижающийся тренд двух процессов (рис. 1А и 1Б).

После годичного максимума в январе и минимума в феврале число госпитализаций АП регулярно увеличивалось и достигало максимума в июле с последующим снижением к декабрю (рис. 2). Число ОА после максимума в январе постепенно снижалось вплоть до июля-августа с последующим ростом к октябрю-ноябрю. Сезонные составляющие динамических рядов АП и ОА в весенне-летний

период находились практически в противофазе: повторяющийся максимум АП приходился на июль, тогда как в июле-августе наблюдался минимум ОА (рис. 2).

Продажа водки+ЛВИ (Во), принятой за 10, пива (П) и вина (Ви) в 2000–2011 годы соотносилось по алкоголю как 10/5,5/1,7. Доля остальных напитков была меньше или много меньше доли Ви, в связи с чем они, также как и Ви, были исключены из анализа. Усредненное по месяцам распределение Во и П представлено на рис. 3. Как видно, продажа водки прогрессивно сокращалась с января по август с последующим резким ростом в декабре. Продажи П изменялись меньше: сравнительно небольшой рост происходил с февраля по сентябрь и снижение – в октябре-ноябре.

Расхождение между максимумами продаж в декабре и заболеваемостью и смертностью в январе заставило провести детальное исследование АП с их разбивкой на недели (рис. 4). К сожалению, аналогичное исследование ОА невозможно из-за различий учета этих явлений. При этом оказалось, что максимальная заболеваемость приходится на первые три недели января ($Me=223$ АП), что существенно отличается от остальных недель (с 4 по 52; $Me=155$ АП; $p=0,011$ по Манн-Уитни). При этом заболеваемость в декабре (49–52 нед.; $Me=158$) мало отличается от предшествующих недель (с 4 по 48; $p=0,661$).

Обсуждение результатов

В отличие от случайной выборки отдельные члены временного (динамического) ряда сами по себе не могут быть независимыми, и всякий последующий член зависит от предыдущего. Второе отличие – последовательные значения ряда строго привязаны ко времени. Эти особенности временных рядов не позволяют использовать методы статистического анализа независимых выборок и требуют специальной статистической обработки, что и было сделано в данном исследовании с использованием адекватных статистических методов.

В результате использования этих методов подтвердилось, что в весенне-летний период наблюдается устойчивый рост частоты АП и снижение частоты смертельных ОА (рис. 2). Второе, скорее всего, обусловлено снижением продажи (потребления) крепкого алкоголя в это время (рис. 3). Как видно на графике, сравнительно небольшой рост продажи пива в летнее время не компенсирует снижение по алкоголю продаж Во. К тому же до сих пор не зафиксирован ни один случай смертельного отравления пивом, все приходится на крепкий алкоголь и его заменители. Данные о нелегальном алкоголе в Москве отсутствуют, но это не делает соображения о летнем снижении потребления лишними смысла, так как нелегальные напитки заводского и полужаводского производства практически также доступны, как и легальный алкоголь и различаются

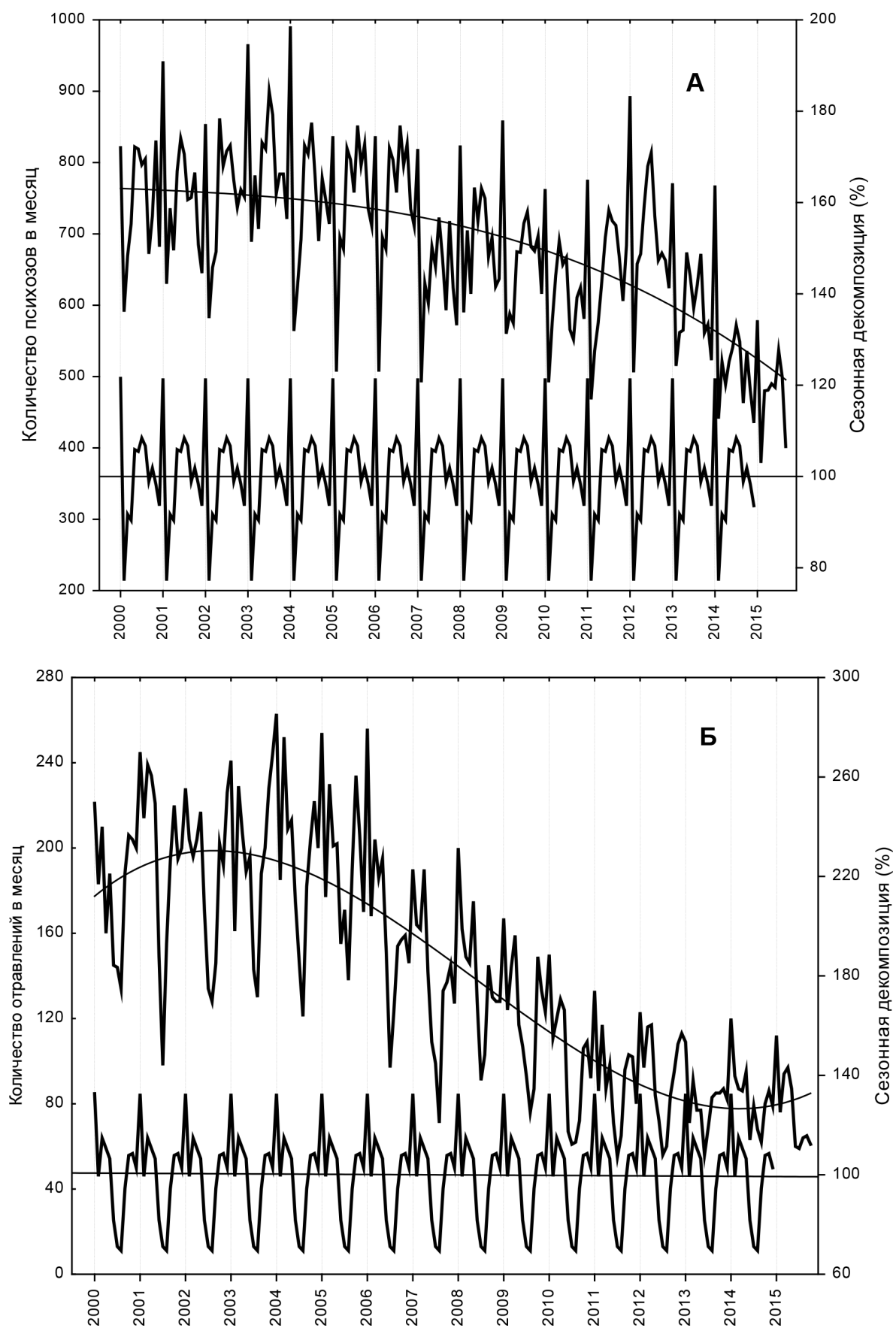


Рис. 1. Алкогольные психозы (А) и смертельные отравления (Б) в Москве в 2000–2015 гг.

Примечания: месячное распределение – верхние кривые, их сезонная декомпозиция – нижняя кривая, в процентах. Пунктирные линии – январь каждого года.

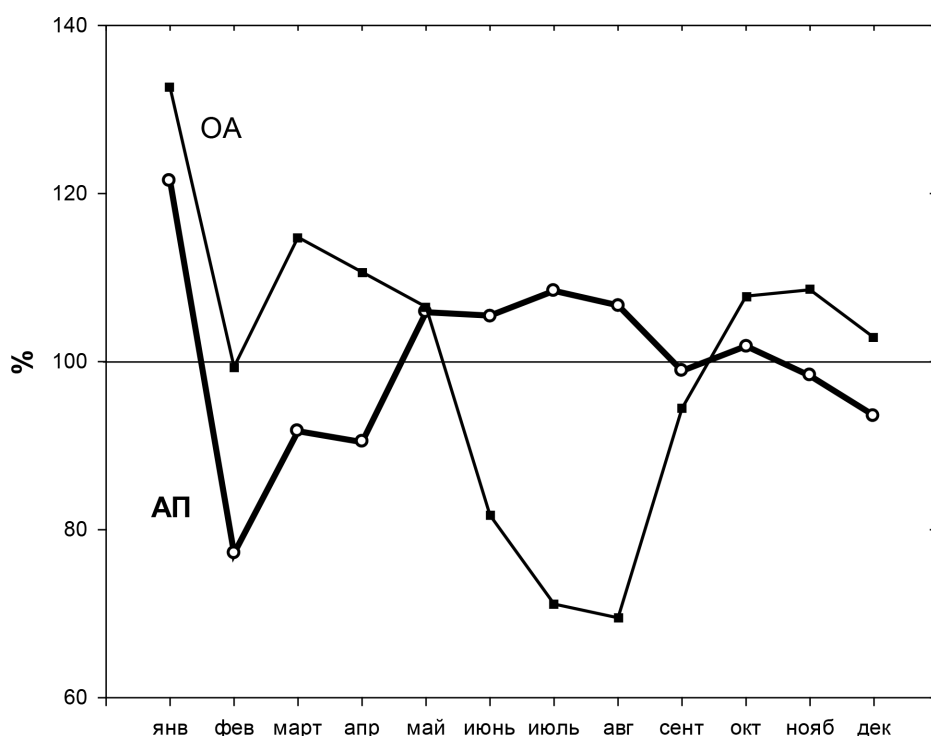


Рис. 2. Сезонная декомпозиция алкогольных психозов (АП) и отравлений алкоголем (ОА)
Примечания: годичный фрагмент рисунка 1А и 1Б.

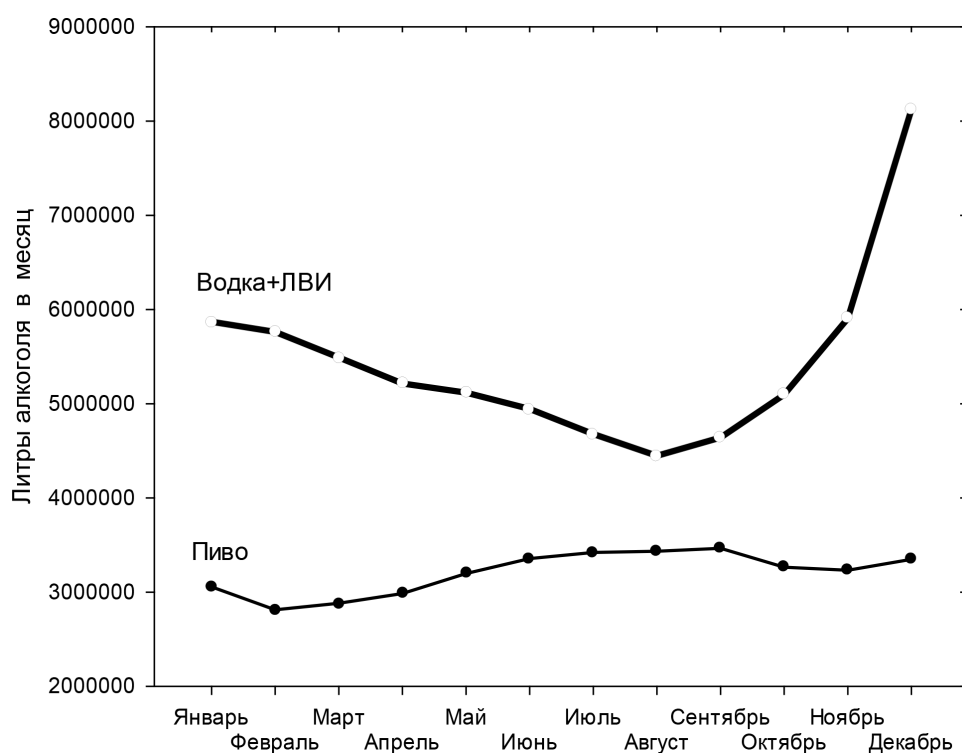


Рис. 3. Продажи водки и ликеро-водочных изделий (ЛВИ), а также пива в Москве
Примечания: усредненные данные 2009–2011 гг.; пересчет на чистый алкоголь.

только ценой. Только существенное снижение покупательной способности москвичей в летнее время могло объяснить снижение частоты ОА, но таких данных нет.

Замечательно, что, несмотря на снижение продаж крепких напитков и, вероятно, потребления алко-

голя в Москве, в весенне-летний период происходит учащение АП. В июле по отношению к минимуму в феврале наблюдается рост АП на треть (рис. 2), хотя в это время продажа алкоголя, а, вероятно, и потребление снижается. К размеру летнего роста АП следует отнестись сдержанно, так как это

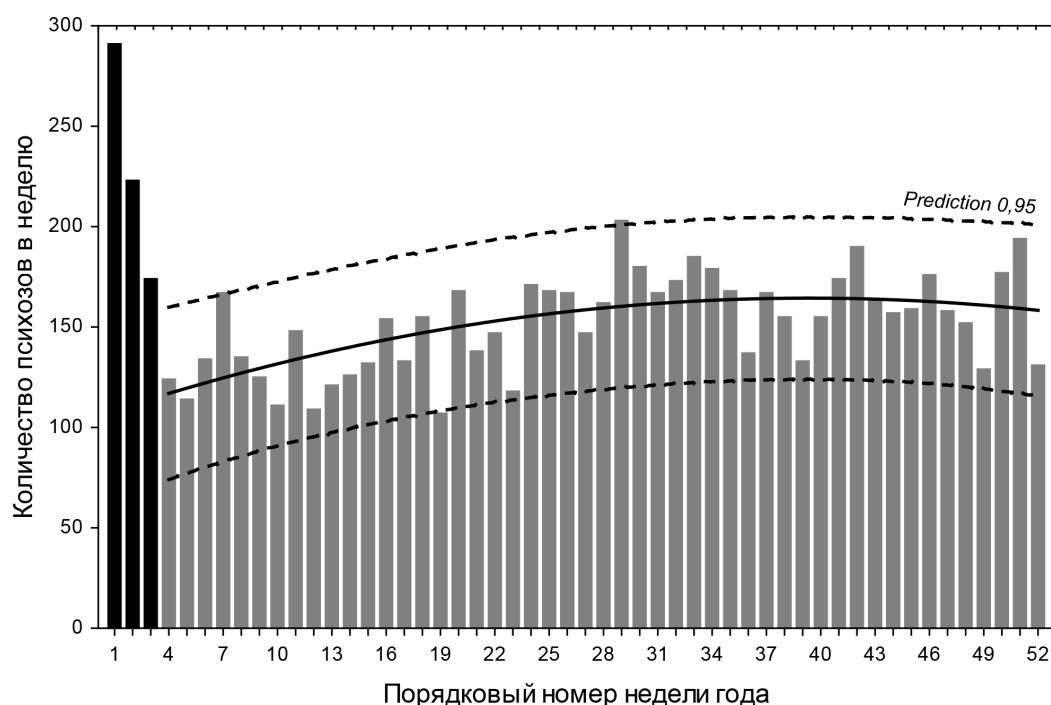


Рис. 4. Распределение алкогольных психозов в течение года. Москва. Скорая помощь. 2000 г.
Примечания: жирная линия – кубический полином, пунктир – доверительный интервал 95%.

проблема изменения, но факт значительного роста подтверждается сезонной декомпозицией (рис. 2). А это значит, что в весенне-летнее время включается некий фактор, увеличивающий риск возникновения АП. Ранее было сделано предположение, что этим фактором являются атмосферные явления: в первую очередь рост температуры и/или снижение парциального давления кислорода. Сейчас хорошо известно, что гипоксемия является фактором, формирующим тяжесть алкогольного делирия [2]. Легко допустить, что указанные атмосферные явления могут явиться фактором риска возникновения АП, обусловив рост их частоты в весенне-летнее время.

Анализ январского пика заболеваемости АП и смертности при ОА не входил в задачу исследования, однако трудно пройти мимо этого явления. При использовании современных методов анализа временных рядов со значительно большей надежностью можно считать, что в январе наблюдается устойчивый годовой максимум заболеваемости АП и смертности при ОА (рис. 1А и 1Б). Это, скорее всего, можно связать с максимумом потре-

бления алкоголя в январе в связи с новогодними праздниками. При этом максимум продаж крепкого алкоголя приходится на декабрь (рис. 3). Максимальные продажи спиртного в декабре, а также сравнительно низкая смертность при ОА и заболеваемость АП в декабре (рис. 2) свидетельствует о том, что декабрьские продажи – подготовка к январскому потреблению. Это подтверждает также недельное распределение АП в течение года: максимальная заболеваемость приходится на первые три недели января, значимо отличая эти недели от остальных в течение года (рис. 4). При этом заболеваемость в декабре мало отличается от остальных недель года (с 4 по 48 нед.). Иначе говоря, максимальные потери в связи с алкоголем население Москвы несет в январе в связи с пьянством в новогодне-рождественские праздники. Такое же явление ранее наблюдалось в других городах страны [2, 7, 10] и в Крыму [3]. И это выдвигает требование серьезного политического вмешательства для того, чтобы снизить январский урон населения страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики. М.: ЮНИТИ, 1998. 1005 с.
2. Галанкин Л.Н. Циркуляторно-метаболические расстройства кровообращения при алкогольном делирии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 34 с.
3. Двирский А.А. О роли генетических факторов в проявлении алкогольного делирия // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1999. Т. 99. №10. С. 48–50.
4. Ерохин Ю.А., Пауков В.С., Кириллов Ю.А. Причины смерти больных при пьянстве и алкоголизме // Архив патологии. 2012. № 3. С. 33–36.
5. Кузнецова В.Е., Сивелькин В.А. Статистическое моделирование временных рядов с использованием метода классической сезонной декомпозиции (метод CensusI) IIII Statistica. Методические указания. Оренбург: ГОУ ВПО ОГУ, 2002. 33 с.
6. Немцов А.В., Нечаев А.К. Факторы заболеваемости алкогольными психозами // Социальная и клиническая психиатрия. 1996. Т. 6. № 3. С. 68–77.

7. Немцов А.В., Изаровский Б.В., Сахаров А.В. Годичный тренд алкогольных отравлений и психозов // Наркология. 2014. № 1. С. 25–29.
8. Немцов А.В., Нечаев А.К. Климатические факторы заболеваемости алкогольными психозами // Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей / Под ред. Б.А.Ревич. М., 2006. С. 197–213.
9. Немцов А.В., Шелыгин К.В., Изаровский Б.В. Алкогольные психозы и отравления в г. Челябинске (2003–2014 гг.) // Вопросы наркологии. 2016. № 3. С. 55–62.
10. Сахаров А.В., Говорин Н.В., Немцов А.В. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость алкогольными психозами в Забайкальском крае // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. Т. 79. № 4. С. 53–56.
11. Статистический сборник «Основные показатели, характеризующие рынок алкогольной продукции». Глава 7. Объем и структура розничной продажи алкогольных напитков и пива населению в Российской Федерации. Москва 2009–2011.
12. Nemtsov A. Alcohol-related harm and alcohol consumption in Moscow before, during and after a major anti-alcohol campaign // Addiction. 1998. Vol. 93. N 10. P. 1501–1510.
13. Velleman P. Definition and comparison of robust nonlinear data smoothing algorithms // J. Am. Statistical Assoc. 1980. Vol. 75. P. 609–615.

СЕЗОННОСТЬ СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ АЛКОГОЛЕМ, АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ И ПОТРЕБЛЕНИЯ (ПРОДАЖИ) АЛКОГОЛЯ В МОСКВЕ В 2000–2015 ГГ.

А.В. Немцов¹, К.В. Шелыгин², Д.В. Савельев³

В Москве в 2000–2015 гг. происходило снижение частоты заболеваемости алкогольными психозами (АП) и смертности при отравлении алкоголем (ОА). С помощью метода сезонной декомпозиции показано, что из года в год воспроизводятся сезонные изменения частоты заболеваемости АП и смертности при ОА. Максимальное число АП и ОА наблюдается в январе. В весенне-летнее время АП и ОА находятся в противофазе: рост АП и снижение ОА. Продажа крепких напитков, пива и вина соот-

носила по алкоголю как 10:5,5:1,7. Доля остальных напитков была меньше доли вина. В летнее время происходит существенное снижение продаж крепких алкогольных напитков и небольшой рост продажи пива, рассчитанных по содержащемуся в них алкоголю. При этом рост продажи пива не компенсирует снижение продажи крепких напитков.

Ключевые слова: алкогольные психозы смертность при отравлении алкоголем, потребление и продажа алкоголя в Москве.

SEASON-RELATED RATES OF DEATHS CAUSED BY ALCOHOL POISONING, ALCOHOL PSYCHOSES AND ALCOHOL CONSUMPTION (SALE) IN MOSCOW IN 2000–2015

A.V. Nemtsov, K.V. Shelygin, D.V. Savelyev

In Moscow, the rates of alcohol psychoses (AP) and deaths caused by alcohol poisoning (AD) have been gradually decreasing in 2000–2015. In this research, the authors used the method of season-related decomposition and showed persistent annual AP and AD patterns. Specifically, the highest rates for both are found in January. In spring and summer, the rates of AP and AD seem to be in counter phase: higher AP rate and lower AD rate. Sales of distilled alcohol, beers and wines in terms of pure alcohol

looked like 10:5,5:1,7. The proportion of other drinks was lower than that for wine. In summer time, the sale of distilled alcohol significantly drops while sale of beer shows slight rise (in terms of pure alcohol). However, the higher sale of beer does not compensate for reduced sale of distilled alcohol.

Key words: alcohol psychoses, deaths caused by alcohol poisoning, consumption and sale of alcohol in Moscow.

Немцов Александр Викентьевич – доктор мед. наук, руководитель отдела Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: nemtsov33@gmail.com

Шелыгин Кирилл Валерьевич – доктор мед. наук, доцент кафедры психиатрии и мед. психологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shellugin@yandex.ru

Савельев Дмитрий Вадимович – кандидат мед. наук, заместитель главного врача, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента Здравоохранения города Москвы; e-mail: saveliev@ps03.ru

ПОСТПРИСТУПНАЯ ДЕПРЕССИЯ ПРИ ПЕРВОМ ЭПИЗОДЕ ШИЗОФРЕНИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФЕКЦИОНИЗМА

Е.Ю. Антохин, В.Г. Будза, Е.М. Крюкова, Р.И. Палаева

*Оренбургский государственный медицинский университет
Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №1*

Психологическая адаптация включает в себя комплекс защитных образований: копинг [19, 21, 33, 41], психологическую защиту [7, 8, 13, 27], а также, в случае уже развившегося заболевания, внутреннюю картину болезни [12, 25, 26], частью которой является самостигматизация [23]. Существенное влияние на механизмы психологической адаптации оказывают некоторые личностные характеристики пациентов, в числе которых одно из важных значений имеет перфекционизм [32]. Таким образом, формируемое в рамках биопсихосоциальной модели целостное понимание болезни связано с представлением о комплексе компенсаторно-адаптационных реакций организма, а не только его адаптации к изменившимся условиям среды [18].

В последнее время изучению перфекционизма, особенно в соотношении перфекционизм–депрессия, посвящено значительное количество публикаций. Детальный и исчерпывающий анализ данной проблемы приводится в фундаментальном обзоре Н.Г.Гаранян [15], в котором, тем не менее, не освещена проблема перфекционизма при постприступной депрессии в рамках первого эпизода шизофрении. В обзоре Н.Г.Гаранян [15] указывается на тесную связь перфекционизма с риском возникновения депрессивного расстройства, а также на связь перфекционизма с успешностью или неуспешностью лечения депрессии.

В самом общем виде перфекционизм обозначает стремление предъявлять к себе высокие требования и следовать самым высоким стандартам. В отечественной клинической психологии разработан оригинальный опросник и сформулированы предположения о структуре перфекционизма, которые включают такие характеристики, как завышенный уровень притязаний, поляризованная оценка собственной деятельности, преимущественная сосредоточенность на неудачах и ошибках [16]. Патологический перфекционизм, с точки зрения Н.Г.Гаранян [17], характеризуется сочетанием высоких стандартов и типичных для расстройств аффективного спектра когнитивных искажений в виде поляризованного

мышления, негативного селектирования, восприятия других людей как делегирующих высокие ожидания, завышенные притязания и требования к себе, высокие стандарты деятельности при ориентации на полюс самых успешных.

Нами проведено эмпирическое исследование структуры перфекционизма у 245 больных шизофренией с постприступной депрессией при первом психотическом эпизоде (ППЭ) болезни. В числе обследованных 162 (66,1%) женщины и 83 (33,9%) мужчины.

Депрессивная симптоматика развивалась на этапе купирования основных психотических симптомов первого эпизода шизофрении с параллельным формированием критики к перенесенному состоянию (постпсихотические депрессии), либо в период стабилизации состояния и ремиссии (постшизофреническая депрессия). С учётом формализованной оценки по МКБ-10 аффективные расстройства отвечали критериям депрессивного эпизода различного уровня в сочетании с резидуальной симптоматикой перенесенного шизофренического приступа – F20.4 «Постшизофреническая депрессия». Помимо клинко-психопатологической оценки депрессивного синдрома его верификация дополнена проводимой врачом оценкой депрессии по шкале Калгари (CDSS), разработанной специалистами отдела психиатрии Футхиллского госпиталя (г.Калгари, Канада) – [36]. Этот стандартизированный объективный клинический инструмент отличается высокой чувствительностью и позволяет оценить выраженность депрессий, формирующихся при шизофрении. Основной задачей исследователей являлась дифференциация собственно депрессивных расстройств от негативной симптоматики и проявлений экстрапирамидного синдрома. Русскоязычная версия шкалы предложена самими разработчиками и содержит инструкцию об обязательном соответствии первого вопроса в каждом пункте тексту перевода [22, 36]. Средний балл по шкале CDSS в исследуемых группах больных при квантифицированной оценке составил $7,6 \pm 1,6$, что соответствует наличию депрессивного эпизода.

Кроме того, проведено исследование психопатологии наблюдаемой депрессии с помощью симптоматической шкалы самоотчёта SCL-90-R.

Общей особенностью депрессивного синдрома, сформированного после психотического приступа шизофрении, являлся его атипия. В отличие от классического депрессивного синдрома у больных шизофренией «выпадали» те или иные симптомы типичной депрессивной триады. Гипотимный аффект отличался меньшей субъективной насыщенностью переживаний, большей формализованностью субъективной оценки отношения к изменению настроения. В эмоционально-мимической составляющей депрессии отмечались сниженная эмотивность, признаки эмоциональной амбивалентности и диссоциации мимики, не всегда синтонные эмоциональному отреагированию с инверсией последнего, проявляющегося отсутствием проявлений сопереживания на беды близких. Атипия депрессии проявлялась и несоответствием идеаторной и моторной симптоматики. Так, в части случаев депрессивного аффекта с выраженной идеаторной заторможенностью наблюдалось моторное возбуждение с невозможностью долгое время находиться на одном месте. При внешне демонстрируемой пациентом позой, мимикой, жестами попытке вступить в вербальный контакт (например, это наблюдалось в психообразовательных группах) проявлялись выраженные трудности организации экспрессивной речи, скорее всего, в силу сохраняющихся диссоциативных нарушений мышления. На фоне умеренного моторного возбуждения данные попытки вербализации с произнесением иногда первых слов каких-либо суждений наблюдались неоднократно в течение одного группового занятия. У других больных выявлялось сочетание при выраженном депрессивном аффекте моторной (телесной) заторможенности с несколько ускоренной или нормальной идеаторной речевой деятельностью; это выражалось в продолжительном речевом монологе независимо от наличия или отсутствия собеседников.

Описанные феномены атипии депрессии у больных шизофренией, перенесших первый психотический эпизод, можно квалифицировать, с нашей точки зрения, как «дисгармоничность» депрессивной триады, а синдром определить как диссоциированная депрессия. В МКБ-10 термины «диссоциативное расстройство» и «конверсионное расстройство» отождествляются, в то время как в *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* («Руководство по диагностике и статистике психических расстройств») их значение дифференцируется. Конверсия предполагает замещение тревоги соматическими симптомами, которые часто напоминают соматическое или неврологическое заболевание (например, психогенный паралич). В связи с этим понятие «конверсионное расстройство» используется для определения тех психологически детерминированных состояний, которые проявляются соматическими симптомами. Конверсия (конверсионные симптомы) – выражение эмоционального

конфликта, что приводит чаще всего к тому, что болезненные проявления обычно развиваются в тесной связи с психологическим стрессом и проявляются внезапно. В основе конверсии, согласно А.Якубик [35] и В.Я.Семке [28], а также нашим данным [4, 5, 9, 10] всегда лежат бессознательные и непреднамеренные психические механизмы, больные не осознают, какая психологическая основа обуславливает их нарушения, и не могут управлять ими произвольно. По мнению Б.Д.Карвасарского [20], конверсионное расстройство чаще появляется в молодом возрасте, преимущественно у женщин, для которых характерны эмоциональная неустойчивость, повышенная демонстративность, стремление быть в центре внимания (пусть даже с помощью болезни), и диагноз конверсионного расстройства устанавливается только при отсутствии физических или неврологических нарушений или при отсутствии этиологической связи конверсии с имеющейся у больного физической или соматической патологией (исключение органического фактора в качестве этиологического для данного конверсионного расстройства).

Диссоциация (от латинского *dissociation* – разделение, разъединение) означает происхождение симптомов от нарушения взаимодействия между различными психическими функциями и проявляется такими психопатологическими состояниями как, например, психогенная амнезия, множественная личность, либо психотическая дезинтеграция мышления и эмоционально-волевых процессов при шизофрении.

Следовательно, диссоциация не является синонимом «конверсии» в строгом смысле этого слова и ассоциируется с распадом личности вследствие нарушения связности психических процессов, в то время как конверсия – изменение, превращение, замена одного другим, и в этом случае именно термин «диссоциация» наиболее полно характеризует содержание психопатологии постприступной депрессии при шизофрении.

Предположительно, это связано, с одной стороны, с сохранностью части незатронутых болезненным процессом мозговых структур, отвечающих за когнитивное функционирование и эмоциональность, с другой, сохраняющейся патологической активности мозговой деятельности. Кроме того не исключается и влияние проводимой терапии как биологической (фармакотерапия), так и психосоциальной (психотерапия, социотерапия).

Атипия депрессии находила отражение и в других симптомах, свойственных этому синдрому, в частности, в витальных нарушениях (сон, аппетит, либидо) и нарушениях циркадных ритмов. Нарушения сна имели довольно разнообразный характер – от упорной продолжительной бессонницы, которая, нередко, не находила «напористого» страдальческого отражения в переживаниях («...сплю плохо» без активных попыток обратить на данную проблему внимание врача), до повышенной сонливости с

инверсией ритма «сон–бодрствование»: днём сонливость, ночью отсутствие сна с некоторой активностью – частыми пробуждениями, переменной положением, «ворочанием» в постели или хождением в пределах палаты. Несмотря на депрессивный аффект, у большинства пациентов оставался сохранным аппетит, при этом страдало, преимущественно, чувство насыщения пищей. Больные предпочитали богатую жирами и углеводами пищу, что могло быть обусловлено влиянием принятых в семье и социуме стереотипов в пищевых предпочтениях в случаях соматически ослабленных больных («...больной должен питаться усиленно с большим количеством жиров и сладостей»). Следствием этих установок являлось переедание с последующим быстрым набором пациентами веса. В этих случаях на психообразовательных занятиях не только с больными, но и с их родственниками, рассматривались вопросы организации правильного питания больных с учётом наличия у ряда принимаемых препаратов побочных эффектов, ведущих к набору веса. В отношении изменений либидо особенно актуализировались переживания на полустационарных этапах (длительные лечебные отпуска) с пребыванием дома, когда предпринимались попытки возобновления сексуальных контактов. Многие пациенты сообщали об изменении ощущений, мотивации, влечения.

Нередко, довольно противоречивым являлся собственный взгляд пациентов на ближайший социальный прогноз после выписки из стационара. С одной стороны, сохранялась формальная декларация «сохранных» возможностей социального статуса с некоторой уверенностью к возвращению к прежней деятельности, с другой, особенно по мере формирования всё большей критичности в отношении перенесенного приступа с осознанием и обретением

нового опыта социальной коммуникации в условиях изменённой личности, формировался более стойкий депрессивный аффект. В этом случае несомненное значение имели реактивные механизмы, которые при взаимодействии с личностно-изменёнными структурами могли приводить к формированию расстройств, близких к механизмам посттравматического стресса. Именно на этом этапе исследуемая группа пациентов более чётко «распадалась» на различные по ведущему в клинической картине аффекту, по-видимому, определяя разновидность депрессивного типа реакции на перенесенный психоз.

С учётом ведущего аффекта, в том числе признаков позитивной и негативной аффективности по А.Б.Смулевичу [30], а также наличия различной сопутствующей аффекту симптоматики нами были установлены следующие депрессивные синдромы диссоциированной постприступной депрессии (ДПД) при первом эпизоде шизофрении: а) с признаками позитивной аффективности – тревожный, сензитивно-психастенический, деперсонализационно-ипохондрический, тоскливо-анергический; б) с признаками негативной аффективности – ангедонический, дистимно-апатический, дисфорический; в) формирующиеся за счёт психопатологических проявлений неаффективного регистра – обсессивно-руминативный, агорафобоподобный, паранойяльно-символический (табл. 1).

Общей особенностью клиники ДПД с позитивной аффективностью являлось их развитие в период становления ремиссии после психотического приступа с достижением уровня тяжести аффекта, соответствующего большому депрессивному эпизоду. Эти данные созвучны с выделенными Т. McGlashan и W. Carpenter [42] постпсихотическими депрессиями, перекрывающимися с манифестными проявлениями эндогенного процесса по типу единого психоза или «вскрывающи-

Таблица 1

Клинические разновидности ДПД у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом

Синдром	Абсолютное число больных	Соотношение по полу	
		Мужчины	Женщины
Синдромы с признаками позитивной аффективности			
Тревожный	35	10	25
Сензитивно-психастенический	34	14	20
Деперсонализационно-ипохондрический	23	4	19
Тоскливо-анергический	22	8	14
Всего:	114	36	78
Синдромы с признаками негативной аффективности			
Ангедонический	29	11	18
Дистимно-апатический	22	9	13
Дисфорический:	21	7	14
Всего:	72	27	45
Синдромы, формирующиеся за счёт психопатологических проявлений неаффективного регистра			
Обсессивно-руминативный	25	6	19
Агорафобоподобный	18	7	11
Паранойяльно-символический	16	7	9
Всего:	59	20	39
Итого:	245	83	162

Примечания: ДПД – диссоциированная постприступная депрессия.

мися» депрессиями по A.Knights и S.R.Hirsch [40], когда депрессии определяют клиническую картину на этапах минимальной генерализации процесса и выступают на первый план в период обратного развития приступа по мере редукции продуктивной симптоматики. А.Б.Смулевич [29] соотносит данный тип депрессии к первому типу на постприступном этапе течения шизофрении, обозначая их как постпсихотические депрессии, дифференцируя от постшизофренических депрессий (второй тип), развивающихся по типу нажитой циклотимии. С точки зрения А.Б.Смулевича [29], данная дифференциация имеет свои отличительные признаки и позволяет не только определить характер манифестации депрессий в постпроцессуальном периоде шизофрении, но и возможность их течения на амбулаторном уровне (постгоспитальное течение).

В отличие от ДПД с позитивной аффективностью при преобладании в депрессии с негативной аффективностью её формирование соотносилось с периодом стабилизации процесса («амбулаторные» постшизофренические депрессии), депрессивный синдром редко достигал глубины психотического уровня, соотносясь чаще с циклотимическим или дистимным аффектом и, нередко, имея временную связь с триггерами (психогения, соматогения и др.). Депрессия манифестировала вне связи с активной психофармакотерапией, чаще у лиц, принимающих нерегулярно лекарства при отсутствии хорошей приверженности к психосоциальной и психотерапии – так называемые низкокомплаентные пациенты. Этому способствовали не только преобладание в клинике негативной симптоматики (как негативной аффективности, так и процессуальной с нейрокогнитивными симптомами

снижения), но и недоступность полноценной помощи, прежде всего, продолжительных психосоциальных мероприятий. Большинство пациентов со вторым типом ДПД проживали в сельских районах области, что осложняло возможности их регулярного наблюдения в отделении ППЭ и соответственно снижало интенсивность психосоциальной терапии не только с пациентами, но и с членами их семьи.

ДПД, формирующиеся за счёт психопатологии неаффективного регистра (третья разновидность ДПД), также как и ДПД второго вида развивались в период стабилизации процесса на позднем этапе ремиссии и были более тесно связаны, чем предыдущие две разновидности ДПД, с резидуальными псевдопсихопатическими/неврозоподобными состояниями. Также как и при ДПД с негативной аффективностью, уровень расстройств третьей разновидности ДПД достигал субпсихотического либо невротического.

Диагностическим инструментарием при исследовании перфекционизма послужил опросник, разработанный Н.Г.Гаранян и соавт. [17]. Опросник позволяет диагностировать пять разновидностей перфекционизма, которые, по мнению авторов методики, определяют его структуру: а) восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (при постоянном сравнении себя с другими); б) завышенные притязания и требования к себе; в) высокие стандарты деятельности при ориентации на полюс «самых успешных»; г) селектирование информации о собственных неудачах и ошибках; д) поляризованное мышление – «все или ничего».

В табл. 2 приведены результаты исследования перфекционизма у больных постприступной депрес-

Таблица 2

Показатели перфекционизма у больных ДПД

Виды ДПД (количество чел.)	Шкалы перфекционизма (M±SD)					
	1	2	3	4	5	6
1 вид ДПД (114)	13,9±3,0	11,4±3,3	9,6±3,6	7,4±2,3	10,3±2,7	57,2±8,2
Тревожный вариант (35)	13,5±3,0	11,2±3,2	9,7±3,5	7,4±2,3	10,5±2,7	57,0±8,4
сензитивно-психастенический вариант (34)	14,2±2,8	11,7±3,5	9,6±4,3	7,4±2,4	10,7±2,7	58,1±8,3
деперсонализационно-ипохондрический вариант (23)	13,4±2,7	11,1±3,0	9,0±3,1	7,3±2,1	10,1±2,6	55,6±6,3
Тоскливо-анергический вариант (22)	14,3±3,4	11,6±4,1	10,1±3,4	7,5±2,6	10,0±2,7	58,1±9,7
2 вид ДПД (72)	12,2±3,2	12,1±4,0	10,0±3,0	6,3±2,1	9,6±2,9	54,7±8,1
Ангедонический вариант (29)	11,6±2,6	11,5±4,0	9,7±2,6	5,5±2,3	9,7±3,3	52,4±8,8
дистимно-апатический вариант (22)	12,8±4,2	12,6±4,1	11,0±3,1	6,7±2,0	9,6±2,3	57,1±7,7
Дисфорический вариант (21)	12,3±2,7	12,2±3,8	9,2±3,3	6,8±2,3	9,4±3,2	54,6±7,8
3 вид ДПД (59)	13,7±3,4	11,0±2,9	10,3±3,7	7,5±2,6	10,5±2,9	57,7±9,7
обсессивно-руминативный вариант (25)	13,4±3,2	11,6±3,1	10,0±3,8	7,8±2,2	10,4±2,7	57,9±7,9
Агорафобоподобный вариант (18)	14,0±3,0	11,4±3,4	10,7±3,8	7,3±2,4	10,7±3,0	59,3±9,0
паранойально-символический вариант (16)	13,6±4,1	10,1±2,3	10,1±3,5	7,3±3,3	10,4±3,0	55,9±12,2
Общий средний показатель	13,3±2,9	11,5±3,4	10,0±3,4	7,1±3,3	10,1±2,8	56,5±8,7
Здоровые испытуемые	11,0±5,2	10,7±4,0	9,1±3,7	4,3±2,7	7,5±2,9	47,7±13,7

Примечания: (здесь и далее в таблицах перфекционизма) 1 – восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (при постоянном сравнении себя с другими); 2 – завышенные притязания и требования к себе; 3 – высокие стандарты деятельности при ориентации на полюс «самых успешных»; 4 – селектирование информации о собственных неудачах и ошибках; 5 – поляризованное мышление – «все или ничего»; 6 – общий показатель перфекционизма; ДПД – диссоциированная постприступная депрессия.

сией при первом эпизоде шизофрении с учётом выделенных нами клинических разновидностей ДПД.

Среди всех вариантов ДПД общий показатель перфекционизма распределился в следующей последовательности по убыванию: агорафобоподобный (59,3 балла), сензитивно-психастенический и тоскливо-анергический (по 58,1), обсессивно-руминативный (57,9), дистимно-апатический (57,1), тревожный (57,0), паранойяльно-символический (55,9), деперсонализационно-ипохондрический (55,6) и самый низкий дисфорический (54,6).

Анализируя структуру перфекционизма с присущим его вариантам определённому виду ДПД установлено, что восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (при постоянном сравнении себя с другими) более присуще больным с тоскливо-анергическим вариантом ДПД (14,3 б.), а также сензитивно-психастеническим (14,2 б.) и агорафобоподобными вариантами ДПД (14,0 б.); завышенные притязания и требования к себе более свойственны пациентам с дистимно-апатическим (12,6 б.) и дисфорическим вариантами ДПД (12,2 б.); высокие стандарты деятельности при ориентации на полюс «самых успешных» более характерны при дистимно-апатическом (11,0 б.) и агорафобоподобном (10,7 б.) вариантах ДПД; селективное восприятие информации о собственных неудачах и ошибках присуще в большей мере для 3 разновидности ДПД (баллы от 7,3 до 7,8) при ведущем обсессивно-руминативном варианте (7,8 б.) и варианту ДПД из 1 разновидности (от 7,3 до 7,5 б.), а именно тоскливо-анергическому варианту ДПД (7,5 б.); поляризованное мышление – «все или ничего» преобладает при вариантах ДПД с высоким уровнем тревоги: сензитивно-психастеническом (10,7 б.), агорафобоподобном (10,7 б.) и тревожном (10,5 б.).

В табл. 3 приведено сопоставление показателей перфекционизма больных и здоровых испытуемых. Статистический анализ с использованием непараметрических методов статистики (коэффициент Манна-Уитни) показал, что всем пациентам с постприступной депрессией при первом эпизоде шизофрении свойственны все пять разновидностей перфекционизма, выделенные [14].

Также в группе пациентов статистически достоверно превышение общего показателя перфекционизма. Данный анализ показывает, что у больных с диссоциированной постприступной депрессией структура перфекционизма является патологической

и может определять тяжесть депрессии и её неудовлетворительный прогноз. Соответственно можно говорить о личностном перфекционизме больных ДПД как «мишени», прежде всего, психотерапии и/или психологической коррекции.

Статистический анализ показал также и определённые различия структуры перфекционизма в группах больных ДПД с учётом признаков позитивной/негативной аффективности или ДПД, формирующихся за счёт психопатологии неаффективного регистра (табл. 4–6).

Сравнение показателей перфекционизма у больных ДПД с позитивной (1 разновидность) и негативной (2 разновидности) аффективностью (табл. 4) показало преобладание у больных с 1 разновидностью: восприятия других людей как делегирующих высокие ожидания при постоянном сравнении себя с другими (ср. 13,8 и 12,2 баллов соответственно при $p < 0,0001$); селективного восприятия информации о собственных неудачах и ошибках (ср. 7,4 и 6,3 б. соответственно при $p < 0,0001$); поляризованного мышления (ср. 10,4 и 9,6 б. соответственно при $p < 0,0001$). Отмечено превышение общего показателя перфекционизма также при первой разновидности ДПД в сравнении со второй разновидностью ДПД (ср. 57,3 и 54,5 соответственно при $p < 0,0001$).

Напротив, больным ДПД с негативной аффективностью в сравнении с больными ДПД с позитивной аффективностью в проявлениях перфекционизма более свойственны завышенные притязания и требования к себе (ср. 12,0 и 11,4 б. соответственно при $p = 0,003$), а также высокие стандарты деятельности при ориентации на полюс «самых успешных» (ср. 0,0 и 9,6 б. соответственно при $p < 0,0001$).

Меньше статистически достоверных различий по сравнению с предыдущим сопоставлением различных разновидностей ДПД получено в сравнении ДПД с позитивной аффективностью (1 разновидность) и ДПД, формирующихся за счёт психопатологии неаффективного регистра (3 разновидности). В этом случае (табл. 5) больным с 1 видом ДПД больше присущи завышенные притязания и требования к себе (ср. 11,4 и 11,0 б. соответственно при $p = 0,047$), а больным с 3 видом ДПД высокие стандарты деятельности при ориентации на полюс «самых успешных» (ср. 10,2 и 9,6 б. соответственно при $p = 0,001$). Тем не менее, более высокий уровень общего показателя перфекционизма присущ пациентам с 3 видом ДПД (ср. 57,8 и 57,3 б. соответственно при $p = 0,01$).

Таблица 3

Показатели перфекционизма у больных ДПД и здоровых испытуемых

Группы обследованных	Шкалы перфекционизма (M±SD)					
	1	2	3	4	5	6
Общий средний показатель	13,3±2,9	11,5±3,4	10,0±3,4	7,1±3,3	10,1±2,8	56,5±8,7
Здоровые испытуемые	11,0±5,2	10,7±4,0	9,1±3,7	4,3±2,7	7,5±2,9	47,7±13,7

Примечания: во всех случаях $p < 0,0001$.

Сравнение показателей перфекционизма у больных ДПД с позитивной аффективностью (1 разновидность) и негативной аффективностью (2 разновидность)

Разновидность ДПД (количество чел.)	Шкалы перфекционизма (M±SD)					
	1	2	3	4	5	6
1 вид ДПД (114)	13,8±0,4	11,4±0,3	9,6±0,4	7,4±0,1	10,4±0,3	57,3±1,0
Тревожный вариант (35)	13,5±3,0	11,2±3,2	9,7±3,5	7,4±2,3	10,5±2,7	57,0±8,4
сензитивно-психастенический вариант (34)	14,2±2,8	11,7±3,5	9,6±4,3	7,4±2,4	10,7±2,7	58,1±8,3
деперсонализационно-ипохондрический вариант (23)	13,4±2,7	11,1±3,0	9,0±3,1	7,3±2,1	10,1±2,6	55,6±6,3
Тоскливо-анергический вариант (22)	14,3±3,4	11,6±4,1	10,1±3,4	7,5±2,6	10,0±2,7	58,1±9,7
2 вид ДПД (72)	12,2±0,5	12,0±0,5	10,0±0,7	6,3±0,6	9,6±0,1	54,5±2,0
Ангедонический вариант (29)	11,6±2,6	11,5±4,0	9,7±2,6	5,5±2,3	9,7±3,3	52,4±8,8
дистимно-апатический вариант (22)	12,8±4,2	12,6±4,1	11,0±3,1	6,7±2,0	9,6±2,3	57,1±7,7
Дисфорический вариант (21)	12,3±2,7	12,2±3,8	9,2±3,3	6,8±2,3	9,4±3,2	54,6±7,8

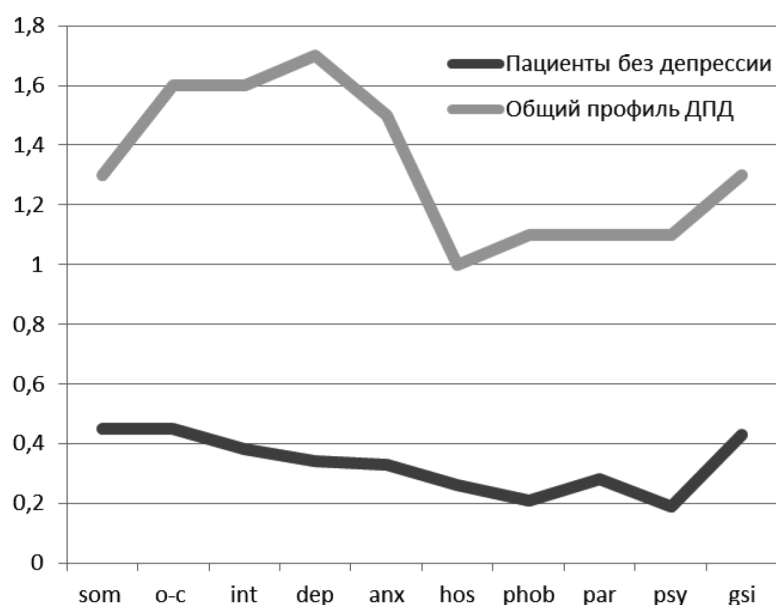
Статистический анализ сравнения данных при 2 и 3 разновидностях ДПД (табл. 6) показывает существенные в большей степени депрессивным пациентам с признаками негативной аффективности завышенные притязания и требования к себе (ср. 12,0 и 11,0 б. соответственно при $p=0,01$). Напротив, пациентам с 3 разновидностью ДПД более свойственны: а) восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (ср. 13,6 и 12,2 б. соответственно при $p<0,0001$); б) селектирование информации о собственных неудачах и ошибках (ср. 7,5 и 6,3 б. соответственно при $p<0,0001$); в) поляризованное мышление – «все или ничего» (ср. 10,5 и 9,6 б. соответственно при $p<0,0001$), при более высоком общем показателе перфекционизма (ср. 57,8 и 54,5 б. соответственно при $p<0,0001$).

Следующим этапом исследования перфекционизма явилось сравнение групп больных с ППЭ на постприступном этапе с наличием депрессии и без

депрессии. Для решения данной задачи обследовано также 120 пациентов с ППЭ на постприступном этапе в их числе 78 женщин и 42 мужчины в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $32,1\pm10,0$ лет). Данная группа сравнения сопоставима по основным социально-демографическим показателям с группой больных ППЭ с ДПД. Напомним, что по шкале CDSS в группе больных ДПД показатель составил $7,6\pm1,6$ (соответствует наличию депрессивного эпизода), в сравнимой группе больных на постприступном этапе ППЭ данный показатель составил $1,7\pm1,7$, что объективизирует отсутствие депрессивного эпизода в этой группе пациентов. Клиническая картина группы сравнения преимущественно была представлена субпсихотическими расстройствами неаффективного регистра с резидуальными проявлениями перенесенного галлюцинаторно-параноидного психоза (преобладали больные с параноидной шизофренией – 96 чел. или 80%), либо негативной симптоматики с преи-

Сравнение показателей перфекционизма у больных ДПД с позитивной аффективностью (1 разновидность) и ДПД, формирующейся за счёт психопатологии неаффективного регистра (3 разновидность)

Разновидность ДПД (количество чел.)	Шкалы перфекционизма (M±SD)					
	1	2	3	4	5	6
1 вид ДПД (114)	13,8±0,4	11,4±0,3	9,6±0,4	7,4±0,1	10,4±0,3	57,3±1,0
тревожный вариант (35)	13,5±3,0	11,2±3,2	9,7±3,5	7,4±2,3	10,5±2,7	57,0±8,4
сензитивно-психастенический вариант (34)	14,2±2,8	11,7±3,5	9,6±4,3	7,4±2,4	10,7±2,7	58,1±8,3
деперсонализационно-ипохондрический вариант(23)	13,4±2,7	11,1±3,0	9,0±3,1	7,3±2,1	10,1±2,6	55,6±6,3
тоскливо-анергический вариант (22)	14,3±3,4	11,6±4,1	10,1±3,4	7,5±2,6	10,0±2,7	58,1±9,7
3 вид ДПД (59)	13,6±0,3	11,0±0,6	10,2±0,3	7,5±0,6	10,5±0,1	57,8±2,0
обсессивно-руминативный вариант (25)	13,4±3,2	11,6±3,1	10,0±3,8	7,8±2,2	10,4±2,7	57,9±7,9
агорафобоподобный вариант (18)	14,0±3,0	11,4±3,4	10,7±3,8	7,3±2,4	10,7±3,0	59,3±9,0
паранойально-символический вариант (16)	13,6±4,1	10,1±2,3	10,1±3,5	7,3±3,3	10,4±3,0	55,9±12,2



Особенности синдромального профиля больных с ППЭ без депрессии на постприступном этапе по данным формализованной оценки SCL-90R в сравнении с синдромальным профилем больных ДПД

мущественным нарушением мышления по диссоциативному типу, умеренным эмоционально-волевым снижением. В психическом статусе присутствовали чаще ситуационно обусловленные нестойкие аффективные симптомы с преобладанием ангедонии с соматизацией (рисунок). Незначительное повышение

по шкалам «соматизация» и «обсессивность–компульсивность» отражает возникающие побочные эффекты нейролептической терапии, преимущественно седации, либо акатизии, отдельные эквиваленты которой созвучны симптомам, входящим в показатель «обсессивность–компульсивность» опросника SCL 90-R (рисунок).

По всем факторам опросника перфекционизма (табл. 7) показатели в группе больных шизофренией без депрессии (III группа) статистически ниже как в сравнении с депрессивными пациентами, так и в сравнении со здоровыми испытуемыми, за исключением фактора «поляризованное мышление».

С нашей точки зрения в этом случае можно говорить о дефицитарности перфекционизма у пациентов III группы и деструктивности перфекционизма пациентов I группы, как разновидностей патологического перфекционизма. При этом мы опираемся на предположение [31, 34], что перфекционизм является важной индивидуальной чертой современного человека и может присутствовать в структуре разных личностных типов в норме. Согласно концепции Г.Аммона [1–3, 11, 37–39], дефицитарность той или иной функции приводит к большей социальной дезадаптации в сравнении с её деструктивностью. По неко-

Таблица 6

Сравнение показателей перфекционизма у больных ДПД с негативной аффективностью (2 разновидность) и ДПД, формирующейся за счёт психопатологии неаффективного регистра (3 разновидность)

Разновидность ДПД (количество чел.)	Шкалы перфекционизма (M±SD)					
	1	2	3	4	5	6
2 вид ДПД (72)	12,2±0,5	12,0±0,5	10,0±0,7	6,3±0,6	9,6±0,1	54,5±2,0
ангедонический вариант (29)	11,6±2,6	11,5±4,0	9,7±2,6	5,5±2,3	9,7±3,3	52,4±8,8
дистимно-апатический вариант (22)	12,8±4,2	12,6±4,1	11,0±3,1	6,7±2,0	9,6±2,3	57,1±7,7
дисфорический вариант (21)	12,3±2,7	12,2±3,8	9,2±3,3	6,8±2,3	9,4±3,2	54,6±7,8
3 вид ДПД (59)	13,6±0,3	11,0±0,6	10,2±0,3	7,5±0,6	10,5±0,1	57,8±2,0
обсессивно-руминативный вариант (25)	13,4±3,2	11,6±3,1	10,0±3,8	7,8±2,2	10,4±2,7	57,9±7,9
агорафобоподобный вариант (18)	14,0±3,0	11,4±3,4	10,7±3,8	7,3±2,4	10,7±3,0	59,3±9,0
паранойально-символический вариант (16)	13,6±4,1	10,1±2,3	10,1±3,5	7,3±3,3	10,4±3,0	55,9±12,2

Таблица 7

Показатели перфекционизма у больных ДПД, здоровых лиц и пациентов без депрессии

№	Группы	Шкалы перфекционизма (M±SD)					
		1	2	3	4	5	6
I	Пациенты с ДПД	13,3±2,9	11,5±3,4	10,0±3,4	7,1±3,3	10,1±2,8	56,5±8,7
II	Здоровые испытуемые	11,0±5,2	10,7±4,0	9,1±3,7	4,3±2,7	7,5±2,9	47,7±13,7
III	Пациенты без депрессии	9,0±4,8	9,2±4,6	8,0±4,3	3,3±3,1	7,3±4,1	40,0±18,6

Примечания: показатели перфекционизма в группе III статистически достоверно ниже в сравнении как с группой I, так и с группой II ($p < 0,05$), за исключением фактора 5 соотношения группы II и III ($p > 0,05$).

торым данным [14, 24, 34] перфекционизм связан с нарциссическим личностным типом, а «нарциссизм» является одной из базисных личностных функций по Г.Аммону, что предполагает её дефицитарность у исследуемой группы больных шизофренией без депрессии, а также подтверждается рядом исследований [1–3, 6, 37–39], свидетельствующих о дефицитарности «нарциссизма» у больных шизофренией. Следствием этого может быть недостаточность способности формировать целостное отношение к себе, развивать дифференцированное представление о собственной личности, своих способностях и возможностях, равно как и реалистично оценивать себя. Напротив, деструктивность перфекционизма является более благоприятным признаком в сравнении с дефицитарностью в плане прогноза в отношении его проработки при целенаправленной или «мишень»-ориентированной психотерапии.

Более выраженная дефицитарность перфекционизма у больных с ППЭ без депрессии может объясняться недооценкой пациентами наличествующих и предстоящих трудностей, приводящих больного к стремлению доказать себе и окружающим, что он сам не нуждается в достижениях. При более спокойном отношении к болезни это может быть связано с первичной выгодой, ощущением освобождения от обязанностей, с которыми, из-за затруднений когнитивного и социального функционирования пациент, вероятно, справлялся недостаточно хорошо и до

болезни. Последнее может способствовать уменьшению уровня, по крайней мере, декларируемого перфекционизма у больных, что согласуется с нашими исследованиями.

Таким образом, как одна из важнейших черт личности, у больных с ППЭ при ДПД перфекционизм является патологическим, что требует учёта данной «мишени» при терапии пациентов. Наиболее выражен перфекционизм у пациентов с ДПД, формирующейся за счёт психопатологии неаффективного регистра преимущественно с агорафобоподобным вариантом (общий показатель перфекционизма 59,3 б.), и у пациентов с позитивной аффективностью, преимущественно при сензитивно-психастеническом и тоскливо-анергическом вариантах ДПД (по 58,1 б. соответственно). В меньшей степени общие перфекционистские установки характерны для больных ДПД с негативной аффективностью (54,1 б), особенно при ангедоническом варианте ее (52,4 б). У больных с ДПД проявления перфекционизма носят патологический деструктивный характер в отличие от пациентов с ППЭ шизофрении без депрессии на постприступном этапе, у которых перфекционизм определяется патологической дефицитарностью. Соответственно в прогностическом плане «мишень»-ориентированная психологическая работа с больными ДПД в плане коррекции патологического перфекционизма является более перспективной, чем при работе с пациентами, не имеющими депрессивных проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммон Г. Динамическая психиатрия. СПб.; Изд-во Психоневрологического НИИ им. В.М.Бехтерева, 1995. 200 с.
2. Аммон М., Бабин С.М., Казаковцев Б.А. Психотерапия в Оренбургской области и модель динамической психиатрии Г.Аммона: взаимодействие и интеграция // Российский психиатрический журнал. 2004. № 3. С. 59–63.
3. Аммон М. Психологические основы системы психотерапевтических воздействий в динамической психиатрии: Автореф. дисс. ... докт. психол. наук., 2004. 46 с.
4. Антохин Е.Ю. Патогенные и патопротекторные факторы в развитии психопатологических проявлений и особенностях течения невротических расстройств в позднем возрасте: Дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2005. 241 с.
5. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Теперик И.Е. и соавт. Возрастные и гендерные особенности психопатологии истерического невроза // Уральский медицинский журнал. 2009. № 6. С. 30–35.
6. Антохин Е.Ю. Особенности когнитивных и социальных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Серия Медицина. 2011. № 1. С. 71–80.
7. Аристова Т.А. Сравнительные исследования биологического и психологического компонентов психической адаптации больных неврозами и неврозоподобной шизофренией: Автореферат дисс. ... канд. психол. наук. СПб., 1999. 24 с.
8. Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Механизмы психологической защиты // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1997. № 2. С. 44–48.
9. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Возрастные и гендерные особенности невротических расстройств позднего возраста. Пособие для врачей. М., 2011. 46 с.
10. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Неврозы позднего возраста. Изд-во: ОрГМА, 2011. 284 с.
11. Бурбиль И. Модель операционализации структуры личности в динамической психиатрии: Автореф. дисс. ... докт. психол. наук. СПб., 2003.
12. Вид В.Д. Психоаналитическая психотерапия при шизофрении. СПб., 1993. 236 с.
13. Воробьев В.М., Коновалова Н.Л. О профилактике и терапии нарушений психической адаптации // Обзор. психиатр. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. 1993. № 1. С. 71–72.
14. Гараян Н.Г., Холмогорова А.Б., Юдеева Т.Ю. Перфекционизм, депрессия и тревога // Московский психотерапевтический журнал. 2001. № 4. С. 18–48.
15. Гараян Н.Г. Перфекционизм и психические расстройства (обзор зарубежных эмпирических исследований) // Современная терапия психических расстройств. 2006. № 1. С. 31–41.
16. Гараян Н.Г., Юдеева Т.Ю. Диагностика перфекционизма при расстройствах аффективного спектра. Пособие для врачей. М.: ФГУ МНИИП Росздрава, 2008. 15 с.
17. Гараян Н.Г. Перфекционизм и враждебность как личностные факторы депрессивных и тревожных расстройств: Автореф. дисс. ... докт. психол. наук. М., 2010. 429 с.
18. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Медгиз, 1962. 176 с.
19. Исаева Е.Р. Копинг-механизмы в системе приспособительного поведения больных шизофренией: Автореферат дисс. ... канд. психол. наук. СПб., 1999. 21 с.
20. Карвасарский Б.Д. Неврозы. 2-ое изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. 576 с.
21. Карвасарский Б.Д., Васильева А.В., Чехлатый Е.И. и соавт. Определение копинг-поведения по методике Э. Хайма. Пособие для психологов. СПб.: СПбНИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2003.
22. Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Клиника и лечение. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. 216 с.
23. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О. и соавт. Шизофрения: уязвимость–диатез–стресс–заболевание: монография. СПб.: Гиппократ, 2004. 335 с.
24. Менцос С. Психодинамические модели в психиатрии. / Пер. с нем. М.: Алетейя, 2001. 176 с.

25. Николаева В.В. Внутренняя картина болезни при некоторых психических заболеваниях: Автореф. дисс. ... канд. псих. наук. М., 1970. 18 с.
26. Резникова Т.Н., Смирнов В.М. О моделировании «внутренней картины болезни» // Проблемы медицинской психологии. Л., 1976. С. 122–124.
27. Романова Е.С. Исследование механизмов психологической защиты при девиантном поведении // Российский психиатрич. журнал. 1998. № 3. С. 18–21.
28. Семке В.Я. Истерические состояния. М.: Медицина, 1988. 223 с.
29. Смулевич А.Б. Психопатология и клиника депрессий, развивающихся при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 5. С. 184–186.
30. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432 с.
31. Холмогорова А.Б. Проблема эффективности в современной психотерапии. Психотерапия в системе медицинских наук в период становления доказательной медицины // Сб. тезисов конференции с международным участием 15–17 февраля. СПб., 2006.
32. Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 480 с.
33. Чехлатый Е.И. Личностная и межличностная конфликтность и копинг-поведение у больных невротами и их динамика под влиянием групповой психотерапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1994. 25 с.
34. Юдеева Т.Ю. Перфекционизм как личностный фактор депрессивных и тревожных расстройств: Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. М., 2007. 25 с.
35. Якубик А. Истерия. Пер. с польск. М.: Медицина, 1982. 334 с.
36. Addington D.D., Azorin J.M., Falloon I.R. et al. A clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists // Acta Psychiatr. Scand. 2002. Vol. 105. P. 189–195.
37. Ammon G. Auf dem Wege zu einer Psychotherapie der Schizophrenie. Geist und Psyche. Psychotherapie der Psychosen. Munchen: Kindler Taschenbucher, 1975. P. 31–49.
38. Ammon G. Handbuch der dynamischen Psychiatrie. Hrsg. G. Ammon: Bd. 2. München: Reinhardt, 1982.
39. Burbiel I. et al. Stationäre Psychotherapie der Psychosen. Eine testpsychologische katamnestische Untersuchung // Dynamische Psychiatrie. 1992. Vol. 25. P. 214–276.
40. Knights A., Hirsch S.R. «Revealed» depression and drug treatment for schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1981. Vol. 38, N 7. P. 806–811.
41. Lazarus R.S. Psychological stress and the coping process. NY: McGraw Hill, 1966. 29 p.
42. McGlanchan T., Carpenter W.T. Postpsychotic depression in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1976. Vol. 33. P. 231–239.

ПОСТПРИСТУПНАЯ ДЕПРЕССИЯ ПРИ ПЕРВОМ ЭПИЗОДЕ ШИЗОФРЕНИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФЕКЦИОНИЗМА

Е.Ю. Антохин, В.Г. Будза, Е.М. Крюкова, Р.И. Палаева

Проведено исследование перфекционизма у 245 пациентов с постприступной депрессией при первом психотическом эпизоде (ППЭ) шизофрении и 120 больных с ППЭ, не имеющих депрессии. Выявленный депрессивный синдром квалифицирован как диссоциированная постприступная депрессия (ДПД). С учётом аффективной составляющей она классифицирована на синдромы с признаками позитивной аффективности, синдромы с признаками негативной аффективности и синдромы, формирующиеся за счёт психопатологии неаффективного регистра. У больных с ППЭ при ДПД перфекционизм является патологическим, что требует учёта данной «мишени» при терапии пациентов. Наиболее выражен перфекционизм у пациентов с ДПД, формирующийся за счёт психопатологии неаффективного регистра – преимущественно её агорафобоподобным вариантом, и у пациентов с позитивной аффективностью, преимущественно при

сензитивно-психастеническом и тоскливо-анергическом вариантах. В меньшей степени общие перфекционистские установки характерны для больных ДПД с негативной аффективностью, особенно при ангедоническом варианте её. У больных с ДПД проявления перфекционизма носят патологический деструктивный характер в отличие от пациентов с ППЭ шизофрении без депрессии на постприступном этапе, у которых перфекционизм определяется патологической дефицитарностью. Соответственно в прогностическом плане «мишень»-ориентированная психологическая работа с больными ДПД в плане коррекции патологического перфекционизма является более перспективной, чем при работе с пациентами не имеющими депрессивных проявлений.

Ключевые слова: перфекционизм, первый эпизод шизофрении, постприступная депрессия.

POST-PSYCHOTIC DEPRESSION IN THE FIRST SCHIZOPHRENIC EPISODE: INVESTIGATION OF PERFECTIONISM

E.YU. ANTOKHIN, V.G. BOUDZA, E.M. KRYUKOVA, R.I. PALAYEVA

The authors investigated perfectionism in 245 patients with post-psychotic depression following the first schizophrenic episode (FSE) and 120 patients with FSE free of depression. The found depressive syndrome has been classified as 'dissociative post-psychotic depression' (DPD). Depending on the affective component, it is subdivided into syndromes with features of positive affect, features of negative affect and those formed by non-affective psychopathology. In patients with DPD, perfectionism happens to be pathological and needs to be taken into account as a therapeutic target. Perfectionism is especially apparent in patients with DPD when it is formed

by non-affective psychopathology like agoraphobia, or in patients with positive affect, predominantly in sensitive-psychasthenic and sad-anergic variants. Manifestations of perfectionism were less common in DPD patients with negative affect, especially in the presence of anhedonia. In comparison with other patients with FSE, perfectionism in patients with DPD was pathological and destructive. The authors propose to use pathological perfectionism as a therapeutic target in patients with DPD.

Key words: perfectionism, first psychotic episode, post-psychotic depression.

Антохин Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, зав. кафедрой клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: antioh73@yandex.ru

Будза Владимир Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: k_budda@orgma.ru

Крюкова Елена Михайловна – главный врач ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №1», Отличник здравоохранения РФ

Палаева Розалия Ильдаровна – ассистент кафедры клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ

УДК 616.89-008.454(615.214)

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Т.И. Вазагаева, А.И. Федорова

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Депрессивные и тревожные расстройства являются наиболее распространенными психическими нарушениями, приводящими к большим социально-экономическим затратам во всем мире. Исследование глобального бремени болезней, травматизма и факторов риска 2010 года [57] показало, что расстройства психического здоровья занимают 7,4% этого бремени, где доля депрессивных расстройств составляет 40%, а доля тревожных расстройств, включающих генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), социальную фобию (СФ) и простые фобии – 14,6%. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, распространенность депрессивных расстройств среди населения Российской Федерации в 2015 году составляла 5,5%, а тревожных – 3,1% [59].

Результаты клинических и эпидемиологических исследований демонстрируют значительное пересечение диагнозов депрессивных и тревожных расстройств как у стационарных [58], так и амбулаторных [26] пациентов. По данным Т.А. Brown и соавт. [13], среди пациентов с депрессией (большим депрессивным расстройством – БДР или дистимией), примерно у 63% одновременно обнаруживается симптоматика, соответствующая диагностическим критериям тревожного расстройства (чаще всего, ГТР и СФ), и у 71% она возникает в течение жизни. С другой стороны, при первично диагностированных тревожных расстройствах сопутствующая депрессивная симптоматика, соответствующая критериям диагностики БДР или дистимии, выявляется в 77% случаев при ПТСР, в 36% – при ГТР, в 31% – при ПР с или без агорафобии, в 29% – при СФ [13, 14].

Как показали результаты лонгитудинальных исследований, посвященных долгосрочному течению депрессивных расстройств, наличие у пациентов сопутствующих тревожных расстройств приводит к усилению тяжести депрессивных симптомов, увеличению длительности эпизодов, выраженности и стойкости суицидальных тенденций (часто сохра-

няющихся и после снижения тяжести депрессии) [25, 58], повышению риска возникновения многих соматических заболеваний (сердечно-сосудистых, опорно-двигательных, метаболических и др.) [51], ухудшению показателей социального функционирования [25, 26, 52]. При фармакотерапии антидепрессантами у таких больных по сравнению с больными без коморбидной тревоги наблюдаются более низкие показатели терапевтического ответа, скорости и частоты наступления ремиссии [35, 44, 48, 49], более высокий уровень рецидивов заболевания [26], несмотря на применение дополнительных мер для аугментации терапии [21, 26]. В исследовании J.D. Bukh и соавт. [15] было выявлено, что у пациентов с коморбидными депрессией и тревогой ремиссия достигается в течение одного года лишь в 28% случаев, несмотря на интенсивное лечение. Кроме того, у них по сравнению с больными без коморбидной тревоги снижаются показатели переносимости, то есть отмечаются более выраженные частота, интенсивность и серьезность нежелательных явлений [9, 40].

В большинстве современных рекомендаций и алгоритмов терапии как тревожных, так и депрессивных расстройств непсихотического уровня в качестве препаратов первого выбора рассматриваются антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), применяемые при лечении этих состояний на протяжении более чем 30 лет. Терапевтический успех их использования в течение длительного периода времени акцентировал внимание исследователей на преимущественной роли серотонинергической системы в патофизиологии депрессии и тревоги, возможно, в ущерб роли норадренергической и дофаминергической систем [10]. Вместе с тем, в ряде сравнительных исследований эффективности тимоаналептической терапии было показано преимущество трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) по сравнению с СИОЗС, в особенности

при лечении тяжелой депрессии, а также при лечении коморбидной тревоги и депрессии [36, 41, 54]. Кроме того, отмечалось, что у многих пациентов с депрессией, достигших ремиссии при применении СИОЗС, сохраняются остаточные симптомы, такие как психические и соматические проявления тревоги, утомляемость, снижение интереса или удовольствия, когнитивные нарушения, расстройства сна [11, 16], что не только приводит к снижению качества жизни, но и повышает частоту рецидивов в 3–6 раз и способствует хронификации болезненного состояния [16, 39].

Наличие указанной остаточной симптоматики, по крайней мере частично, может быть обусловлено механизмами действия СИОЗС, например, усилением ингибирующего влияния серотонинергической системы на активность норадренергических и дофаминергических нейронов [11]. В исследованиях на животных было установлено, что селективные серотонинергические антагонисты, такие как атипичные антипсихотики (например, рisperидон), снижают ингибирующий эффект серотонина на норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию (воздействуя, соответственно, на 5-НТ_{2A}- и на 5-НТ_{2C}-рецепторы), чем объясняется их способность аугментировать действие антидепрессантов при терапии резистентной депрессии [22]. По мнению авторов, остаточные симптомы при применении СИОЗС могут устраняться в некоторых случаях при переключении на терапию СИОЗСН [11].

В связи с тем, что при реакциях страха и тревоги наблюдается усиление центральной норадренергической активности (возбуждение нейронов голубого пятна, являющихся основным источником норадренергических путей мозга), авторами высказывалось мнение, что средства, обладающие пронорадренергическим действием, такие, как СИОЗСН, могут обладать анксиогенным эффектом [11, 55]. Клинический и исследовательский опыт применения СИОЗСН, в особенности венлафаксина, опровергает это предположение. К настоящему времени нет данных, доказывающих, что СИОЗСН или даже селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН, например, ребоксетин) способствуют ухудшению течения тревожных расстройств, особенно при постепенной титрации дозы. Кажущееся несоответствие между усилением норадренергической передачи при фармакотерапии антидепрессантами и отсутствием усиления тревоги в зарубежной литературе иногда называют «норадренергическим парадоксом», объясняемым сложными возбуждающими и ингибирующими интеракциями между норадренергическими ядрами и серотонин- и дофаминергическими системами [37].

Венлафаксина гидрохлорид был впервые введен в клиническую практику в 1993 году в США для лечения большого депрессивного расстройства (БДР). Препарат стал первым антидепрессантом, способным подавлять обратный нейрональный

захват серотонина, норадреналина и в слабой степени – дофамина при практически полном отсутствии аффинитета к рецепторам. Влияние венлафаксина на моноаминергические системы имеет отчетливый дозозависимый характер: в дозах до 125 мг у препарата наблюдается преимущественно серотонинергическая активность, в диапазоне доз от 150 до 225 мг проявляется также отчетливое норадреналинергическое действие, а в дозах свыше 225 мг – слабое дофаминергическое действие [45]. В литературе сообщалось, что дофаминергический эффект при использовании высоких доз препарата реализуется в результате блокады транспортера норадреналина в дофаминергических синапсах префронтальной коры, поскольку в этой области мозга обратный захват дофамина осуществляется в большей степени норадреналиновым, чем дофаминовым транспортером [18, 38]. Венлафаксин не взаимодействует с мускариновыми холинергическими, Н1-гистаминергическими, α_1 -адренергическими рецепторами *in vitro*, что обуславливает его более благоприятный профиль переносимости по сравнению с ТЦА [27, 29].

Высокая эффективность венлафаксина при купировании и противорецидивном лечении больных с монополярной депрессией различной степени тяжести (в том числе тяжелых, стационарных форм) была доказана во многих плацебо-контролируемых исследованиях [20, 24, 28, 30, 50]. В большинстве сравнительных исследований, сопоставлявших уровни терапевтического ответа и ремиссии при терапии венлафаксином и другими антидепрессантами, выявлялась сходная эффективность препарата с amitриптилином, кломипрамином, миртазапином, и преимущество в сравнении с имипрамином и некоторыми СИОЗС, в частности, с пароксетином, сертралином, флуоксетином [2]. Вместе с тем, в мета-анализе 63 сравнительных рандомизированных исследований было обнаружено превосходство венлафаксина как над СИОЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин), так и над ТЦА (амитриптилин, имипрамин, дезипрамин и нортриптилин) по показателю уровня терапевтического ответа (73,7, 61,1 и 57,9% соответственно) [23]. Число пациентов, прервавших терапию в связи с плохой переносимостью, было ниже в группе венлафаксина, чем в группах СИОЗС и ТЦА.

Более поздний мета-анализ сравнительных исследований эффективности венлафаксина, СИОЗС и ТЦА, проведенный M. Vaeger и соавт. [10], показал преимущество венлафаксина не только по уровню терапевтического ответа, но и по частоте достижения ремиссии. По параметрам безопасности и переносимости венлафаксин был сравним с СИОЗС и значительно превосходил ТЦА. В данном мета-анализе также выявлено, что у больных с резистентной депрессией (после нескольких безуспешных курсов тимоаналептической терапии) при применении венлафаксина отмечается более выраженная

редукция симптоматики, чем при использовании бупропиона и СИОЗС (сертралин, флуоксетин, циталопрам и пароксетин) [10]. Основываясь на приведенных данных литературы, некоторые авторы предлагали рассматривать венлафаксин в качестве препарата первого выбора для лечения депрессии [34, 41].

В зарубежных и отечественных исследованиях анализировалась способность венлафаксина воздействовать на тревожную симптоматику в структуре депрессии. В этом отношении заслуживают внимания результаты мета-анализа пяти двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненного J. Davidson и соавт. [17], в котором оценивался не только антидепрессивный, но и анксиолитический эффект венлафаксина по сравнению с флуоксетином у больных с БДР в ходе 6-недельного курса терапии. В работе были выявлены более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссий при использовании обоих антидепрессантов по сравнению с плацебо; при этом терапия венлафаксином статистически значимо превосходила терапию флуоксетином по показателям скорости наступления терапевтического ответа и ремиссии, а также степени и скорости редукции психической тревоги. Кроме того, было установлено превосходство венлафаксина над флуоксетином в отношении частоты достижения ремиссии к концу лечения среди пациентов с выраженной тревогой в структуре депрессии (>2 баллов по пункту психической тревоги шкалы депрессии Гамильтона), хотя анализируется динамика лишь одного пункта (психическая тревога) [17]. Таким образом, венлафаксин значительно раньше и полнее, чем флуоксетин, проявлял анксиолитическое действие, и, следовательно, является более эффективным средством для лечения тревожной депрессии.

В открытом сравнительном исследовании эффективности венлафаксина и амитриптилина у больных с тревожными депрессиями, проведенном отечественными авторами [6], было выявлено, что результативность лечения тем или другим препаратом зависит от особенности психопатологической структуры расстройства. В частности, по показателям скорости и уровня терапевтического ответа при тревожно-меланхолическом варианте депрессии более эффективным оказалось применение амитриптилина, при тревожно-адинамическом варианте различий между препаратами не было выявлено, а при тревожно-ипохондрическом варианте депрессии (при котором, наряду с тревожно-депрессивными симптомами, значительное место в клинической картине занимали соматоформные симптомы с ипохондрической фиксацией на них) отмечалось преимущество венлафаксина. Примечательно, что при психометрической оценке тяжести симптоматики (посредством шкал депрессии и тревоги Гамильтона) перед началом лечения наибольшая тяжесть, как по показателям депрессии,

так и тревоги наблюдалась у больных с тревожно-ипохондрическим вариантом депрессии.

Результаты российского многоцентрового постмаркетингового исследования эффективности и безопасности венлафаксина с участием 297 пациентов с депрессией показали, что редукция симптоматики при типичных вариантах депрессивного синдрома (тоскливо-тревожном и тоскливом) опережала таковую при тревожном и астено-депрессивном вариантах депрессии [3]. Однако, несмотря на различия в скорости терапевтического ответа, итоговые результаты через 3 месяца лечения у пациентов с различными синдромальными формами были сходными. Авторы отметили, что снижение показателей шкал депрессии и тревоги Гамильтона происходило практически одновременно. Синхронность антидепрессивного и анксиолитического действия венлафаксина также была выявлена Н.Г. Незнановым и соавт. [5] при лечении пациентов с тяжелой депрессией и выраженной тревогой: редукция показателей психометрических шкал, использованных для оценки уровня депрессивной и тревожной симптоматики, достигала статистически значимых различий к третьей неделе лечения по сравнению с началом исследования.

По данным С.Н. Мосолова и соавт. [4], при применении венлафаксина у больных с умеренной и тяжелой депрессией значительная редукция тревожной и депрессивной симптоматики отмечалась уже ко второй неделе лечения, благодаря чему исчезала необходимость дополнительного использования транквилизаторов. При этом наблюдалась достаточно высокая переносимость терапии: ни у одного пациента не было зарегистрировано тяжелых нежелательных явлений, в подавляющем большинстве случаев побочные эффекты имели дозозависимый характер и наблюдались, преимущественно, в течение первых двух недель терапии [4].

Возможности применения венлафаксина при терапии широкого спектра тревожных расстройств были изучены во многих исследованиях [19, 56]. Наибольшая доказательная база по купирующей и противорецидивной эффективности препарата накоплена при ГТР, несколько меньшая – при СФ и ПР. Венлафаксин стал первым антидепрессантом, рекомендованным в США для лечения ГТР на основании плацебо-контролируемых и сравнительных исследований, в которых сопоставлялось его действие с другими антидепрессантами, а также бупропионом и диазепамом [56].

В ряде работ учитывались не только показатели достижения терапевтического ответа и ремиссии в процессе курсовой терапии больных с ГТР, но и скорость и дозозависимость анксиолитического эффекта венлафаксина [17, 46]. Сообщалось, что различия с плацебо регистрируются чаще всего на второй неделе, однако в полной мере эффективность на протяжении всего периода наблюдения (до 24 нед.)

развивается и сохраняется только при применении более высоких доз (75, 150 или 225 мг/сут) [8, 39].

Дозозависимый характер анксиолитического действия венлафаксина у пациентов с ГТР был подробно изучен в плацебо-контролируемом исследовании, проведенном C.Allgulander и соавт. [8]: в группах с фиксированными дозами препарата 37,5 мг/сут, 75 мг/сут и 150 мг/сут редукция среднего бала по шкале тревоги Гамильтона составляла 61, 68 и 74% соответственно, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 46% [8]. В отношении переносимости было выявлено, что частота возникновения побочных эффектов (таких как тошнота, головокружение, потливость, сухость во рту, запор) обратно коррелировала с длительностью терапии, статистически значимо не коррелировала с дозой препарата и не отличалась от плацебо: для групп плацебо и 37,5, 75 и 150 мг/сут венлафаксина при краткосрочном курсе (8 нед.) она составила – 82, 87, 93, 88% соответственно, при долгосрочном (24 нед.) – 56, 62, 69, 65% соответственно [8].

Противорецидивное действие венлафаксина при ГТР было изучено K.Rickels и соавт. [47] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 18 недель с участием 268 пациентов. В первой (открытой) фазе исследования пациенты принимали в течение 6 месяцев венлафаксин пролонгированного действия, затем (на 2-й фазе) были рандомизированно распределены на две группы в соотношении 3:2 к плацебо. Спустя еще 6 месяцев (на 3-й фазе) группу пациентов, принимавших венлафаксин, вновь рандомизированно разделили в соотношении 1:3 к плацебо. Пациенты, получавшие во 2-й фазе плацебо, продолжили принимать его в 3-й фазе еще в течение 6 месяцев. При анализе полученных данных было выявлено, что частота рецидивов обратно коррелировала с длительностью терапии венлафаксином: среди пациентов, принимавших венлафаксин в течение всего периода исследования, обострения возникали значительно реже, чем среди пациентов, переведенных в группу плацебо через 12 и 6 месяцев исследования (9,8, 32,4 и 53,7% соответственно). Таким образом, длительное применение венлафаксина обеспечивало значительное снижение рецидивов ГТР [47].

ПР с или без агорафобии, по мнению авторов, также поддается терапии венлафаксином в дозах 75–225 мг/сут, что подтверждалось в плацебо-контролируемых исследованиях [12, 33]. В двух сравнительных исследованиях длительностью 12 недель была выявлена сходная эффективность при применении венлафаксина в дозах 75–225 мг/сут и пароксетина в дозе 40 мг со значительным превосходством препаратов над плацебо по показателям уменьшения частоты панических приступов и проявлений тревоги ожидания, а также уровня достижения ремиссии (прекращения панических атак) [32, 43]. В дозе 225 мг/сут венлафаксин даже превзошел

пароксетин при сопоставлении процента пациентов, достигших ремиссии.

Эффективность венлафаксина при фармакотерапии пациентов с СФ также изучалась в нескольких сравнительных исследованиях, в которых были выявлены сходные показатели редукции симптоматики при применении венлафаксина в дозах 75–225 мг/сут и пароксетина в дозах 20–50 мг/сут [7, 33]. Однако пациенты, принимавшие венлафаксин, достоверно чаще достигали ремиссии, чем пациенты, получавшие пароксетин.

Приведенные выше данные подтверждают высокую эффективность венлафаксина как при лечении «чистых» тревожных и депрессивных расстройств, так и при терапии депрессий, сочетающихся с тревожной симптоматикой, в основном определявшейся исследователями дименсионально на основании показателей психометрических шкал. В то же время, лишь в небольшом числе публикаций рассматривались возможности применения препарата у больных с коморбидными состояниями, при которых и депрессивное, и тревожное расстройство в полной мере соответствовали диагностическим критериям современных классификационных систем.

В одном из таких сравнительных плацебо-контролируемых исследований оценивалась эффективность венлафаксина и флуоксетина у 368 пациентов с БДР, среди которых была выделена группа из 92 пациентов с сопутствующим ГТР [53]. В течение 12-недельного периода лечения у пациентов с коморбидным ГТР в группе венлафаксина, в отличие от группы флуоксетина, наблюдалось статистически значимое снижение показателей рейтинговых шкал депрессии и тревоги Гамильтона по сравнению с группой плацебо. Авторы отметили, что в целом скорость терапевтического ответа была ниже у пациентов с коморбидным ГТР, чем без него [53].

G.Perugi и соавт. [42], проанализировав скорость редукции симптоматики при приеме венлафаксина у пациентов с ГТР, коморбидного БДР либо дистимии, заключили, что депрессивные симптомы редуцировались значительно раньше, чем тревожные (8-я и 24-я нед. соответственно). Кроме того, авторами было отмечено, что тревожная симптоматика подвергалась более полной редукции при ГТР с коморбидной дистимией, чем с коморбидным БДР [42].

В недавнем открытом несравнительном исследовании, проведенном A.D.Kulenovic и соавт. [31], было задействовано 30 пациентов с коморбидными депрессией (депрессивный эпизод или рекуррентное депрессивное расстройство) и ГТР. Авторы выявили значительную редукцию среднего балла по всем использованным психометрическим шкалам как при оценке депрессивной, так и тревожной симптоматики, причем к концу лечения у 23,3% больных была установлена ремиссия, у 56,7% – терапевтический ответ, и у 20% – улучшение состояния. Что касается переносимости препарата, то у 80% она

была оценена как «отличная» и у 20% – как «очень хорошая» [31].

Суммируя приведенные литературные данные, можно заключить, что венлафаксин обладает быстрым, мощным и сбалансированным эффектом в отношении редукции симптоматики депрессии и

тревоги наряду с благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности, что обуславливает целесообразность его применения при купирующей и противорецидивной терапии больных с широким кругом депрессивных и тревожных расстройств, в том числе с коморбидной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 11. № 2. С. 2–7.
2. Занен П. Применение венлафаксина в терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. № 1.
3. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2007. № 4. С. 29–32.
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В., Тимофеев И.В., Ладыженский М.Я., Сердитов О.В. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии // Трудный пациент. 2007. № 11.
5. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Желтякова Ж.А., Виницкая А.Г. Применение велафакса у пациентов с коморбидной депрессией и тревогой // Современная терапия психических расстройств. 2008. № 3. С. 40–43.
6. Шукина Е.П., Бунькова К.М., Изотова Е.А., Гончарова Е.М. Сравнительное исследование эффективности препаратов венлафаксин и амитриптилин у больных с тревожными депрессиями // Российский медицинский журнал. 2012. № 2.
7. Allgulander C. et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine // Human Psychopharmacol. Clin. Experiment. 2004. Vol. 19. N 6. P. 387–396.
8. Allgulander C., Hackett D., Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder // Br. J. Psychiatr. 2001. Vol. 179. N 1. C. 15–22.
9. Altamura A.C. et al. Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. Vol. 7. N 4. P. 481–487.
10. Bauer M. et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2009. Vol. 259. N 3. P. 172–185.
11. Blier P., Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011. Vol. 7. Suppl. 1. P. 15–20.
12. Bradwejn J., Emilien G., Whitaker T. Treatment of panic disorder with venlafaxine XR // Br. J. Psychiatry. 2005. Vol. 187. C. 352–359.
13. Brown T.A. et al. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample // J. Abnorm. Psychol. 2001. Vol. 110. N 4. C. 585.
14. Brown T.A., Barlow D.H. A proposal for a dimensional classification system based on the shared features of the DSM-IV anxiety and mood disorders: implications for assessment and treatment // Psychol. Assessment. 2009. Vol. 21. N 3. C. 256.
15. Bukh J.D., Andersen P.K., Kessing L.V. Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression – a prospective 5-year follow-up study // Psychol. Med. 2016. Vol. 46. N 6. C. 1151–1161.
16. Conradi H.J., Ormel J., De Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // Psychol. Med. 2011. Vol. 41. N 6. C. 1165–1174.
17. Davidson J.R.T. et al. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms // Depression Anxiety. – 2002. T. 16. N 1. C. 4–13.
18. Delgado P.L. Depression: the case for a monoamine deficiency // J. Clin. Psychiatr. 2000.
19. Dell'Osso B. et al. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in anxiety disorders: a comprehensive review of their clinical efficacy // Human Psychopharmacol. Clin. Experiment. 2010. Vol. 25. N 1. P. 17–29.
20. Derivan A., Entsuah A.R., Kikta D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action // Psychopharmacology Bull. 1995.
21. Domschke K. et al. Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. N 4. P. 621–622.
22. Dremencov E., Mansari M., Blier P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain // Biol. Psychiatr. 2007. Vol. 61. N 5. P. 671–678.
23. Einarson T.R. et al. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Therapeut. 1999. Vol. 21. N 2. P. 296–308.
24. Entsuah R., Derivan A., Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients // Clin. Therapeut. 1998. T. 20. N 3. P. 517–526.
25. Fava M. et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR* D // Psychol. Med. 2004. Vol. 34. N 7. P. 1299.
26. Fava M. et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report // Am. J. Psychiatr. 2008. Vol. 165. N 3. P. 342–351.
27. Feighner J.P., Entsuah A.R., McPherson M.K. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients // J. Affect. Dis. 1998. Vol. 47. N 1. P. 55–62.
28. Guelfi J.D. et al. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia // J. Clin. Psychiatr. 1995.
29. Holliday S.M., Benfield P. Venlafaxine // Drugs. 1995. Vol. 49. N 2. C. 280–294.
30. Khan A., Fabre L.F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients // Psychopharmacol. Bull. 1990. Vol. 27. N 2. P. 141–144.
31. Kulenovic A.D., Kucukalic A., Bravo-Mehmedbasic A.P. Venlafaxine in depressive disorder comorbid with generalized anxiety disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 24. P. S466–S467.
32. Lepola U. et al. Venlafaxine XR and paroxetine in the short-term treatment of panic disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 13. P. S378.
33. Liebowitz M.R. et al. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder // J. Clin. Psychiatr. 2005. Vol. 66. N 2. C. 238–247.
34. Llorca P.M., Fernandez J.L. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation // Int. J. Clin. Practice. 2007. Vol. 61. N 4. P. 702–710.
35. Middeldorp C.M. et al. Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes? // Genes, Brain Behav. 2010. Vol. 9. N 7. P. 808–816.
36. Montgomery S.A. et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence // Int. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 22. N 6. C. 323–329.
37. Montoya A. et al. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety // Neuropsychiatr. Dis. Treatment. 2016. Vol. 12. P. 541.
38. Moron J.A. et al. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. N 2. P. 389–395.
39. Nutt D.J. Care of depressed patients with anxiety symptoms // J. Clin. Psychiatr. 1999.
40. Papakostas G.I., Fan H., Tedeschi E. Severe and anxious depression: combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitors // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22. N 5. P. 347–355.
41. Perahia D.G.S. et al. Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression // J. Psychiatr. Res. 2009. Vol. 43. N 5. P. 512–518.
42. Perugi G. et al. Open-label evaluation of venlafaxine sustained release in outpatients with generalized anxiety disorder with comorbid major depression or dysthymia: effectiveness, tolerability and predictors of response // Neuropsychobiol. 2002. Vol. 46. N 3. P. 145–149.
43. Pollack M. et al. A comparison of venlafaxine XR and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder // Neuropsychopharmacol. 2004. Vol. 29. P. 201–202.

44. Rao S. Anxious depression: clinical features and treatment // *Curr. Psychiatry Rep.* 2009. Vol. 11. N 6. С. 429–436.
45. Redrobe J.P. et al. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity // *Psychopharmacol.* 1998. Vol. 138. N 1. P. 1–8.
46. Rickels K. et al. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder // *Am. J. Psychiatr.* 2000. Vol. 157. N 6. P. 968–974.
47. Rickels K. et al. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2010. Vol. 67. N 12. P. 1274–1281.
48. Rush A.J. The varied clinical presentations of major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 68. P. 4–10.
49. Sanderson W.C., Beck A.T., Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression // *Am. J. Psychiatry.* 1990. Vol. 147. P. 1025–1028.
50. Schweizer E. et al. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991. Vol. 11. N 4. P. 233–236.
51. Scott K.M. et al. Depression–anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys // *J. Affect. Dis.* 2007. Vol. 103. N 1. P. 113–120.
52. Seo H.J. et al. Distinctive clinical characteristics and suicidal tendencies of patients with anxious depression // *J. Nerv. Mental Dis.* 2011. Vol. 199. N 1. P. 42–48.
53. Silverstone P.H., Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2001.
54. Smith D. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis // *Br. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 180. N 5. P. 396–404.
55. Stahl S.M., Mendels J., Schwartz G.E. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22. N 4. P. 388–392.
56. Thase M.E. Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR // *Exp. Rev. Neurotherapeutics.* 2006. Vol. 6. N 3. P. 269–282.
57. Whiteford H.A. et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* 2013. Vol. 382. N 9904. P. 1575–1586.
58. Wiethoff K. et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. N 8. P. 1047–1054.
59. World Health Organization et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates, 2017.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Т.И. Вазагаева, А.И. Федорова

В статье освещаются некоторые проблемы фармакотерапии антидепрессантами больных с коморбидными депрессией и тревогой, приводятся результаты клинических исследований эффективности применения венлафаксина при лечении больных с различными расстройствами тревожно-депрессивного спектра, в том числе сочетанной депрессивной и тревожной патологией. Проведенный анализ

литературных данных указывает на высокую антидепрессивную и анксиолитическую активность венлафаксина наряду с благоприятным профилем переносимости.

Ключевые слова: венлафаксин, антидепрессанты, коморбидные депрессивные и тревожные расстройства.

VENLAFAXINE IN THE TREATMENT OF COMORBID DEPRESSIVE AND ANXIOUS DISORDERS

T.I. Vazagayeva, A.I. Fedorova

The authors highlight a number of issues associated with using antidepressants in the treatment of comorbid depression and anxiety and review the results of clinical investigations concerning efficacy of venlafaxine in the treatment of patients with various disorders of anxious-depressive spectrum including combinations of depressive and

anxious disorders. Analysis of literature shows prominent antidepressive and anxiolytic properties of venlafaxine, and good tolerability profile of this medication.

Key words: venlafaxine, antidepressants, comorbid depressive and anxious disorders.

Вазагаева Тамара Иродионовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Федорова Анастасия Игоревна – аспирант отделения новых средств и методов терапии отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: fedorova.anastasya@gmail.com

РИСПЕРИДОН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ: АНАЛИЗ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 24 МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯМИ

Г.П. Костюк¹, М.В. Курмышев¹, М.С. Зайцева¹, А.Ю. Кузьменко¹,
А.Н. Ханнанова²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева
Департамента здравоохранения города Москвы

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина
Департамента здравоохранения города Москвы

Одним из основных направлений модернизации психиатрической службы в г.Москва является перенос акцента оказания помощи со стационарных во внебольничные условия, в среду естественного социального окружения с возможно большим ее приближением к месту проживания пациента. Однако, несмотря на значительное развитие амбулаторной службы в течение последних лет, особую группу больных составляют часто госпитализируемые пациенты. Установлено, что на каждом участке диспансера такая группа (пациенты, госпитализируемые 2 раза и более за 2 года) составляют примерно 14% от всех наблюдаемых больных с шизофренией, которые вместе с тем дают 90% госпитализаций с участка диспансера [3]. Такие пациенты являются наиболее сложными для курации в амбулаторных условиях и их лечение сопряжено со значительно большими затратами [2, 8]. Чаще всего это пациенты с неблагоприятным типом течения заболевания, злоупотребляющие спиртными напитками и имеющие низкую социальную и внутрисемейную поддержку. Обострения у таких пациентов ассоциированы с повышенным риском суицидальных попыток, агрессивных и аутоагрессивных действий. Одной из наиболее частых причин обострений и повторных госпитализаций у больных шизофренией является полное или частичное несоблюдение рекомендаций врача по лечению [21]. Применение антипсихотиков пролонгированного действия при лечении шизофрении у пациентов, некомплаентных к терапии, является «золотым стандартом», включенным в клинические рекомендации РФ, Великобритании и США. [1, 7]. В многочисленных исследованиях было показано, что применение антипсихотиков пролонгирован-

ного действия оказывает благоприятное влияние на комплаенс пациентов, улучшает качество ремиссий и снижает частоту и длительность повторных госпитализаций [8, 9, 16, 17].

Целью нашего исследования был анализ эффективности и безопасности 2-х летней терапии рисперидоном пролонгированного действия (Рисполепт-Конста, РК) у больных с частыми госпитализациями.

Материалы и методы

В группу наблюдения были включены пациенты с диагнозом «Шизофрения», установленным в соответствии с критериями МКБ-10, с частыми госпитализациями (3 и более за 36 мес., предшествующих включению в исследование). Все пациенты наблюдались в ПНД №15 г.Москвы. В рамках рутинной клинической практики пациенты в группах наблюдения в период обострения были переведены с таблетированной терапии на пролонгированный препарат рисполепт конста (РК). Доза препарата была 25 мг, 37,5 мг или 50 мг и могла динамически меняться в зависимости от состояния пациентов. Каждые 3 месяца проводилась оценка выраженности психотической симптоматики по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) и качества жизни и социального функционирования по шкале оценки личностного и социального функционирования (PSP). После включения в исследование изучались также истории болезни и карты пациентов. Анализу подвергались терапия до включения в исследование, частота и длительность госпитализаций.

В исследование были включены 27 человек. Период двухлетнего наблюдения завершило 20 пациентов. Три пациента выбыли из исследования по не

связанным с терапией причинам (1 погиб в ДТП, двое сменили место жительства). Ряду пациентов потребовалась смена основного антипсихотика: в двух случаях была необходима госпитализация в связи с обострением продуктивной симптоматики; у одной пациентки терапия была скорректирована в режиме дневного стационара в связи с развитием лактореи; 1 пациент был переведен на ксеплион в связи со стабильным состоянием и желанием пациента и его родственников реже посещать ПНД.

Клинико-демографические характеристики пациентов, вошедших в итоговый анализ, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики группы

Возраст (лет)	36,4±8,1
Пол:	
Мужчин	10 (50%)
Женщин	10 (50%)
Длительность заболевания (лет)	9,8±2,3
Инвалидность:	
Да	17 (85%)
Нет	3 (15%)

Характеристики включенных пациентов типичны для больных шизофренией, получающих психофармакотерапию [2]. Большинство пациентов – трудоспособного возраста, но имеющие инвалидность [4] и значительный (более 10 лет) стаж заболевания.

Результаты и их обсуждение

Анализ диспансерных карт и историй болезни показал, что из 20 пациентов у 11 (55%) был опыт применения антипсихотиков пролонгированного действия (зуклопентиксола депо или галоперидола деканоата) в стационаре или при дальнейшем наблюдении в амбулаторных условиях. У большей части из них (7 чел., 35%) применение классических нейролептиков приводило к развитию выраженной нейролепсии. В ряде случаев (3 пациента, 15%) развитие признаков нейролептического синдрома было связано с отказом от приема корректоров. Плохая переносимость зачастую может быть объяснена резидуальным органическим поражением головного мозга, связанным с алкоголизацией, травмами, наличием сопутствующей соматической патологии. 9 пациентам (45%) ранее антипсихотики пролонгированного действия не назначались, что отчасти также можно объяснить опасениями врачей развития побочных эффектов.

Анализ сопутствующей терапии до и после включения в исследование приведен в табл. 2.

Таблица 2

Сопутствующая фармакотерапия

Группа препаратов	До начала лечения РК, n (%)	Через 24 месяца терапии РК	p
Антидепрессанты	7 (35%)	3 (15%)	p<0,01
Нормотимики	8 (40 %)	9 (45%)	p>0,05
Бензодиазепины	16 (80%)	4 (20%)	p<0,01
Антихолинергические препараты	14 (70%)	3 (15%)	p<0,01
Соматотропные препараты	8 (40%)	7 (35%)	p>0,05

За 24 месяца терапии РК снижалась потребность в назначении сопутствующей терапии. Данный тезис относился только к психотропным препаратам и количество пациентов, нуждавшихся в назначении соматотропной терапии, осталось на том же уровне. Стабилизация состояния позволила снизить потребность пациентов в антидепрессантах. Кроме того, улучшение статуса пациентов, давшее возможность отменить антидепрессанты, можно объяснить редукцией вторичной негативной симптоматики на фоне терапии РК, обусловленной явлениями нейролепсии, проявлениями постпсихотической депрессии и психологической реакцией больного на болезнь. Благоприятный профиль переносимости РК обеспечил снижение потребности в антихолинергических препаратах и бензодиазепинах, при этом потребность в нормотимиках осталась на прежнем уровне. Оптимизация схем сопутствующей психофармакотерапии на фоне лечения РК отмечалась и в более ранних публикациях [6, 16].

В течение 24 месяцев наблюдения происходила стабилизация состояния, редукция позитивной и негативной симптоматики и постепенное формирование ремиссии. Динамика суммарного балла по шкале PANSS показана на рис. 1.

На рисунке показано, что редукция психотической симптоматики у пациентов, получающих РК, наиболее интенсивно происходит в первые 6 месяцев терапии, а

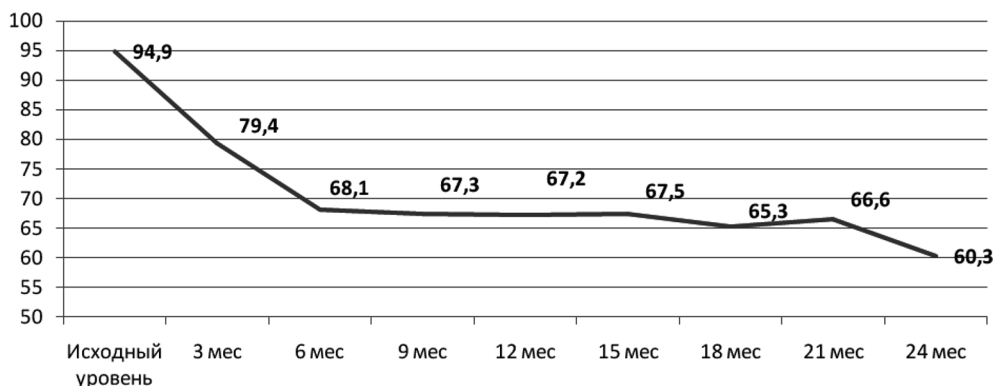


Рис. 1. Динамика редукции суммарного балла по шкале PANSS

Примечания: * – p<0,05 при сравнении с оценкой 3 месяца назад.

затем выходит на плато. Через 3 месяца терапии происходило статистически значимое снижение суммарного балла оценки PANSS относительно исходного уровня (с $94,9 \pm 22,2$ до $79,4 \pm 18,2$). Через 6 месяцев терапии суммарный бал снизился до $68,1 \pm 14,6$, редукция симптоматики относительно баллов через 3 месяца также была статистически значима. При последующих оценках выраженность психотической симптоматики по суммарному баллу PANSS оставалась примерно на одном уровне ($67,3 \pm 15,6$ через 9 мес., $67,2 \pm 14,9$ через 12 мес., $67,5 \pm 12,8$ через 15 мес., $65,3 \pm 16,1$ через 18 мес., $66,6 \pm 18,1$ через 21 мес. и $60,3 \pm 17,3$ через 24 мес.). Степень снижения не достигала статистической значимости.

В других долгосрочных исследованиях также было показано постепенное углубление ремиссии, после перевода пациентов с пероральной на парентеральную пролонгированную форму антипсихотиков [16, 18]. Однако степень улучшений превышает приведенные в публикациях данные, что можно объяснить особенно-

стью когорты пациентов с частыми госпитализациями, участвовавших в данном исследовании, показатели которой могут отличаться от когорты в мультицентровых международных исследованиях. Сам факт согласия пациентов участвовать в исследовании, регулярное посещение ПНД и их динамическое наблюдение также повышали комплаентность и способствовали стабилизации состояния.

В то же время дополнительный анализ данных исследования CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Project Schizophrenia Trial) показал, что снижение суммарного балла PANSS на 10 баллов за 3 месяца ассоциировано со значительным снижением риска госпитализаций и экономит при лечении каждого такого пациента 192 доллара за 3 месяца и 1 135 доллара в год [11].

Динамика выраженности позитивной, негативной и общей симптоматики, оцененной по отдельным кластерам шкалы PANSS в группах представлена на рис. 2, 3.

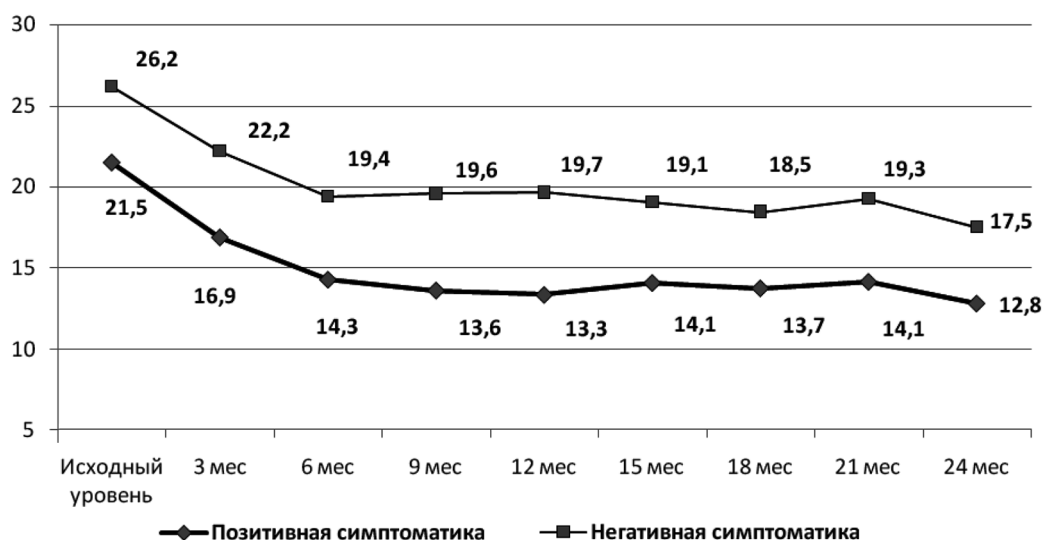


Рис. 2. Динамика редукции позитивной и негативной симптоматики по шкале PANSS
Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим показателем.

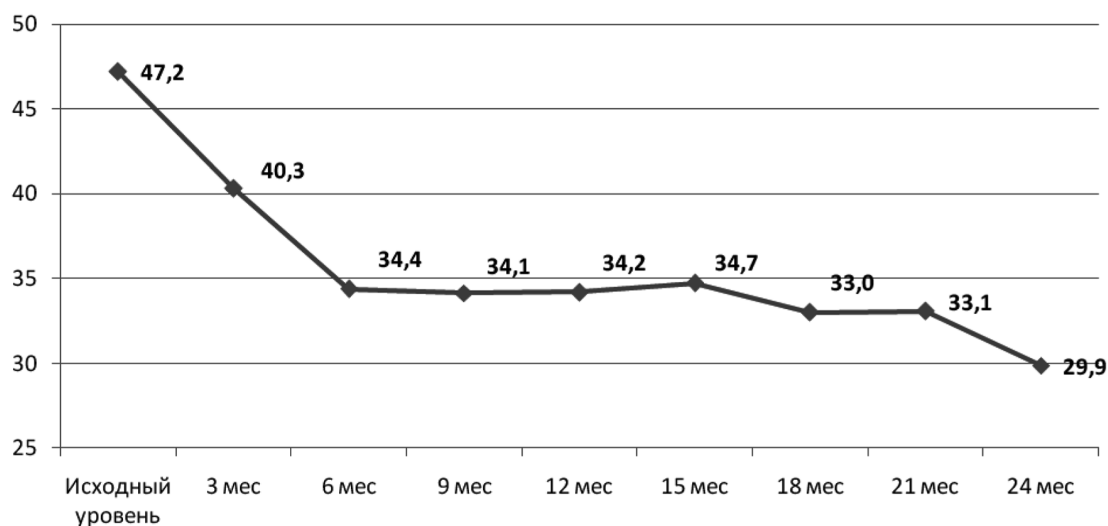


Рис. 3. Динамика редукции общей симптоматики по шкале PANSS
Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим показателем

Наиболее выраженная редукция позитивной симптоматики происходила в первые 6 месяцев терапии РК. Выраженность позитивной симптоматики статистически значимо снижалась через 3 (с $21,5 \pm 4,0$ до $16,9 \pm 3,7$) и 6 месяцев терапии (с $16,9 \pm 3,7$ до $14,3 \pm 2,6$), выходя при последующих оценках на плато ($13,6 \pm 2,6$ через 9 мес., $13,3 \pm 1,8$ через 12 мес., $14,1 \pm 2,0$ через 15 мес., $13,7 \pm 2,1$ через 18 мес., $14,1 \pm 2,8$ через 21 мес., $12,8 \pm 2,7$ через 24 мес.). Схожую динамику имела и редукция негативной симптоматики, что отчасти можно объяснить коррелирующей с позитивной симптоматикой вторичной негативной, попадающей при оценке по шкале PANSS также в раздел негативной. Кроме того, в литературе описано специфическое антинегативное действие РК, что также объясняет положительное влияние препарата на данный кластер симптомов в начале терапии [10, 18].

Через 3 и 6 месяцев терапии отмечалась статистически значимая редукция негативной симптоматики (с $26,2 \pm 4,8$ до $22,2 \pm 4,4$ и затем до $19,4 \pm 4,0$). В дальнейшем выраженность негативной симптоматики составляла: $19,6 \pm 3,4$ через 9 мес., $19,7 \pm 3,6$ через 12 мес., $19,1 \pm 4,0$ через 15 мес., $18,5 \pm 3,7$ через 18 мес., $19,3 \pm 3,8$ через 21 мес. и $17,5 \pm 3,6$ через 24 мес. Степень редукции при измерении на визитах с 9 по 24 месяц не достигала статистической значимости.

Динамика выраженности позитивной и негативной симптоматики имеет те же тенденции, что и динамика суммарного балла PANSS, описанная выше. Данные соотносятся с многочисленными публикациями в литературе, где отмечается, что редукция позитивной симптоматики коррелирует с другими кластерами шкалы [11, 12].

Параллельно с позитивной и негативной симптоматикой происходила редукция баллов общей подшкалы PANSS, которая отражена на рис. 3.

В первые три месяца терапии произошло статистически значимое снижение выраженности общей

симптоматики с $47 \pm 6,3$ баллов до $40,3 \pm 5,2$. На визите через 6 месяцев вновь выявлено статистически значимое снижение баллов (до $34,4 \pm 3,9$). В дальнейшем также отмечалась постепенная редукция общих симптомов, но ее выраженность не достигала статистической значимости ($34,1 \pm 4,4$ через 9 мес., $34,2 \pm 4,2$ через 12 мес., $34,7 \pm 4,7$ через 15 мес., $33,0 \pm 4,3$ через 18 мес., $33,1 \pm 4,6$ через 21 мес., $29,9 \pm 4,4$ через 24 мес.). Положительное влияние терапии на данный кластер симптомов шкалы PANSS чаще всего достигалось за счет улучшения таких симптомов, как «депрессия», «тревога», «чувство вины», «двигательная заторможенность». Ранее в исследованиях также было показано улучшение общей симптоматики шкалы PANSS при переводе пациентов на терапию РК [15, 20].

Параллельно с редукцией позитивной и негативной симптоматики происходило улучшение личностного и социального функционирования больных. Динамика баллов шкалы PSP представлена на рис. 4.

В первые 9 месяцев происходило статистически значимое улучшение личностного и социального функционирования при каждой оценке (с $41,5 \pm 16,5$ на исходном уровне до $49,5 \pm 15,4$ через 3 мес., до $59,3 \pm 16,0$ через 6 мес. и до $67,1 \pm 15,4$ через 9 мес.). В дальнейшем социальное функционирование продолжало улучшаться, но улучшение по баллам PSP не достигало статистической значимости ($66,9 \pm 15,0$ через 12 мес., $70,5 \pm 16,2$ через 15 мес., $71,3 \pm 15,1$ через 18 мес., $71,8 \pm 15,8$ через 21 мес. и $72,4 \pm 14,9$ через 24 мес.).

Полученные данные соотносятся с опубликованными ранее исследованиями, где показано постепенное улучшение социального функционирования при длительном применении РК [5, 14, 15]. Таким образом, улучшение социального функционирования, продемонстрированное в многоцентровых клинических исследованиях, также было подтверждено при назначении РК в рамках рутинной практики.

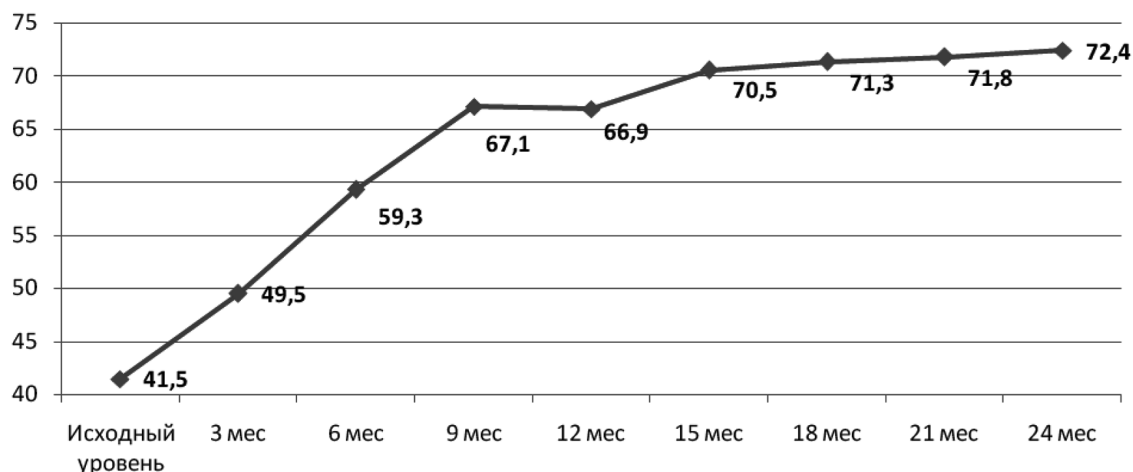


Рис. 4. Динамика баллов по шкале PSP

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим показателем.

Ранее было показано, что улучшение социального функционирования определяется редукцией позитивных и негативных расстройств [14, 19]. Этим объясняется рост показателей социального функционирования в первые 6 месяцев терапии, когда происходила выраженная редукция позитивной и негативной симптоматики. Стабилизация состояния, отсутствие обострений и госпитализаций способствовали дальнейшему росту показателей по шкале PSP в течение всех 24 месяцев терапии.

Госпитализации пациентов в период наблюдения были единичными. Ресурсопотребление до и после перевода на терапию РК отражено в табл. 3.

Таблица 3

Потребность в ресурсах психиатрической помощи до начала терапии РК

	До начала терапии РК	После начала терапии РК
Число госпитализаций в круглосуточный стационар за 24 месяца	3,8±1,2	0,32±0,48
Число госпитализаций в полустационар за 24 месяца	2,8±1,3	0,28±0,34
Число вызовов неотложной помощи за 24 месяцев	5,7±3,4	1,5±0,56

В таблице показано, что за 24 месяца терапии не только снизилось число госпитализаций в круглосуточный стационар, но и существенно уменьшилась нагрузка на другие звенья оказания психиатрической помощи (неотложная помощь, дневные стационары).

Ранее в целом ряде работ было продемонстрировано, что больным с частыми госпитализациями показано назначение антипсихотиков пролонгированного действия [5, 13]. Однако к когорте пациентов с частыми госпитализациями зачастую относят и пациентов с отказом от приема корректоров и плохой переносимостью классических нейролептиков, что осложняет подбор поддерживающей терапии. Оптимизация терапии с использованием РК в качестве базисного нейролептика позволила исключить большую часть пациентов из группы часто госпитализируемых.

Выводы

Длительное (24 мес.) применение РК способствовало стабилизации состояния больных шизофренией с частыми госпитализациями, снижая выраженность всех кластеров психотической симптоматики (позитивной, негативной и общей). В рутинной практике терапия РК упрощала курацию пациентов с частыми госпитализациями в амбулаторном звене, способствуя постепенному клиническому улучшению большинства пациентов, их функциональному восстановлению, что приводило к перераспределению данных пациентов из группы часто госпитализируемых в группу с эпизодическими госпитализациями, ресурсосбережению в системе психиатрической помощи (снижение риска повторных госпитализаций в круглосуточные и дневные стационары, редкий вызов неотложной помощи). Стабилизация состояния дает возможность включить таких пациентов в реабилитационные программы и таким образом ресоциализировать их.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии (WFSBP). Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). часть 2: Поддерживающая терапия и терапия побочных явлений // Современная терапия психических расстройств. Тематический выпуск. 2014. № 2.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика, 2003. 264 с.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. Проблемные группы больных шизофренией. Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незванова и соавт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 485–490.
4. Левина Н.Б., Любов Е.Б., Русакова Г.А. Труд и тяжелое психическое расстройство. Часть I // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20. № 1. С. 91–99.
5. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рисполептом-конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e.STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21. № 3. С. 66–72.
6. Любов Е.Б. Рациональный выбор пролонгированной формы рисполепта: клиническое и фармакоэкономическое обоснование // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 10. № 2. С. 43–49.
7. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении. – 2013 режим доступа: <http://psychiatr.ru>
8. Davies L.M. Economics and schizophrenia: the real cost. / L.M. Davies, M.F. Drummond // Br J Psychiatry. 1994. Vol. 25. P. 18–21.
9. Davis J.M., Matalon L., Watanabe M.D. et al. Depot antipsychotic drugs: Place in therapy // Drugs. 1994. Vol. 47. P. 741–743.
10. Fusar-Poli P., Kempton M.J., Rosenheck R.A. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials // Int. Clin. Psychopharmacol. 2013. N 28. P. 57–66.
11. Glick H.A., Li P., Harvey P.D. The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: an analysis of the CATIE Schizophrenia // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166, N 1–3. P. 110–114.
12. Kelley M.E., White L., Compton M.T., Harvey P.D. Subscale structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a proposed solution focused on clinical validity // Psychiatry Res. 2013. Vol. 30. P. 137–142.
13. Lapeuille M.H. et al. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis // BMC Psychiatry. 2013. Vol. 10. P. 221.
14. Moller H.J. et al. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies // Int. Clin. Psychopharmacol. 2005. Vol. 20. P. 121–130.
15. Olivares J.M. et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) // Eur. Psychiatry. 2009. Vol. 24, N 5. P. 287–296.
16. Peuskens J., Olivares J.M., Pecanek J. et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26, N 3. P. 501–509.
17. Schooler N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64, Suppl. 16. P. 14–17.
18. Schreiner A. et al. Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS // World J. Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 15, N 7. P. 534–545.

19. Taylor D.M., Young C., Patel M. Prospective 6-month follow-up of patients prescribed risperidone long-acting injection: factors predicting favourable outcome // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006. N 9. P. 685–694.
20. Turner M. et al. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19, N 4. P. 241–249.
21. Weiden P.J. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* 2004. Vol. 55. P. 886–891.

РИСПЕРИДОН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ: АНАЛИЗ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 24 МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯМИ

Г.П. Костюк, М.В. Курмышев, М.С. Зайцева, А.Ю. Кузьменко, А.Н. Ханнанова

Был проведен анализ эффективности и безопасности длительного лечения препаратом рисполепт конста среди пациентов с шизофренией (27 чел.), госпитализированных чаще 2 раз за 36 месяцев. В процессе исследования в течение 24 месяцев проводилась клиничко-динамическая оценка психопатологической симптоматики по шкале PANSS и оценка качества жизни по шкале PSP. Результаты исследования показали, что при терапии рисполептом конста в течение всего периода наблюдения происходила стабилизация состояния больных, отражавшаяся в

статистически значимой редукции баллов шкалы PANSS в кластерах позитивной, негативной и общей симптоматики и улучшение их качества жизни по шкале PSP. За 24 месяца терапии не только снизилось число госпитализаций в круглосуточный стационар, но и существенно уменьшилась нагрузка на другие звенья оказания психиатрической помощи (неотложная помощь, дневные стационары).

Ключевые слова: шизофрения, регоспитализация, пролонгированные инъекционные антипсихотики.

PROLONGED-RELEASE RISPERIDON: ANALYSIS OF 24-MONTHS TREATMENT OF PATIENTS WITH FREQUENT HOSPITALISATIONS

G.P. Kostyuk, M.V. Kourmyshev, M.S. Zaitseva, A.Yu. Kouzmenko, A.N. Khannanova

The authors report on efficacy and safety of long-term treatment with Rispolept Consta in schizophrenic patients with hospitalization rate higher than twice in 36 months. Rispolept Consta was prescribed to 27 patients as a part of routine practice. The patients were followed for 24 months and their condition was evaluated by means of PANSS (psychopathological symptoms) and PSP (quality of life) scales. Results show that use of Rispolept Consta was associated with further develop-

ment of remission, with reduction of PANSS scores in positive, negative and general symptom clusters, and improved quality of life on PSP. During the investigated period, the rate of hospitalizations decreased along with the rate of using other psychiatric services (emergency care, day hospitals).

Key words: schizophrenia, repeated hospitalization, prolonged-release antipsychotics for injection.

Костюк Георгий Петрович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ ПКБ №1 им.Н.А.Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист-психиатр Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: kgp@yandex.ru

Курмышев Марат Витальевич – заместитель главного врача по медицинской части филиала «Психоневрологический диспансер №15» ГБУЗ ПКБ №1 им.Н.А.Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: 5086773@mail.ru

Зайцева Мария Сергеевна – заведующая дневным стационаром филиала «Психоневрологический диспансер №15» ГБУЗ ПКБ №1 им.Н.А.Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: mstremousova@gmail.com

Кузьменко Анастасия Юрьевна – заведующая отделением интенсивного оказания психиатрической помощи филиала «Психоневрологический диспансер №15» ГБУЗ ПКБ №1 им.Н.А.Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: kuzmenkoau83@mail.ru

Ханнанова Ангелина Наилевна – к.м.н., заведующая отделением ГБУЗ ПКБ №4 им.П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: a.khannanova@gmail.com

МЕТОД ТРАНСЛИНГВАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОРГАНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Лобачев¹, А.А. Марченко¹, С.А. Никольская¹, Е.В. Бугорский²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург,

² ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и
реабилитологии» Москва

О важном медицинском и социальном значении когнитивных нарушений (КН) при органических заболеваниях головного мозга говорит большая их распространенность в популяции, которая оценивается в 2–10% у лиц в возрасте старше 65 лет и 5–25% – старше 85 лет [5], а также особенности динамики заболевания, которая характеризуется хроническим, нередко прогрессирующим течением, приводящим во многих случаях к инвалидизации больных. Говоря о динамике распространенности этой патологии можно отметить, что данная проблема актуальна и для Вооруженных Сил РФ [3], что обусловлено как увеличением срока службы военнослужащих по контракту, так и спецификой профессиональной деятельности, отличающейся подверженностью риску ЧМТ (черепно-мозговая травма). Сказанное указывает на необходимость усовершенствования существующих методов диагностики, лечения и реабилитации этой категории больных.

В диагностическом плане выявление когнитивных расстройств базируется на широком использовании различных нейропсихологических методик, среди которых наибольшее распространение получила Шкала краткого исследования психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE). Однако для принятия окончательного решения о тяжести патологии использование MMSE не рекомендовано, поскольку, как было отмечено, диагностическая ценность этой методики не является абсолютной, а носит в определенной степени избирательный характер, и она мало пригодна в отношении легких когнитивных нарушений [6], что обусловлено низкой чувствительностью к нарушениям памяти и исполнительных функций на начальных стадиях их развития.

Более подробной и, соответственно, более чувствительной батареей тестов является Монреальская шкала оценки когнитивных функций или MoCA-тест.

Данная шкала в настоящее время рекомендуется большинством современных экспертов в области когнитивных нарушений. Чувствительность и специфичность MoCA-теста более высокая (90 и 87% соответственно) по сравнению с MMSE, поэтому Монреальская когнитивная шкала пригодна для выявления не только выраженных, но и умеренных когнитивных нарушений для выявления когнитивной дисфункции у пациентов со значениями теста MMSE более 26 баллов [8]. Однако система формализованной оценки MoCA-теста не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного балла и мало пригодна для исследования динамики легких когнитивных расстройств на начальных стадиях их развития, которые проходят незамеченными, тем самым не реализуется возможность замедлить когнитивное снижение. Приведенные сведения обуславливают целесообразность расширения диагностического процесса более чувствительными инструментами для ранней диагностики КН при органических заболеваниях головного мозга.

В терапевтическом плане в настоящее время наиболее активно разрабатываются и применяются фармакологические методы коррекции когнитивных нарушений, тогда как физиотерапевтическим методам, таким как электростимуляция (ЭС), уделяется гораздо меньше внимания, что обусловлено недостаточной исследованностью вероятных механизмов их терапевтического действия и эффективностью данных методов.

Среди методов ЭС при лечении ОЗГМ наибольшее внимание уделяется транскраниальной электростимуляции, изучению которой в настоящее время посвящено более 500 текущих клинических исследований. Уже было показано, что транскраниальная стимуляция оказывает положительное влияние на

концентрацию внимания [8], скорость обучения и вербальную память, причем терапевтический эффект отличался устойчивостью и долгосрочностью [10]. Однако, широкому внедрению данного метода препятствует отсутствие стандартизированных схем в доказательной базе и высокий разброс результатов при использовании различных приборов.

Транслингвальная электростимуляция является относительно новым и, как следствие, малоизученным и не распространенным видом неинвазивной стимуляции головного мозга с использованием биологической обратной связи посредством модулирующего воздействия через ядра тройничного и лицевого нервов на стволовые структуры головного мозга. Это сертифицированный и безопасный метод активации процессов нейропластичности, эффективность которого описана при различных заболеваниях центральной нервной системы, при травмах, рассеянном склерозе, последствиях инсульта. Было доказано, что транслингвальная электростимуляция оказывает положительное влияние на уменьшение вестибулярной дисфункции у пациентов в ранние сроки после оперативного вмешательства (стапедопластики) [4]. Результаты другого исследования [1] свидетельствуют о позитивной динамике неврологических показателей у больных в раннем восстановительном периоде инсульта в виде достоверного уменьшения степени пареза, постепенного регресса чувствительных и координаторных нарушений. При этом в доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют какие-либо сведения об исследованиях с применением этого метода в области психиатрии, чем и обусловлена актуальность данной работы.

Цель исследования – определить целесообразность использования транслингвальной нейростимуляции в лечебном процессе у пациентов с органическим заболеванием головного мозга для улучшения когнитивных показателей.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 31 пациент клиники психиатрии ВМедА с установленным диагнозом из рубрики F00–F09 (органические, включая симптоматические психические расстройства) за исключением больных с деменцией, эпилепсией, психотическими расстройствами и выраженными аффективными нарушениями. У всех пациентов было получено информированное согласие в письменном виде.

Таблица 1

Характеристика исследуемого контингента

	Количество человек	Средний возраст (в годах)	Длительность заболевания (в годах)
Группа исследования (n1)	21	64,5±8,8	18,25±9,94
Группа контроля (n2)	10	69,3±4,9	24,0±11,5

Средний возраст испытуемых составлял 66,5±7,3 лет; длительность заболевания 20,7±10,1 лет. Все пациенты страдали гипертонической болезнью, артериальной гипертензией, энцефалопатией и получали лекарственную терапию в соответствии со стандартом оказания психиатрической помощи. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: основная группа (21 чел.), которой проводились тренинги с нейростимуляцией, и группа контроля (10 чел.), получавшая плацебо-процедуры.

Таблица 2

Распределение больных по диагностическим рубрикам

Диагноз, код МКБ-10	Основная группа (n1)	Группа контроля (n2)
Органическое депрессивное расстройство [F06.3]	3	2
Органическое тревожное расстройство [F06.4]	1	2
Органическое эмоционально лабильное расстройство [F06.6]	15	5
Органическое заболевание головного мозга с когнитивными нарушениями [F06.7]	2	1

Для диагностики когнитивных и аффективных нарушений использовались стандартные психодиагностические методики: MMSE [7], MoCA-тест [9] и Госпитальная шкала тревоги и депрессии [11]. Оценка когнитивных функций до и после проведения тренингов осуществлялась на базе предъявления черно-красной таблицы Горбова-Шультце [2], методики «Заучивание 10 слов» А.Р.Лурия [2] и субтестов Векслера на ассоциативную и механическую память [9].

Коррекцию когнитивных функций проводили с использованием портативного стимулятора PoNStm и блока логических флеш-игр «Lumosity» (Lumos Labs©, Сан-Франциско, Калифорния), направленных на тренировку памяти и внимания. Использовались следующие модули: «Lost in migration» («Особенности миграции») – тренажер скорости реакции; «Числа» – для тренировки навыка визуальной структуризации; «Follow that frog» («Следуй за лягушкой») – для навыка непоследовательного воспроизведения возрастающего объема информации; «Memory matrix» («Матрица памяти») – для запоминания местонахождения объектов, активизации памяти на визуальные структуры; «Short-term memory» («Кратковременная память») – для развития кратковременной зрительной памяти. Тренинги проводились ежедневно, их длительность была ограничена 20 минутами (из-за особенностей программного обеспечения стимулятора и безопасности пациентов). Всего было проведено по 10 индивидуальных тренингов со всеми пациентами исследованных групп.

У пациентов группы контроля стимулятор был выключен во время проведения тренингов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistika 10.0 for Windows» (Statsoft©).

Результаты и обсуждение

В соответствии с планом исследования на первом этапе нами использовалась скрининговая Госпитальная шкала тревоги и депрессии для исключения

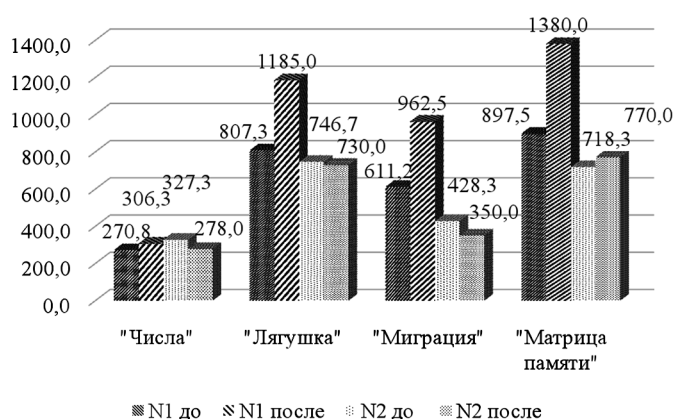


Рис. 1. Средние значения результатов выполнения тренинговых заданий на 1-м и 10-м занятиях (в баллах)

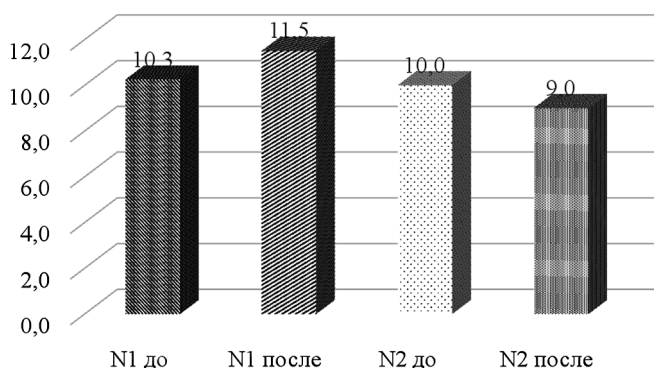


Рис. 2. Средние значения результатов выполнения задания «Кратковременная память» на 1-м и 10-м тренингах (в баллах)

из исследования пациентов с клинически выраженной тревогой/депрессией (11 баллов и выше) в связи с возможным негативным влиянием данных аффективных расстройств на когнитивные функции. Средние значения по данным шкалам составляли $6,2 \pm 0,95$ и $7,2 \pm 1,7$ баллов соответственно среди всех пациентов и не были достоверно различны в группе исследования и контроля. Шкала MMSE использовалась нами для исключения дементной стадии нарушения когнитивных функций, так как пациенты этой группы были бы ограничены или лишены возможности полноценного прохождения когнитивных тренировок, сопряженных с использованием ПК. Таким образом, пациенты с баллами ниже 26 по шкале MMSE были исключены из исследования.

Однако полученные данные показывают, что, несмотря на верифицированные диагнозы органического заболевания головного мозга у всех пациентов, данные нейропсихологического тестирования не позволяли верифицировать диагностические заключения: и по шкале MMSE, и по МоСА-тесту среднegrupповые результаты в основной и контрольной группах находились в диапазоне «нормы» ($28,5 \pm 1,7$ и $28,3 \pm 2,1$ баллов; $23,5 \pm 3,5$ и $24,0 \pm 5,1$ баллов, соответственно).

Более высокую чувствительность показали тесты Векслера и Лурия, а также таблицы Горбова-Шульте. Кроме того, они позволяли и отследить динамику когнитивных функций в ходе исследования (табл. 3).

Как следует из представленных данных, значимое улучшение в основной группе отмечалось в способности к запоминанию слов (до: $8,0 \pm 3,2$ попытки; после: $6,3 \pm 1,1$ попытки) и субтесте Векслера на механическую память (до: $10,2 \pm 0,5$ цифры; после: $14,7 \pm 8,6$ цифры). В то же время на посттренинговом этапе на уровне тенденции наблюдалось ухудшение результатов по первым двум заданиям таблицы Горбова-Шульте, и только в третьем задании было отмечено достоверное уменьшение скорости его выполнения у группы исследования (до: $447,2 \pm 232,8$ сек; после: $382,66 \pm 118,5$ сек). Также в основной группе не было

Таблица 3

Средние значения показателей когнитивных тестов до и после проведения тренингов

Нейропсихологические тесты	Основная группа (n1)		Контрольная группа (n2)
	до	после	до
«10 слов» Лурия (число попыток)	$8,0 \pm 3,21$	$6,3 \pm 1,1^*$	$8,0 \pm 1,0$
Субтест Векслера – механическая память (количество цифр)	$10,2 \pm 0,5$	$14,67 \pm 8,62^*$	$10,0 \pm 3,6$
Субтест Векслера – ассоциативная память (количество слов)	$17,2 \pm 3,4$	$18,5 \pm 2,6$	$18,3 \pm 3,1$
Таблица Горбова-Шульте (время в сек)	$99,7 \pm 44,5$	$114,3 \pm 74,15$	$94,1 \pm 46,3$
	$97,2 \pm 43,1$	$131,8 \pm 87,0$	$107,3 \pm 47,1$
	$447,2 \pm 232,8$	$382,7 \pm 118,5^*$	$410,5 \pm 250,6$

Примечания: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

выявлено и значимых изменений в ассоциативной памяти, тогда как в контрольной группе все различия были недостоверны.

Объективное улучшение в основной группе отмечалось и по результатам выполнения тренингов (рис. 1, 2), более заметное в заданиях «Лягушка», «Миграция» и «Матрица памяти», тогда как в тренинге «Кратковременная память» значимых изменений выявлено не было. В контрольной группе, напротив, в большинстве заданий наблюдалось ухудшение результатов, очевидно, связанное, с накоплением утомления на фоне низких адаптивных резервов.

Кроме того, следует отметить, что проведение тренингов с *PoNStm* стимуляцией не вызвало ни у одного из пациентов каких-либо побочных эффектов.

Выводы

1. При ранней диагностике когнитивных нарушений у пациентов с органическим заболеванием головного мозга использование стандартных нейропсихологических методик (MMSE, MoCA-тест) целесообразно дополнить использованием тестов «10 слов» А.Р.Лурия, Векслера и Горбова-Шульте.

2. Использование метода транслингвальной нейростимуляции аппаратом *PoNStm* в сочетании с когнитивной тренировкой в комплексной терапии органических заболеваний головного мозга позволяет достигать значимого улучшения когнитивных функций, прежде всего, внимания и оперативной памяти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамбаев З.И., Пулатов А.А. Опыт применения транслингвальной нейростимуляции в сочетании с цитофлавином у больных в раннем восстановительном периоде // Материалы XVII Всеросс. научно-практич. конференции с междунар. участием «Давиденковские чтения». 2015. С. 5.
2. Альманах психологических тестов. М.: КСП, 1995. 400 с.
3. Борисов Д.Н., Русев И.Т., Коровин Р.А., Барановский А.М. Структура и динамика заболеваемости военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации в 2004–2013 гг. [Электронный ресурс] // URL: <http://www.medline.ru> 2015. Т. 16. С. 587–595.
4. Киреев П.В., Вавилова А.А. Опыт применения транслингвальной стимуляции для уменьшения вестибулярной дисфункции у пациентов в ранние сроки после стапедопластики // Материалы VII ежегодной научно-практич. конф. с междунар. участием «Нарушения слуха и современные технологии реабилитации». 2014. С. 20.
5. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // Consilium Medicum. 2012. № 2. С. 55–61.
6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC, London, England. 947 p.
7. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12, N 3. P. 189–198.
8. Freitas S. et al. Montreal Cognitive Assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc Dis. 2013. Vol. 27, N 1. P. 37–43.
9. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J. Am. Geriatr. Soc. 2005. Vol. 53, N 4. P. 695–699.
10. Roy L.B., Sparing R., Fink G.R. Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC // Neuropsychologia. 2015. Vol. 74. P. 96–107.
11. Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1939. 229 p.
12. Yen Looi C., Duta M., Brem A.K. Combining brain stimulation and video game to promote long-term transfer of learning and cognitive enhancement // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 1–11.
13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol. 67, N 6. P. 361–370.

МЕТОД ТРАНСЛИНГВАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОРГАНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Лобачев, А.А. Марченко, С.А. Никольская, Е.В. Бугорский

В статье изложены результаты изучения эффективности коррекции когнитивных нарушений у больных с органическим заболеванием головного мозга, основанной на транслингвальной стимуляции в сочетании с когнитивной тренировкой. Показано, что наибольший эффект отмечается в восстановлении функций внимания и «механической» кратковременной памяти, тогда как ассоциативная память

менее подвержена изменениям в процессе коррекции. Приведенные результаты позволяют рекомендовать указанные тренинги в системе лечебно-реабилитационной работы психиатрических и общесоматических медицинских учреждений.

Ключевые слова: транслингвальная электростимуляция, когнитивные нарушения, органическое заболевание головного мозга.

USE OF TRANSLINGUAL ELECTRIC STIMULATION IN COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH ORGANIC BRAIN DISORDER

A.V. Lobachev, A.A. Marchenko, S.A. Nikolskaya, E.V. Bougorsky

This article presents the results of investigation concerning treatment of cognitive disorders in patients with organic brain disorder using translingual stimulation in combination with cognitive training. The strongest effect is found with recovery of attention and 'mechanical' short-term memory while associative memory does not seem to respond so much to

this correction method. The results allow to advise the mentioned training as a part of treatment and rehabilitation package in psychiatric and general medical facilities.

Key words: translingual electric stimulation, cognitive disorders, organic brain disorder.

Лобачев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, докторант кафедры психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: doctor.lobachev@gmail.com

Марченко Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: andrew.marchenko@mail.ru

Никольская Софья Андреевна – ординатор кафедры психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: sofia.nikol13@gmail.com

Бугорский Евгений Владимирович – научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; e-mail: info@nemotomed.ru

УДК 616.89-008.442(616-035.7)

РАССТРОЙСТВА ПОЛОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ: ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов, А.П. Журавель

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

Пациенты, настойчиво стремящиеся к смене пола, представляют собой весьма неоднородную группу. Среди них можно выделить следующие варианты: 1) лица с транссексуализмом; 2) пациенты с гомосексуальной ориентацией и трансформацией полового поведения, стремящиеся к соответствию с наиболее принимаемыми в данном обществе формами поведения; 3) пациенты, у которых стремление к смене пола является одним из проявлений психического заболевания, чаще всего шизофрении. Разграничение этих состояний в конкретных случаях может представлять значительные трудности. Вместе с тем такая дифференциация определенно необходима, так как смена пола может быть показана в одних случаях и не показана и даже вредна и опасна в других.

По современным представлениям смена пола может положительно влиять на возможности социально-психологической и сексуальной адаптации именно у лиц с транссексуализмом. Последний определяется как желание жить и быть принятым в качестве лица противоположного пола, обычно сочетающееся с чувством неадекватности или дискомфорта от своего анатомического пола и желанием получать гормональное и хирургическое лечение с целью сделать свое тело как можно более соответствующим избранному им полу (МКБ-10).

Распространенность транссексуализма в США и некоторых европейских странах оценивается как 1 на 20 000–50 000 человек в возрасте старше 15 лет. При этом количество мужчин, стремящихся стать женщинами, по данным различных исследователей, оказывается устойчиво выше, чем число лиц с противоположной трансформацией и выражается отношением примерно 3:1 [4].

Внутренний конфликт пациентов с транссексуализмом, возникающий из-за несоответствия между желаемым и реальным полом, обычно приводит к переживанию постоянного внутреннего напряжения, подавленности, дисфории, а если проблема долго не решается, то и к суицидальному поведению. В связи с невозможностью переориентации такого рода паци-

ентов смена пола может являться для некоторых из них основным вариантом помощи. Однако принятие такого решения требует серьезного обследования и тщательного анализа всех показаний и противопоказаний в отношении смены сначала паспортного пола, а затем и хирургической коррекции. Недостаточно квалифицированные действия в этом направлении могут вести к врачебным ошибкам и причинению непоправимого вреда здоровью пациента.

Для иллюстрации имеющихся в вопросах смены пола проблем предлагается следующее клиническое наблюдение.

Пациент Р., 43 лет, проживает в крупном Российском городе. Указан пол, имевшийся у пациента от рождения, несмотря на то, что по паспорту на момент обращения в отделение сексопатологии Московского НИИ психиатрии – женский.

Жалобы: Обратился с просьбой о содействии в повторном изменении паспортного пола, так как предыдущую смену пола расценивает как трагическую ошибку.

Анамнез (со слов пациента и его матери): Психические заболевания в роду отрицает. Прабабушка по материнской линии в 80 лет покончила с собой. Сын больного в 10 лет покончил с собой.

Пациент первый ребенок в семье, имеет брата на 6 лет младше. Помнит себя с 4 лет. По характеру был общительный, спокойный, послушный, часто болел простудными заболеваниями. В школу пошел с 7 лет. Учился в основном на 4. Считает, что отец относился к нему плохо – ругал, унижал (за «плохие» отметки и мягкий характер), часто обзывал дураком и дебилом, а также обвинял в том, что он помешал его научной карьере. В детстве заикался, но затем это самостоятельно прошло. С третьего класса проявилась выраженная миопия, носил очки. После четвертого класса появилась замкнутость, неуверенность, особенно с девочками. Стало трудно общаться, не знал, как подойти, о чем говорить. Были 1–2 приятеля среди мальчиков. В школе чувствовал себя «белой вороной», большую часть времени был подавлен, часто задумывался о том «что именно во мне не так?». На фоне третирувания и унижений со стороны отца в 10–11 лет возникало желание повеситься, однако до попыток дело не дошло. Из-за замкнутости, которая каза-

лась странной учителям, мать больного обратилась в ПНД, когда ему было 10–11 лет, но лечения не проводилось. В детстве о своем поле не думал, носил мальчишескую одежду, играл в теннис, в футбол, занимался спортивной стрельбой из пистолета, но иногда мог играть и с куклами. Первая влюбленность в 10–12 лет, в девочку. Переживал это в себе. Сексуальное либидо с 12–13 лет, к девушкам. Стал периодически мастурбировать. С этого же возраста примерно 1 раз в 3–4 месяца надевал женскую (мамину) одежду, «просто ради любопытства», «было интересно, как это быть девушкой», эйфории и сексуального возбуждения при этом не испытывал, нижнее белье всегда оставалось мужским. Ощущений принадлежности к женскому полу и желания смены пола не было. Дискомфорта от ношения мужской одежды не испытывал.

Окончил 10 классов в 1991 году, поступил в строительный ВУЗ, учился там очно, а затем заочно, так как нужно было работать. Успеваемость была средней. Оставался замкнутым, считал себя никому не интересным человеком. На первом курсе брал академический отпуск в связи с тяжелой экземой. От службы в армии был освобожден по зрению (миопия -10). После окончания вуза в 1998 году (24 года) сменил несколько мест работы. С 2004 года работал в компании по продаже бытовой техники менеджером.

Со школьных лет увлекался музыкой. Сам научился играть на гитаре и клавишных инструментах. Сочинял музыку. Играл и пел в ансамбле вместе со знакомыми ребятами. С того периода (с 11 класса) довольно часто носил длинные волосы, стремясь подражать солисту ансамбля Modern Tokens.

Половая жизнь с 18 лет, с будущей женой. Говорит, что был в нее влюблен. Встречались 4,5 года, затем поженились (в 23 года). Супружеская жизнь первые 6 месяцев складывалась хорошо, затем стали появляться трения, ссоры, жена все чаще стала отказывать пациенту в половой близости. Чтобы снять сексуальное напряжение прибегал к мастурбации. На этом фоне портилось настроение, чувствовал неуверенность в себе, не знал, как улучшить ситуацию в семье. Периодически употреблял алкоголь, но симптомов зависимости от спиртного не возникало. Наркотики не пробовал. Первая беременность жены закончилась выкидышем. В 2004 году (30 лет) родился сын. Однако им почти не занимался, так как «очень много работал». Сын отличался очень быстрым интеллектуальным развитием: в 3 года он уже читал и писал, а в 7 лет читал и пересказывал Достоевского, его настольной книгой был энциклопедический словарь. До школы он был очень общительным ребенком, а со второго класса стал замыкаться, с ребятами во дворе почти не играл, гулял с мамой за ручку.

Еще до женитьбы на фоне стрессов и неудовлетворенности собой иногда возникали мысли, «что если бы он был женщиной, то было бы легче решать жизненные проблемы». Однако интерес к сексуальной близости с мужчиной отрицает. В дальнейшем, особенно на фоне ухудшения отношений с женой, проблем на работе и усталости – размышления о том, что «не плохо было бы быть женщиной» стали появляться несколько чаще. С 2008 года

(34 года) эти мысли стали принимать все более настойчивый характер. Начал читать на данную тему статьи в интернете. Появилось стойкое желание сменить свой пол на женский. Казалось, что это должно изменить его жизнь к лучшему, так как женщине «легче решать жизненные проблемы», у нее «меньшая степень ответственности». Используя информацию из интернета (без консультации с врачом) стал принимать женские половые гормоны, препарат «девивель», чтобы формы тела стали более женственными. Вскоре после этого обратился к знакомому гинекологу-эндокринологу и «девивель» был заменен на «прогинова». При исследовании половых гормонов была обнаружена гиперпролактинемия (уровень пролактина в крови до 800 мЕд/л), а затем на МРТ обнаружена микроаденома гипофиза. Дальнейший МРТ контроль (1 раз в 0,5 года показал отсутствие роста опухоли). Прием в течение нескольких лет достинекса привел к нормализации уровня пролактина в крови. Препарат прогинова с 2011 до 2014 года принимал в дозе до 8 мг в день (до 4 табл.). Отмечает, что на этом фоне чувствовал себя спокойнее, комфортнее, увереннее.

В конце октября 2009 года обратился в Московский медицинский центр к эндокринологу. Там был поставлен диагноз: «Транссексуализм». Рекомендована консультация психиатра, одобрен дальнейший прием женских половых гормонов. Спустя полгода обратился в ПНД по месту жительства с просьбой о содействии в смене пола, посетил врача 3 раза. Решением врачебной комиссии получил заключение следующего содержания: «Обнаруживает признаки расстройства половой идентификации в форме транссексуализма. По психическому состоянию противопоказаний для оперативного вмешательства нет».

Постепенно пациент стал менять свою внешность: отращивал еще более длинные волосы, красился, носил дома женскую одежду и серьги. Проводил неоднократно эпиляцию волос на лице. Становясь больше похожим на женщину, чувствовал себя более спокойным и уверенным. Сын, которому тогда было 6 лет, видел происходящее с отцом и это его сильно угнетало. Жена к указанным переменам относилась негативно, от половой жизни с пациентом она полностью отказалась, старалась также максимально изолировать от него сына, делала так, чтобы они практически не виделись. У самого пациента выраженного желания общения с сыном не было, объяснял это загруженностью на работе, необходимостью зарабатывать деньги.

В 2011 году у пациента стали возникать боли в яичках. От врача эндокринолога узнал, что на фоне приема женских половых гормонов велика вероятность развития рака тестикул. Было решено удалить тестикулы. В этом же году проведена хирургическая операция: двухсторонняя орхэктомия – «в качестве подготовительного этапа к операции по смене пола с мужского на женский, а также для улучшения результата от гормональной терапии» (согласно выписке из урологического отделения). При этом собственного желания прибегать к хирургической коррекции половых органов у пациента не было. Делать пластику грудных желез он также не собирался. В декабре 2012 года получил паспорт на женское имя, перед этим развелся с женой

(но продолжали жить вместе). Стал ходить на работу в женской одежде (однако, как правило, надевал брюки, а не платья), рассказав коллегам коротко о своей ситуации. Считает, что на работе отнеслись к происходящему относительно спокойно. В 2014 году сын пациента покончил собой – повесился дома на шведской стенке. Перед этим он заметно похудел, у него были запоры. Со слов пациента после смерти сына они с женой попали под следствие по подозрению в «доведении ребенка до суицида», но вскоре обвинение было снято. В 2015 году жена уехала от него и стала жить отдельно.

Смерть сына «перевернула», «потрясла» пациента, усилилась подавленность, винил себя в его смерти. «Обратился к Богу», стал ходить регулярно в церковь, молил о прощении. В церкви пел в хоре на клиросе. Первые 2–3 недели после смерти сына еще автоматически носил женскую одежду, но постепенно все более «осознавал свою чудовищную ошибку» в смене пола и «стал переходить к мужскому началу». От женской одежды полностью отказался. Сделал себе две инъекции «небито» для маскулинизации. Вскоре познакомился и сошелся с женщиной его возраста с двумя детьми, воспитательницей детского сада. По настоящее время живут вместе гражданским браком (с 2015 г.). Периодически с ними живет ее младшая дочь. Женщина очень сочувствует пациенту, готова всячески ему помогать. Со слов пациента, он проводит с ней половые акты. При этом эрекция в целом достаточная, оргазм слабее, чем раньше, «спермы нет», происходит выделение небольшого количества прозрачной жидкости. Сожительница наличие половой жизни подтверждает (была вместе с ним на приеме).

Вскоре (в 2015 г.) стал предпринимать шаги для смены своего женского паспорта обратно на мужской. Для этого обращался в ЗАГС, а затем подавал заявление в суд. Однако в смене паспорта на мужской было отказано. Весной 2016 года был уволен с работы – со слов пациента, в связи с политикой администрации предприятия не иметь сотрудников старше 40 лет. Устроился неофициально разнорабочим (дворником, охранником) в свой церковный приход. Зарегистрировался как безработный в службе занятости.

В феврале 2016 года впервые обратился к сексологу по месту жительства, с просьбой о содействии возвращения «своего мужского пола». Проводилось обследование и динамическое наблюдение. Диагноз «Транссексуализм» был отвергнут. Пациент направлен на консультацию в отделение сексологии МНИИП для уточнения диагноза и решения вопроса о возможности повторной смены паспортного пола с женского на мужской.

Соматическое состояние: Среднего роста, нормального питания. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отложение жировой ткани преимущественно на груди, животе, наружных поверхностях бедер, ягодицах. Имеет место легкая двусторонняя гинекомастия, 0–1 номер. Лицо моложавое, практически без признаков роста волос. На теле оволосение практически отсутствует, имеется только в паховой области – по женскому типу.

Половой член обычных размеров и формы, головка открывается. Мошонка пигментирована слабо. Яички в

мошонке не пальпируются (удалены оперативно). Предстательная железа при ректальном пальцевом обследовании пастозная, симптом серпа (++), уплощенная, поверхность гладкая, контуры четкие, междолевая бороздка сглажена.

По внутренним органам – без явной патологии. АД 120/79 мм рт. ст., ЧСС 82 удара в 1 мин.

Неврологическое состояние: симптомов очаговой патологии не выявлено.

Психический статус: ориентирован в месте и времени. Одет опрятно в мужскую одежду, аккуратно причесан, одежда и стрижка мужские. В целом выглядит определенно, как мужчина. Походка обычная. Сидит, опираясь на спинку стула. Позу меняет редко, движения лаконичны, сдержаны. Выражение лица мрачноватое (подавленное, безрадостное), в течение беседы почти не улыбается. Голос мужской негромкий, глуховатый, монотонный. Пациент эмоционально маловыразителен, однообразен. По своей инициативе говорит мало, сдержано – в основном о том, что хочет вернуть себе мужской паспорт. Это нужно для трудоустройства и кроме того хочет создать семью с женщиной, с которой живет уже около двух лет. Отмечает, что большую часть времени испытывает подавленность, а временами и тоску. Считает себя виноватым в смерти сына, говорит, что думает о нем практически каждый день, что никогда не сможет себе этого простить.

Свою смену пола на женский расценивает как «роковую ошибку», считает это абсурдом, будто «нашло какое-то затмение». Утверждает, что в настоящее время воспринимает себя однозначно как мужчину. Высказывает уверенность в том, что этот настрой уже никогда не изменится. Однако на вопрос о том, стал бы он стремиться вернуть себе мужской пол, если бы не смерть сына, сообщил, что таких планов у него не было.

Информацию из анамнеза по поводу его желания стать женщиной раскрывает не охотно. Некоторые сведения не вполне совпадают с теми, которые указаны в выписке сексопатолога по месту жительства. Например, о причине увольнения с работы, о возникновении мыслей о возможности близости с мужчиной в прошлом и т.п.

Психотической симптоматики не обнаруживает. Суицидальные мысли отрицает, говорит, что это противоречит его религиозным убеждениям.

Предварительный диагноз: Шизотипическое расстройство (F21).

Для решения вопроса о возможности смены паспорта с женского на мужской рекомендовано обследование в условиях психиатрического стационара. Был госпитализирован в мужское отделение, где проходил обследование в течение месяца.

Согласно выписке из психиатрического стационара в отделении был упорядочен, режим соблюдал, держался обособленно, к общению с другими пациентами не стремился. Большую часть времени проводил в палате, работал с компьютером, но и выходил на прогулки. Из особенностей психического состояния сотрудниками отделения были отмечены скрытность и уклончивость обследуемого в ответах о подробностях своих переживаний, сдержанность в эмоциональной экспрессии, легковесность суждений о

последствиях в принятии серьезных решений, некритичная подверженность влиянию микросоциального окружения по поводу первоначальной перемены паспортного пола и приема женских половых гормонов. При поступлении был рекомендован прием миртазапина для купирования имеющихся колебаний настроения, однако больной в первое время отказывался от приема лекарств, считая, что они могут изменить его состояние и повлиять на результат заключения врачебной комиссии. Постепенно согласился с доводами врача, начал принимать миртазапин 7,5 мг и мексидол 250 мг 2 раза. Отметил улучшение состояния. Стал чувствовать себя спокойнее, меньше испытывал напряжение, реже обращался в мыслях к прошлому, лучше спал.

В стационаре были проведены дополнительные исследования и консультации.

ЭЭГ – Умеренные дизрегуляторные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции срединно-стволовых структур, раздражения на базально-дизэнцефальном уровне: легкая степень дезорганизации основного ритма, пароксизмальная в том числе эпилептиформная активность в виде групп острых волн с преобладанием по задним областям коры, с эпизодами диффузного распространения в виде вспышек, усиливается на гипервентиляцию, амплитуда в покое до 75 мкВ, на фоне ГВ до 90 мкВ, асимметрия неустойчивая, чаще в левом полушарии. Очаговой медленной активности не выявлено.

Консультация невролога: Неврологической патологии на момент осмотра нет.

Консультация психондокринолога: Состояние после двухсторонней орхиэктомии. Первичный гипогонадизм. Рекомендовано наблюдение эндокринолога.

Анализ крови на половые гормоны (от 30.03.17.): пролактин – 132 (50-500 мМЕ/л); ЛГ – 14,5 (0,8-8,4 мМЕ/мл); ФСГ – 42,8 (1-12 мМЕ/мл); тестостерон – 0,46 (10-38 нмоль/л); эстрадиол – 30 (30-68 пг/мл); ДГЭА-сульфат – 0,45 (1,0-4,2 мкг/мл); прогестерон – 1,6 (0,4-5 нмоль/л). В скобках указан диапазон нормальных значений для мужчин.

Консультация психолога: Активна в выполнении заданий, подробно рассказывает историю жизни. Говорит, что ведет себя настороженно с психиатрами и психологами, отказывается от фармакологической коррекции. «По секрету» сообщает о наличии частых суицидальных мыслей в прошлом, в настоящем – отрицает. В процессе беседы признает необходимость лекарственной терапии. Соглашается и с подсказками, однако помощь использует неэффективно, сбивается на ошибочные решения. Склонна к рассуждательству. Критика к себе неполная.

Смену пола на женский называет бредовой идеей. Связывает решение «вернуть мужской пол» с самоубийством сына. Говорит о чувстве вины, поглощена переживаниями этого периода. Эмоционально угнетена, подавлена и дисфорична. Будущее связывает с созданием новой семьи с одной из претенденток.

Интеллект соответствует полученному образованию.

Обобщает в основном по конкретно-ситуационным признакам, по признаку функциональности. Так, например,

формирует группу «люди, использующие одежду» и «люди и работа». На последнем этапе предлагает создать одну группу «мир» или 4 группы, не выделяя людей в отдельную группу. В ряде случаев ориентируется на формальные или латентные признаки предметов (предметы, издающие звук, 5 копеек 1957 года, ночное освещение и т.д.).

Эмоционально-насыщенные образы в пиктограмме (отчаяние и сомнение) вызывают шоковую реакцию. Графические образы схематичны, стереотипны, малосодержательны, формальны. Демонстрирует эмоциональное уплощение, фиксацию на собственных переживаниях. Воспроизведение затруднено в отдельных случаях.

Ценностно-мотивационная сфера характеризуется обращением к религии (работает в храме), что, по-видимому, создает впечатление осознания ошибок и раскаяния, упорядоченности поведения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены нарушения мыслительной деятельности смешанного характера: снижение уровня обобщения, неустойчивость мыслительной деятельности в виде непоследовательности суждений, соскальзывания, а также эгоцентризм и нарушение критичности мышления.

Выписан из стационара с диагнозом: Смешанное расстройство личности с чертами шизоидного и пограничного расстройств (F61.0).

Было запланировано проведение специализированной медицинской комиссии для окончательного решения вопроса о целесообразности изменении паспортного пола с женского на мужской. Комиссионным решением был установлен диагноз: «Шизотипическое расстройство, психопатоподобный вариант».

Клинический разбор

Приведенный случай впечатляет своими негативными последствиями. Нам представляется крайне важным обсудить (проанализировать) то, какие ошибки были допущены при работе с описанным пациентом, а также и то, почему они стали возможны. На основании полученных выводов, возможно, удастся предложить пути для оптимизации работы с данным контингентом пациентов.

Ошибочность диагноза «транссексуализм» обосновывается при помощи следующих четырех групп критериев.

1. Очень важным критерием является возраст появления первых признаков транссексуальной самоидентификации. При истинном транссексуализме ощущение себя человеком противоположного пола возникает в возрасте формирования полового самосознания, то есть в диапазоне от 2 до 6 лет [1, 5, 6]. У нашего же пациента устойчивое стремление стать женщиной возникло в совершенно зрелом возрасте – в 34 года. Возникший у него эпизодически с пубертатного возраста интерес к тому «как это быть женщиной?» и надевание в связи с этим верхней женской одежды, скорее всего, следует расценивать как проявление «трансвестизма двойной роли».

К сожалению, в МКБ-10 критерий о возрасте возникновения истинного транссексуализма отсутствует, а указание на то, что для диагностики этого состояния «необходимо существование стойкой транссексуальной идентификации по крайней мере в течение 2-х лет» только вводит в заблуждение. Можно предположить, что это диагностическое указание могло явиться одной из причин ошибочной диагностики у нашего пациента.

2. Второй критерий связан с характером основного мотива для смены пола у пациента. Для истинных транссексуалов типичным является утверждение о том, что они изначально чувствуют себя человеком другого пола и им надо только привести свое тело и свой социальный статус (паспорт) в соответствие с этим ощущением [1, 5, 6]. У нашего пациента доминировал иной мотив: будучи женщиной «проще решать жизненные проблемы, меньше ответственности».

3. Следующий критерий фактически является дополнением предыдущего. Он выражается в том, в какой степени индивид хочет изменить свое тело и внешний вид. Какой степени соответствия с желаемым полом он стремится добиться. При истинном транссексуализме типичен настрой на полную хирургическую коррекцию, включая пластику груди и вагинопластику [1, 5, 6]. Ни к тому, ни к другому у нашего пациента стремления совершенно не было. Его вполне устраивали внешние атрибуты женского пола – длинные волосы, женская одежда (хотя платья почти не носил), украшения, легкая косметика, слегка округлившиеся за счет гормонов формы тела, отсутствие волос на лице, а также и соответствующий паспорт. Не было у него также желания избавляться от своих мужских половых органов. Мотивом выполнения орхиэктомии явились боли в яичках на фоне длительного приема эстрогенов и опасения врачей по поводу возможной малигнизации тестикул.

4. Другие (менее значимые) критерии: не отмечалось трансформации полоролевого поведения; половая ориентация оставалась гетеросексуальной по отношению к его полу от рождения. У пациента даже сохранялось желание, уже будучи в женском поле, жить половой жизнью с женой.

Данный случай может иметь некоторое внешнее сходство с «краевым» вариантом транссексуализма, при котором также в течение длительного времени человек может не проявлять настойчивого стремления к смене пола и, даже следуя социальным нормам, пытаться заводить семью и детей. Отличие заключается в том, что при краевом варианте с детства (также как и при ядерной форме) постоянно присутствует ощущение принадлежности к противоположному полу, однако в силу особенностей личности, этно-культуральных особенностей, микросоциального влияния тормозится (в течение всей жизни или до поры) усилием воли и желанием соответствовать социальным ожиданиям [5].

В связи с тем, что диагноз «транссексуализм» оказался неправомерным, возникает вопрос о том, каким образом квалифицировать имевшиеся у пациента настойчивое стремление к смене пола. Полученные в ходе обследования данные и анализ динамики состояния пациента свидетельствует о следующем. У пациента, длительно страдающего шизотипическим расстройством с психопатоподобными и аффективными нарушениями, на фоне переживания своей ущербности, растерянности и неуверенности перед жизненными трудностями (в т.ч. на фоне распада семейных отношений) сформировалась идея изменения пола, которая, по его убеждению, позволит преодолеть сложности в социальном функционировании. Содержанием этой идеи являлось убеждение в том, что женщиной жить проще, ей легче решать жизненные проблемы и у нее меньшая социальная ответственность, чем у мужчины.

По нашему мнению, данный случай демонстрирует не только клинические сложности, но и серьезные организационные и тактические проблемы ведения такого рода пациентов.

Заключение

В плане организационных проблем необходимо отметить недостаточность нормативных документов, регламентирующих работу с подобными пациентами.

В настоящее время в России из нормативно-правовых документов по данной тематике существует «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при расстройствах половой идентификации в амбулаторных условиях...», утвержденный приказом МЗ РФ от 20.12.2012. В нем указано, что первичное обследование данных пациентов должно проводиться с участием ряда специалистов: психиатра, сексолога, психотерапевта, эндокринолога и медицинского психолога, а также приведен список препаратов для гормональной терапии при транссексуализме.

Однако, в этом документе практически ничего не сказано о критериях диагностики, методах обследования и тактике ведения пациентов с нарушениями половой идентификации.

Не регламентируется «Стандартами...» и то, кто из перечисленных специалистов должен взять на себя основную роль в плане диагностических и координационных действий.

Этот пробел в значительной степени восполняется изданием «Транссексуализм (методические рекомендации по смене пола)», МЗ СССР, от 26.09.1991 г. [1]. В течение многих лет этот документ является основным пособием, в соответствии с которым сексологами осуществляется работа с пациентами, стремящимися к смене пола. Кроме того, важные сведения по рассматриваемой теме содержатся в специальной сексологической литературе [1–2, 3, 5, 6].

В соответствии с имеющимися рекомендациями в сексологии принят следующий алгоритм диагностики и ведения таких пациентов.

1. На первичном приеме сексолога, при котором оцениваются особенности нарушения половой идентификации, собирается подробный сексологический и психиатрический анамнез. Производится диагностика типа транссексуализма (ядерный, краевой) и его отграничение от сходных состояний: трансвестизм двойной роли; сверхценные идеи полового метаморфоза у лиц с гомосексуальной ориентацией (и трансформацией половой роли); сверхценные идеи или бред полового метаморфоза при психическом заболевании. Формулируется предварительный диагноз.

2. Динамическое наблюдение и обследование в течение 2-х лет проводится для установления стойкой транссексуальной идентичности и исключения психологических и психических проблем, возможно, обуславливающих формирование идей о смене пола. По возможности привлекаются ближайшие родственники для сбора анамнеза, уточнения особенностей развития и поведения с раннего детского возраста. Максимально выясняются мотивы для смены пола, сообщаются сведения о результатах, возможных побочных действиях и осложнениях при гормональной терапии и хирургических вмешательствах. Обсуждается также и возможность нанесения психотравмы при смене пола близким пациента, особенно если дело касается его несовершеннолетних (тем более проживающих вместе) детей, в связи с особой ранимостью детской психики (когда речь идет об изменении образа родителей). Уточняется диагноз, а также показания и противопоказания для смены пола. Проводятся по показаниям дополнительные обследования: патопсихологическое, гормональное, ЭЭГ, МРТ и т. п.

3. Обследование в психиатрическом стационаре проводится для исключения у пациента психического заболевания, в рамках которого у него может возникать стремление к смене пола. Следует отметить, что именно в стационаре возможно наиболее полное наблюдение за особенностями поведения пациента, его манерами, общением, колебаниями настроения, отношением к своей внешности и т. п. Поэтому замена стационарного экспертного обследования на амбулаторные консультации значительно снижает возможную точность диагностики.

После прохождения всех этих этапов принимается комиссионное решение о целесообразности или о нежелательности смены сначала паспортного пола у данного индивида. При положительном решении вопроса пациенту предлагается после смены паспорта пройти годичный испытательный срок в роли лица противоположного пола, прежде чем прибегать к хирургической коррекции. В этот период пациент может реально оценить возмож-

ность социальной адаптации в выбранном им поле и окончательно понять правильность принятого решения. В это же время или немного позже назначается гормональное лечение (т.е. по правилам оно не должно назначаться до смены паспорта). Желательно также, чтобы в течение нескольких лет после смены паспорта и хирургической коррекции пациент находился под наблюдением специалистов для психотерапевтической поддержки и грамотного проведения гормонотерапии.

У нашего пациента описанные выше этапы обследования отсутствовали и соответственно были допущены диагностические ошибки. Диагноз транссексуализм был поставлен эндокринологом. Заключение об отсутствии противопоказаний для смены пола с мужского на женский было получено после трех посещений психиатра в ПНД. А на консультацию к сексологу он впервые попал, когда решил вернуть назад свой мужской пол.

По нашему мнению, такое отношение врачей к обследованию может быть связано с несколькими факторами.

1. Недостаточной подготовленностью по данной проблеме ряда специалистов, к которым могут обращаться пациенты, желающие изменить свой пол.

2. Малой доступностью специальной литературы по оказанию помощи лицам, стремящимся к смене пола.

3. Существованием тенденции к упрощенному подходу при оказании помощи пациентам данного профиля, как в нашей стране, так и за рубежом.

Возможность максимального упрощения процедуры смены пола уже давно обсуждается в ряде западных стран, в том числе в рамках программы борьбы за права трансгендеров. Предлагается рассматривать транссексуализм не как психическое расстройство, а как некоторую особенность развития (вариант нормы) и в связи со сказанным исключить данную рубрику из следующего издания «Международной классификации болезней». В связи с этим отрицается необходимость участия в диагностике и лечении специалистов и утверждается, что любой врач, имеющий определенную подготовку по этому вопросу, может давать заключения и рекомендации по оказанию помощи данным лицам. Предполагается, что это должно облегчить процедуру смены пола и уменьшить возможность стигматизации пациентов [7].

Однако такая депатологизация лиц, обращающихся с желанием смены пола, может вести и к серьезным последствиям, так как при этом не принимается в расчет то, что эти состояния нередко могут сочетаться с психическими заболеваниями или быть их проявлениями, а также нести в себе явную или скрытую суицидальную опасность. Эта точка зрения также имеет немало сторонников [1–3, 5, 7].

В связи со сказанным, большое значение имеет изучение анамнеза у лиц, которым была проведена

смена пола. Однако, работ, посвященных данной тематики недостаточно. Заслуживает внимания работа К. Zucker и соавт. [7], в которой авторы приводят данные о том, что около 20% пациентов, реализовавших свое стремление сменить пол, не отметили от этого ожидаемого удовлетворения. Более того, через 10 и более лет после хирургической коррекции пола у этих лиц была отмечена высокая распространенность психических нарушений и суицидального поведения. Особенно информативно могло бы быть сравнение групп лиц, прошедших полноценное или упрощенное предварительное обследование.

В заключение, в соответствии со всем сказанным, мы предлагаем следующее.

1. Сохранить в МКБ раздел «расстройства половой идентификации» и диагноз «транссексуализм».

2. Уточнить в МКБ критерии диагностики «транссексуализма» с обозначением возраста его возникновения и степени устойчивости проявлений в процессе жизни.

3. Создать современный вариант Федеральных рекомендаций по диагностике и ведению пациентов, стремящихся к смене пола. Довести эту информацию до широкого круга врачей, к которым в силу их специализации могут обращаться пациенты, желающие сменить пол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.И., Карпов А.С. Транссексуализм (методические рекомендации по смене пола). МНИИП МЗ РСФСР. Утв. 26 августа 1991 года. № 10-11/72, 21 стр. Москва, 1991 г.
2. Бухановский А.О. Транссексуализм: клиника, систематика, дифференциальная диагностика, психосоциальная реадaptация и реабилитация: Дисс. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону: «Феникс», 1994. 60 с.
3. Введенский Г.Е., Матевосян С.Н. Методологические проблемы стандартов оказания помощи лицам с расстройствами половой идентификации // «Социальная и клиническая психиатрия». 2016. Т 3. С. 92–95.
4. Келли Г.Ф. Основы современной сексологии. 6-е международное издание. Санкт-Петербург, Москва, Харьков, Минск, 2000. 890 с.
5. Сексопатология. Справочник / Под ред. Г.С.Васильченко. М.: Медицина, 1990. 576 с.
6. Green R., Money J. (Ed.) Transsexualism and sex reassignment. Baltimore, 1969. 512 p.
7. Zucker K., Lawrence A., Kreukels B. Gender Disphoria in Adults // Ann. Rev. Clinical.

РАССТРОЙСТВА ПОЛОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ: ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов, А.П. Журавель

В статье на примере клинического случая обсуждаются вопросы диагностики транссексуализма и его отличия от сходных состояний (в т.ч. возникающих при психических заболеваниях). Описан рекомендуемый в настоящее время алгоритм обследования лиц, настаивающих на смене пола. Вместе с тем обращается внимание на недостаточную представленность нормативных документов, регламентирующих работу с такого рода пациентами. Обсуждается вопрос о том, что существующая в настоящее время тенденция к

депатологизации транссексуализма и упрощению процедуры смены пола может способствовать принятию решений, ухудшающих состояние пациентов. В завершении статьи сформулированы рекомендации для оптимизации работы с лицами, обращающимися по поводу смены пола.

Ключевые слова: расстройства половой идентификации, транссексуализм, ошибки диагностики и тактики ведения, сексология, психиатрия.

GENDER IDENTIFICATION DISORDER: MISDIAGNOSIS AND INADEQUATE GUIDANCE CHALLENGE

N.D. Kibrik, M.I. Yagubov, A.P. Zhuravel

The authors present a clinical case and discuss difficulties in diagnosis of transsexualism and clinically similar conditions including those developing as a part of mental disease. The authors describe current examination pattern for persons seeking to change their gender and emphasize insufficient legal regulation base for professionals dealing with such patients. They also claim that current tendency for demedicalization

of transsexualism and facilitation of the gender change procedure could result in decisions with negative consequences for patients' condition. In conclusion the authors formulate recommendations for dealing with persons who seek a gender change.

Key words: gender identification disorder, transsexualism, misdiagnosis and inadequate guidance, sexology, psychiatry.

Кибрик Николай Давидович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: dok-kibrik@mail.ru

Ягубов Михаил Ибрагимович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: yagubov@mail.ru

Журавель Алексей Павлович – врач отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.

УДК 616.89-008.454(615.214+616-036.8)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ДЕПРЕССИИ КАК ОБЪЕКТ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО БИМЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов^{1,2}, Г.В. Рукавишников¹, М.А. Ганзенко¹,
Е.М. Грицевская³, Д.В. Фадеев⁴, Ю.Р. Палкин⁴, О.В. Лиманкин³, Н.Г. Незнанов¹

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева» Минздрава России

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии» им.В.П.Сербского Минздрава РФ, Москва

³ СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П.Кащенко»

⁴ СПб ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7
им. Академика И.П.Павлова»

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии. Согласно данным современных широкомасштабных проспективных исследований, у 60% пациентов с депрессивным расстройством терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной [38, 42], а 15–33% пациентов не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [22].

В связи с невысокой эффективностью, избирательностью и отсроченным эффектом, все чаще поднимается вопрос об эффективности и адекватности применения антидепрессантов (АД) в целом [51].

Термин «терапевтически резистентная депрессия» (ТРД) уже давно вошел в повседневное использование как у исследователей, так и врачей-психиатров по всему миру. Однако данный термин как часто применяется, так и по-разному толкуется специалистами.

Исследования этой проблемы направлены на поиск ответов на три основных вопроса:

Являются ли терапевтически резистентные депрессии особым уникальным типом депрессии?

Каковы механизмы формирования и развития терапевтической резистентности (ТР) при депрессиях и возможно ли выявить адекватные биологические маркеры-предикторы ТР?

Как разработать терапевтические подходы для оптимизации и персонализации лечения терапевтически резистентных пациентов с депрессиями с использованием таких адекватных биомаркеров?

Концепцию терапевтически резистентных депрессий можно считать одной из наиболее противоречивых в психиатрии. Действительно, ТРД не рассматривается в привычном для врачей формате, то есть это не синдром, не диагноз. В современном понимании ТРД – это констатация факта отсутствия ожидаемого ответа на адекватное фармакологическое вмешательство. Такой подход подразумевает четкую унификацию основных положений (длительность терапевтического курса, используемые дозы, подходы к оценке эффективности), которые не могут быть выбраны произвольно, а должны иметь строгое научное обоснование [11].

Именно поэтому концепция ТРД весьма динамична. Ее ключевые параметры изменяются вслед за выводами очередных масштабных фармакологических исследований. В настоящее время, учитывая, что декларируемая цель антидепрессивной терапии – достижение ремиссии, Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) предприняло попытку унифицировать определение ТРД, предложив считать, что «клинически значимой ТРД является текущий эпизод депрессивного расстройства, при котором, по меньшей мере, два адекватных курса антидепрессантов с различными механизмами действия не принесли успеха» [27]. Авторы не исключают возможность корректировки определения, но именно оно в настоящее время используется для клинических исследований, направленных на разработку противорезистентной терапии.

Результаты исследования STAR*D не подтверждают предположения, что замена антидепрессанта в пределах одного класса менее эффективна, чем

переход на препарат другого класса, что уже сейчас определяет необходимость пересмотра базовых критериев ТРД [28]. Подробный анализ существующих подходов к дефиниции ТРД приведен в статье [12].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ТРД представляют собой весьма гетерогенную группу, различающуюся как по клинической структуре, тяжести и длительности заболевания, так и по отсутствию ответа на различные терапевтические вмешательства. Феноменологическое разнообразие депрессивных состояний, расцениваемых как ТРД, дает возможность предполагать и биологическую гетерогенность этиологических и патогенетических механизмов.

Современные тенденции в развитии концепции ТРД – попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Такой подход позволяет анализировать причины, ведущие к формированию терапевтической резистентности (ТР) у пациентов с депрессивным расстройством, а возможно, и анализировать ее нейробиологическую сущность [10].

Современные подходы по изучению ТР рассматривают данный феномен как отсутствие эффекта на проводимую терапию. Большинство разработок в этом направлении нацелено на оценку уровня резистентности, определяемого по количеству проведенных терапевтических курсов. Однако молекулярные механизмы формирования ТР остаются неизученными. Высокая вариабельность терапевтического ответа у пациентов с депрессией вне зависимости от проводимого лекарственного вмешательства позволяет предположить высокий уровень генетического контроля ТР и возможность разработки дименсионального подхода к оценке ТР с использованием комплексной системы биомаркеров.

Современный подход к повышению эффективности терапии предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [5, 19], в том числе и генетических и фармакогенетических, с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения [39].

Может ли терапевтическая резистентность быть непосредственным объектом доказательного исследования, целью которого будет прямой анализ факторов, формирующих ТРД и специфичных для ТРД, а не для применяемых препаратов, отдельных групп пациентов, диагностических типов и подтипов заболевания и его клинических особенностей?

Практически все исследования ТРД фокусируются на эффективности отдельных групп антидепрессантов (АД) и/или возможностях повышения эффективности за счет комбинации разных вариантов терапевтических схем. Представляется актуальным

рассмотреть явление терапевтической резистентности (ТР) при депрессиях как биомедицинский феномен с позиций мультидисциплинарного подхода.

Основные парадигмы изучения терапевтической резистентности при депрессиях

Анализ современных исследований терапевтической резистентности при депрессиях позволяет выделить несколько подходов или парадигм, развитие которых происходило практически независимо, без серьезных попыток комплексного подхода.

Терапевтическая парадигма ТРД. Именно это направление наиболее широко обсуждается в современной научной литературе. Основные его направления – разработка фармакологических, нейростимуляционных (ЭСТ, ТМС) и нейрохирургических стратегий. Фармакологическое направление широко представлено в научных публикациях и базируется на признанных стадийных моделях депрессии, которые имеют много критических оценок, однако именно они используются при разработке алгоритмов ведения пациентов с ТРД.

На наш взгляд, основная проблема такого подхода заключается в том, что клинические исследования проводятся на пациентах с депрессией в целом. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что депрессивное расстройство – это гетерогенная группа заболеваний с рядом общих клинических проявлений, но отличающихся по биологическим механизмам формирования и развития.

Хотя имеются исследования, которые предполагают определенные преимущества одного антидепрессанта перед другим [3, 9, 14], наиболее репрезентативные с позиции доказательной медицины исследования не выявляют связи между использованием конкретных препаратов с терапевтическим ответом у пациентов с ТРД [32, 59].

Исследования последних лет показали, что ни замена антидепрессанта, ни применение комбинации антидепрессантов не определяют вероятность достижения респонса (снижение рейтинга используемых психометрических шкал на 50%) или ремиссии, а вероятность результативности терапии не зависит от конкретно применяемых препаратов [21, 24, 58].

Учитывая тот факт, что в последние годы на фармакологическом рынке не появилось антидепрессантов с принципиально новым механизмом действия, наиболее широкое распространение получила разработка методов аугментации – добавление к антидепрессантам фармакологических агентов, которые не являются антидепрессантами, но могут потенцировать их действие. Как правило, внедрение этих методов происходит после эмпирических наблюдений, когда у пациентов с соматической патологией применение того или иного препарата вызывает тимоаналептический эффект. И только потом проводятся исследования у пациентов с депрессией, а

затем анализ возможных биологических механизмов, способствующих антидепрессивному эффекту [8]. В настоящее время в качестве препаратов для аугментации используются антипсихотики [1], гормональные препараты [65], нутриенты [47], противовоспалительные препараты [62]. Однозначных результатов этих исследований нет, однако имеются доказательства, что при наличии ТРД использование различных аугментационных подходов не изменяет вероятность достижения ремиссии [37]. В большинстве литературных источников большое внимание уделяется эффективности и переносимости различных аугментационных подходов, и лишь в небольшом количестве проводится анализ вероятных фармакологических и молекулярных механизмов, за счет которых реализуется аугментационный потенциал.

Отсутствие эффекта на один антидепрессант при условии адекватного курса терапии уже может говорить о наличии ТРД [64]. Более того, отсутствие положительного эффекта на первый назначенный антидепрессант является независимым фактором риска ТРД, повышающим риск на 60% ($OR=1,6$ ДИ 95% [1,1–2,5], $p=0,019$) [66], как один из предикторов ТРД выделяется неполная ремиссия при лечении предыдущих эпизодов депрессии ($OR=10,4$ [6,84–15,9], $p<0,001$) [30]. Остаточная симптоматика может рассматриваться как активность болезненного процесса и, при условии применения адекватных терапевтических воздействий – это проявление уже имеющейся терапевтической резистентности.

Развитие нейростимуляционных методов базируется на представлении об электросудорожной терапии (ЭСТ) как одном из действенных методов преодоления ТР. С помощью методов нейровизуализации показано вовлечение левой дорзальной префронтальной коры и лимбических и паралимбических регионов мозга в эффект ТМС [45]. Однако, применение ТМС оказывается эффективным только у 15–33% пациентов, не отвечающих на психофармакотерапию [56]. При этом, недолгосрочность терапевтического ответа и эскалация депрессивных проявлений свидетельствуют об ограниченных возможностях этих пациентов в формировании ремиссионных состояний и транзиторности эффекта нейростимуляции.

Таким образом, анализ терапевтической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что существует группа пациентов, у которых отсутствие адекватного терапевтического ответа не зависит от характера, длительности и интенсивности терапевтического вмешательства. Причем, уже на ранних этапах заболевания — при первом депрессивном эпизоде, выявляется невозможность формирования ремиссионных состояний. Это позволяет предположить, что терапевтическая резистентность – специфический биологический феномен, а лекарственные

препараты можно рассматривать только как инструменты для ее выявления.

Биологическая парадигма. Направление предполагает анализ биологических механизмов и причинно-следственных связей, задействованных в формировании ТРД, а также поиск и валидизацию биологических маркеров и их систем для предикции риска ТР. В рамках этой парадигмы делаются попытки рассмотреть ТРД не только и не столько как клиническое явление, зависящее от эффективности и результативности терапевтических вмешательств, но и как специфический биомедицинский феномен со своими патофизиологическими механизмами. Важное условие проведения таких исследований – изучение максимально клинически гомогенной выборки пациентов. При существующем в настоящее время разнообразии подходов к дефинициям ТРД, анализ и сравнение результатов исследований представляется проблематичным.

В большинстве своем исследования включают пациентов, у которых уже имеет место ТР. Вместе с тем, известно, что в процессе антидепрессивной терапии происходит изменение ряда биологических показателей и связь этих изменений с терапевтическим эффектом не очевидна. Наибольший интерес представляют проспективные исследования, в которых проводится анализ вариабельности показателей и их изменений в процессе терапии. Именно такой подход позволяет анализировать реактивность биологических систем и их роль в формировании ТРД.

Нейроэндокринная система. Так, в проспективном исследовании функционирования ГГН-оси у пациентов с депрессией, было показано, что при терапевтической резистентности имеет место нарушение системы обратной связи, контролирующей функционирование ГГН-оси и предполагается, что именно нейроэндокринная дисфункция может служить надежным маркером формирования ТРД [43]. Взаимодействие ГГН-оси, определяющей уровень стрессорного реагирования, с иммунной системой и системой эндоканнабиноидов под существенным генетическим контролем может быть важным компонентом как этиопатогенеза депрессий, так и определять уровень терапевтического ответа [75].

Нейротрофины. В другом проспективном исследовании был проведен комплексный анализ динамики в процессе терапии нейроэндокринных показателей, отражающих функционирование ГГН-, ГГП-, ГГТ-осей, а также лептина и BDNF у пациентов с депрессией. На основании полученных данных были построены модели прогноза рисков формирования терапевтической резистентности. Учитывая существенные различия в референтных значениях ряда гормональных показателей в зависимости от пола, построения моделей проводилось отдельно в группе женщин и мужчин, включенных в исследование. Выявлена специфичность взаимодействия отдельных

гормональных осей при формировании терапевтической резистентности. На основании анализа моделей прогноза был выделен интегральный показатель BDNF, который не зависит от половой принадлежности и его значение отражает риск формирования терапевтической резистентности у пациентов с депрессией [7]. Результаты данного исследования дают возможность предположить не только специфичность межгормональных взаимодействий у пациентов с ТРД, но и рассматривать как результат этих взаимодействий нарушение нейропластичности, которое представляет не только один из базовых механизмов формирования депрессивных нарушений, но, возможно, и оказывает влияние на потенциальную возможность ответа на терапевтическое воздействие.

Генетика и фармакогенетика. Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме являются генетические и фармакогенетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии. Сама проблема терапевтической резистентности может быть поставлена как фармакогенетическая задача: какие гены и их системы и как именно определяют состояние ТР? Фармакогенетический аспект проблемы важен для практической психиатрии как возможность оптимизировать и индивидуализировать терапевтические схемы [51].

Имеется выраженная межиндивидуальная вариабельность от пациента к пациенту как терапевтической эффективности АД, так и спектра и степени выраженности их побочных эффектов [57]. Вариабельность не имеет связи с тяжестью и стажем заболевания, дозами и видами препаратов, что дает основания предполагать существенное влияние генетических факторов на эффективность и переносимость фармакотерапии и их соотношение – баланс терапевтического и побочных эффектов, у конкретного индивидуума. Генетические причины вариабельности эффективности фармакотерапии могут быть проявлением клинической и генетической гетерогенности заболевания и (или) результатом фармакогенетического влияния – генетических различий в биологических системах: 1) отвечающих за биотрансформацию и биодоступность АД (фармакокинетику) и 2) определяющих эффект АД на его прямые и косвенные фармакологические мишени (фармакодинамику).

По результатам близнецовых исследований показан высокий уровень генетического контроля эффекта фармакологических препаратов, при этом эффект препарата не является совершенно статичной характеристикой и может варьировать и у одного индивидуума, однако диапазон этой вариабельности не сравним по широте с диапазоном межиндивидуальной вариабельности [44].

Феномен генетического полиморфизма считается генетической основой как индивидуальной подвер-

женности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, так и разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты. В последнее время активно изучаются и эпигенетические механизмы, их взаимодействие с генетическими полиморфизмами и варианты совместного системного влияния.

Геномные исследования ТРД базируются на основе больших клинических исследований, в дизайне которых учтены генетические переменные [36]. Были предприняты полногеномные исследования эффективности антидепрессантов (genome-wide association studies (GWAS)), использующие массивы пациентов в рамках широкомасштабных исследовательских проектов: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), and Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), но ни в одном из них не выявлено достоверных маркеров эффективности на уровне генома [53].

Исследования, проведенные международным консорциумом по фармакогенетике СИОЗС (The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC)) (n=865) с использованием данных проекта (STAR*D) не выявили значимых ассоциаций с эффектом СИОЗС в виде редукции симптомов по шкале Гамильтона (HRSD-17) на 4-х недельном периоде наблюдений. Найдены близкие к достоверным сигналы для генов, отвечающих за пролиферацию и созревание нейронов и процессы фосфорилирования белков [23].

На основании мета-анализа трех крупнейших проектов по изучению депрессии (the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression – GENDEP project, the Munich Antidepressant Response Signature – MARS project и The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR*D study), включающих совместно 2 256 человек из Северной Европы (было изучено в общей сложности 1,2 миллиона однонуклеотидных полиморфизмов – SNP) в поисках связи с улучшением симптоматики и ремиссией в течение терапии АД в период до 12 недель. Ни один из индивидуальных полиморфизмов не дал геномной значимости, полигенная шкала риска отвечала за 1,2% вариабельности эффекта, и только при отдельном изучении эффектов циталопрама (STAR*D) или эсциталопрама (GENDEP) был выявлен сигнал в межгенном промежутке на хромосоме 5, связанный с ранним улучшением после 2 недель терапии [71].

Использование полигенных шкал риска, как инструментов, позволяющих оценить эффект панелей множества полиморфных локусов в банках данных проектов GENDEP (n=736) и STAR*D (n=1 409) не выявило возможностей таких шкал в прогнозе эффективности антидепрессантов как на уровне снижения симптоматики, так и на уровне ремиссий [35].

Фармакогенетические исследования чаще всего проводятся с использованием протоколов и дизайна

клинических испытаний препаратов, однако имеется ряд важных ограничений, приводящих к существенной гетерогенности когорт, осложняющих оценку и интерпретацию результатов. Важными ограничениями являются: этнический фактор, влияние пола и возраста, наличие сопутствующих соматических заболеваний, сочетанный прием других препаратов и полипрагмазия, значительная толерантность к препарату при его длительном приеме и перекрестная лекарственная устойчивость. Фармакогенетические исследования в психиатрии сопряжены с дополнительными трудностями: гипотетический характер этиопатогенетических концепций психических заболеваний; объединение представлений о патогенезе разных нозологий вокруг нескольких взаимосвязанных нейромедиаторных систем [52] и нейроэндокринной системы [4]; формальные и внутренние противоречия диагностических систем (МКБ и DSM) [13]; низкий уровень комплаенса психиатрических пациентов [6], что является решающим фактором при анализе терапевтического и побочных эффектов препарата. Кроме того, в отличие от соматической медицины в психиатрии лабораторные тесты и инструментальные исследования не применяются в качестве количественных параметров для объективизации анализа эффекта препарата по причине отсутствия надежных, верифицированных и объективных методик [5, 19]. Возможность объективизации эффекта повышается при использовании валидизированных международных клинических шкал и максимально строгого доказательного дизайна.

Несмотря на многообещающие перспективы, фармакогенетические данные о связи генетических вариантов с эффективностью терапии психических заболеваний остаются конфликтными и слабо реплицируемыми, в первую очередь за счет известных сложностей фармакогенетического подхода в психиатрии, хотя побочные эффекты часто демонстрируют более очевидные связи с генетическими полиморфизмами [40].

Очевидно, что необходима разработка специализированного рандомизированного дизайна для изучения эффективности фармакогенетического тестирования на доказательной основе [61]. В последнее время появляется все больше аргументов в пользу необходимости использования процедуры клинических испытаний для фармакогенетических тестов, аналогичных таковым для лекарственных средств.

Комплексный анализ: «омики». Развитию комплексного подхода способствуют современные технологии анализа биологических образцов человека, позволяют проводить поиск биомаркеров на всех уровнях функционирования биологических систем: от фармакогеномики и эпигеномики к транскриптомике и протектомикой и далее до метаболомики и биоинформатики, с попытками выявления комплексных специфических «биосигнатур» или

биологических «подписей». Однако, на сегодняшний день практически все результаты этих исследований в отношении ТРД остаются конфликтными и мало специфичными [34].

Психологическая парадигма. Исследования в этом направлении в основном фокусируются на рассмотрении психотерапии в качестве одного из методов, который дополняет базовое лечение антидепрессантами, наибольшее внимание уделяется когнитивно-поведенческой психотерапии. [49, 73].

Очевидно, что личностные особенности пациентов с ТРД могут оказывать существенную роль в формировании терапевтического ответа. [50]. Интерес представляет исследование, в котором изучался риск развития ТРД с применением опросника TCI [26], разработанного на основе психобиологической модели С.Р.Клонингера. В ней черты темперамента и характера соотносятся с нейромедиаторными системами мозга. Пациенты с депрессивным расстройством имеют высокие баллы по шкале «избегание вреда». При этом низкие баллы по шкале «зависимость от вознаграждения» и в меньшей степени низкие баллы по шкале «кооперативность» выделены как факторы риска формирования ТРД [69].

Социальная парадигма. Имеются данные о влиянии на уровень риска ТРД социальных факторов, таких как низкий экономический статус [72] или межличностные и профессиональные конфликты [16]. Эти исследования анализируют факторы, сопряженные со стрессовыми жизненными ситуациями, что логично в понимании депрессии, как заболевания, индуцируемого стрессом.

Как один из факторов, влияющих на формирование ТР, выделяют, например, проживание в сельской местности, что может быть эффектом малой доступности медицинской помощи [72].

Определенный интерес представляют исследования, направленные на анализ стрессоустойчивости в определенных группах населения. Имеются данные, что пациенты с низким доходом имеют худшие показатели как соматического, так и психического здоровья [46], хуже реагируют на терапию антидепрессантами и у них чаще регистрируется ТРД [60]. При этом в большинстве исследований акцент делается на экономический уровень пациентов, однако определенный профессиональный уровень и принадлежность к определенной социальной страте включает дополнительные показатели (престиж, уровень ответственности), которые могут выступать в качестве дополнительного стрессорного фактора и определять как специфичность симптомов, так и ответ на терапию. При оценке влияния принадлежности к социальной страте на терапевтический ответ при депрессии, показано, что большие риски субоптимального ответа на лечение, и, следовательно, формирование терапевтической резистентности среди работающих, имеют пациенты с высоким профессиональным уровнем [25, 48].

Лица, относящиеся к высокой социальной страте, что предполагает высокий адаптационный потенциал в течение жизни, при развитии депрессивных состояний имеют тенденцию к формированию затяжных форм депрессии с плохим терапевтическим ответом. Причина этого в настоящее время мало изучена. Возможно, немаловажную роль играет и стигма, когда необходимость обращения к психиатру и прием психотропных препаратов представляют собой дополнительную стрессовую нагрузку.

Модели формирования терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве

Анализ терапевтической и биологической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что терапевтическая резистентность при депрессии представляет собой биологический феномен, который формируется в результате многоуровневого взаимодействия специфических патофизиологических механизмов, и его существование не зависит от характера терапевтического воздействия. Есть основания предполагать, что терапевтическая резистентность у пациентов с депрессией может формироваться на базе множественных биологических механизмов и, соответственно, является биологически неоднородной.

Клиническая сторона вопроса подробно описана выше, наиболее важным в данном контексте следует признать два аспекта:

1. Большая часть пациентов не отвечает на АД терапию при первом предъявлении, а ответ на первые приемы АД хорошо прогнозирует уровень последующих ответов.

2. Терапевтические схемы смены типов АД и аугментации не дают желаемого эффекта у значительной части пациентов.

Последовательный анализ этих аспектов проблемы ТРД приводит к заключению, о том, что терапевтическая резистентность может быть не результатом антидепрессивной терапии, а специфическим феноменом в рамках актуального функционирования организма, проявлениями которого являются симптомы нарушения работы ЦНС. Можно предположить, что терапевтическая резистентность формируется как биологический феномен в процессе развития депрессии и до начала терапии, которая лишь выявляет некоторые специфические индивидуальные «границы» ТРД. Индивидуальная вариабельность рисков формирования ТР, развития депрессии и эффективности АД терапии заставляет предполагать важнейшее влияние генетических факторов.

В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза полигенных мультифакториальных заболеваний, к которым относится и депрессия и подавляющее большинство хронических соматических заболеваний, реализация генетического риска происходит в процессе взаимодействия трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального,

причем два последних также имеют свои уровни генетического контроля. Генетическое влияние на черты личности, темперамента и характера оценивается в 55–65% [20], а генетический контроль социального домена осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры, социальной адаптации и социального функционирования [67] и составляет до 30–35%.

Личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска. Реализация риска – переход вероятности в факт заболевания, происходит при участии всех доменов этиопатогенеза: при невысоких уровнях генетического риска воздействие триггеров и модификаторов должно быть максимальным, при высоких уровнях генетического риска их влияние может быть минимальным и развитие заболевания облегчено и происходит внешне «спонтанно».

Если наши предположения верны и ТР формируется и существует до начала терапии, а, возможно, и до манифеста депрессии, то можно рассмотреть возможность существования генетического риска ТР – генетически детерминированного специфического состояния функционирования биологических систем организма в целом и ЦНС, в частности.

Очевидно, что генетический риск ТР не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома-генотипом ТР, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа: на уровне продукта гена (ферменты, рецепторы, регуляторные факторы всех уровней, включая пептидные регуляторные системы и факторы транскрипции), на уровне микро- и макро-биохимических систем, на уровне клетки (в частности, нейрона или глиальной клетки, если речь идет о ЦНС), на уровне клеточных систем, на уровне тканей и органов, и, наконец, на уровне организма и на уровне клинической симптоматики.

Если в качестве основного параметра для выделения фенотипа ТР считать ответ на терапию, то необходимо учитывать неоднородность данной когорты пациентов не по реакции на один или несколько антидепрессантов, а по принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний. Здесь уместно вспомнить, что в одной из первых работ на эту тему терапевтическая резистентность была разделена на «относительную» и «абсолютную» [2]. Такой подход к оценке терапевтической резистентности был сделан на основании клинических наблюдений, но в то время не было возможности биологического понимания такого деления.

«Относительная резистентность» предполагает отсутствие терапевтического ответа на один антидепрессант, при этом использование другого препарата имеет терапевтический эффект. Начиная с появления классических трициклических антидепрессантов,

обращали внимание на наследственную предрасположенность к ответу на определенную антидепрессивную терапию [17, 55]. В 1990-х годах появились сообщения о дифференцированном ответе на определенные антидепрессанты у родственников: транципразин (ингибитор МАО) в семьях с депрессивным расстройством [54]; флувоксамин у 45 пар родственников, страдающих депрессией [33]. Исследования указывали на возможную генетическую предрасположенность, определяющую отсутствие эффекта определенных препаратов, но не раскрывали суть данного вопроса. С этой точки зрения больший интерес представляют генетические исследования, связанные с фармакокинетическими характеристиками и делает клинически адекватным фармакогенетический подход в терминах «правильный препарат» схема терапии для правильного пациента [51].

Возможно, что гены, контролирующие системы биотрансформации (система цитохромов P450) [68], биодоступность и прохождение через ГЭБ (в первую очередь Р-гликопротеин) [63] вносят определенный вклад в формирование «относительной резистентности», и у пациентов с субоптимальным ответом на антидепрессант терапевтический ответ при смене АД или аугментации может быть связан с оптимизацией фармакокинетических механизмов.

«Абсолютная резистентность», вероятно, представляет собой сложный многоуровневый процесс, в котором базовыми являются механизмы адаптации. С точки зрения генетики депрессия является типичным многофакторным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность и генетический риск) и факторов внешней среды (триггеры и модификаторы генетического риска). В доманифестной и продромальной фазах заболевания происходит постепенное снижение интенсивности адаптивных процессов и формирование серии стойких адаптационных сдвигов, сопровождающихся изменениями метаболических, физиологических и структурных процессов, как на уровне клетки, так и на системном уровне. Манифест депрессии характеризует формирование новой патологической функциональной структуры (доминанты), которая имеет ограниченную устойчивость, возможно, генетически детерминированную.

Вероятно, этим объясняется хроническое рецидивирующее течение заболевания. С этих позиций терапевтическую резистентность можно рассматривать в качестве проявления устойчивости патологической функциональной системы, а любое терапевтическое воздействие как патогенный (стрессорный) фактор, потенциально влияющий на устойчивость функционирования сформированной патологической доминанты. Пациенты с низкой лимитированной устойчивостью патологической функциональной системы хорошо реагируют на проводимую терапию. Напротив, при высокой устойчивости – формируется резистентность, вплоть до абсолютной.

Вероятно, процессы, лежащие в основе резистентности, можно назвать отрицательной (негативной) адаптацией. В них задействован тот же биологический механизм, который формирует адаптационные процессы. К ним относятся гормоны, цитокины, ОС, нейротрофины и т.д., взаимодействие которых представляет сложный многоуровневый процесс.

Для оценки генетически лимитированной устойчивости патологической функциональной системы при депрессии можно вычленить отдельные генетически контролируемые «блоки»: нарушения нейромедиации, нейроэндокринные нарушения, нейропластичность и нейротрофины, анатомо-физиологические изменения. Конечно, эти основные направления тесно связаны между собой и их разделение искусственно, наиболее перспективное направление – комплексная оценка [10].

Обсуждение

Имеет место конфликтность и невысокий уровень воспроизводимости фармакогенетических исследований как в психиатрии в целом, так и в области фармакогенетики ТР при депрессии. Важнейшими вопросами на пути внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику терапии психических заболеваний остаются следующие: какие требования необходимы для достаточной доказательной базы таких исследований; насколько велик клинически значимый эффект найденных генетических маркеров; каковы критерии их специфичности и чувствительности.

С учетом сложности доказательного анализа эффективности терапии заболеваний психической сферы как проявления многообразной и многокомпонентной системы «генотип-среда-фенотип», несомненно, что будущее персонализации фармакотерапии в психиатрии за комбинированными предиктивными алгоритмами, способными прогнозировать индивидуальную эффективность терапии на основе анализа систем генетических и фенотипических параметров пациента в их взаимосвязи [29, 57].

Для внедрения таких алгоритмов в рутинную клиническую практику необходимо как валидизировать каждый биомаркер, так и ответить на вопрос – является ли целесообразным подбор терапии на основе разработанного алгоритма? Для этого потребуются многоцентровые исследования со строгим доказательным дизайном, включающим «ослепление» и рандомизацию [29].

Важным представляется комплексный подход для анализа множества генетических переменных, связанных с терапевтическими эффектами, риском развития побочных эффектов, переносимостью АП в широком смысле и клиническими возможностями по оценке условных «фенотипов» этих процессов во всем их многообразии [18].

Как показывают контролируемые исследования фармакогенетического подхода в параллельных

группах, проводимые в США разработчиками алгоритма GeneSight (генотипирование по генам ферментов семейства цитохрома P450, рецепторов и транспортеров дофамина и серотонина), персонифицированный подбор антидепрессантов превосходит эмпирический подход по эффективности терапии депрессии [15] и снижению затрат на лечение [74].

Интересным подходом для анализа ТРД с помощью широкой панели аналитических инструментов с попыткой комплексного анализа их взаимных связей и влияния на риск развития ТРД в рамках идеологии RDoC (Research Domain Criteria) [41] является проект «Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC)» [70]. В этом проекте предполагается выявить биосигнатуры в качестве «модераторов» для оптимизации терапии и «медиаторов» для оценки респонса в рамках мультицентрового плацебо-контролируемого исследования сертралина на интервале 8-ми недель наблюдения. Нонреспондеры будут рандомизированы на две группы: продолжение терапии сертралином или перевод на бупропион. В исследование предполагается включить до 300 пациентов с ранним (до 30 лет) началом депрессии. Планируется анализ клинических переменных, которые могут влиять на терапевтическую доступность. Биологические переменные включают широкий круг нейрофизиологических, поведенческих, нейровизуализационных исследований, включая фМРТ, ЭЭГ, вызванные потенциалы. Биологические пробы будут изучаться с помощью методов геномики, протеомики и метаболомики. Планируется создание двух независимых выборок поисковой и проверочной (валидизационной) с использованием идеологии полногеномных исследований (GWAS) [70].

Также интересна попытка создания специфического оценочного инструмента для выявления различий влияния многочисленных переменных для наилучшего прогноза эффекта терапии (differential treatment response index – DTRI), расчет которого предполагается сделать по результатам исследования сертралина [34]. Несмотря на впечатляющую панель биомедицинских инструментов в этом исследовании и применении комплексного современного высокотехнологического подхода для анализа данных, существенным недостатком данного исследования, ограничивающим его универсальность, можно считать опору на два конкретных препарата. Очевидно, что все результаты этого исследования будут иметь отношение именно к этим препаратам и описывать их эффективность, но не отражать ТР при депрессии как биомедицинский феномен.

Представляется оптимальным иной подход, рассматривающий ТР при депрессиях как биологический феномен со значительным генетическим контролем. В этом случае можно предположить, что

ТР уже существует до начала терапии и, возможно, до манифеста депрессии, а терапевтические воздействия представляют собой инструмент для ее выявления. При условии акцента именно на ТР, а не на эффективности отдельных препаратов и схем аугментации, фокус такого исследования должен быть направлен непосредственно на специфические механизмы самого феномена ТР.

Этот путь исследования возможен при комплексном анализе любых вариантов терапии депрессии в рамках натуралистического наблюдения, максимально приближенного к условиям реальной госпитальной практики, в когортах пациентов с депрессивным расстройством при использовании проспективного дизайна на доказательной основе.

Такое исследование должно включать лабораторный блок (оценку гормонального фона пациентов, воспалительного профиля, оксидативного статуса). Панель генетических маркеров должна иметь расширенный набор генетических полиморфизмов в генах, связанных с показателями лабораторной панели (кандидатные гены), и отдельную генетическую панель по фармакокинетике, а также анализ метилирования ДНК, уровня экспрессии генов генетической панели в ядродержащих клетках крови пациентов на входе в исследование и на всех визитах, а также транскриптомный анализ.

Необходимым условием является проведение ограниченного по объему, но строгого по дизайну GWAS исследования в рамках обсуждаемого проекта. Сочетание методологических подходов с использованием кандидатных генов и GWAS дает возможность выявления групп генов, связанных с эффектом антидепрессантов (SSRIs), которые показывают лучшие результаты (SNPs с $p < 0,0001$) и далее могут быть проанализированы с использованием «pathway enrichment approach» (обогащение данных за счет понимания метаболических и регуляторных путей), позволяющего анализировать метаболические и нейрохимические пути, а не отдельные полиморфизмы отдельных генов [31].

Заключение

Терапевтическая резистентность при депрессиях может быть непосредственным объектом доказательного проспективного мультицентрового комплексного междисциплинарного исследования. Целью исследования должен быть прямой анализ факторов, формирующих терапевтическую резистентность и специфичных для нее, а не для применяемых препаратов, отдельных групп пациентов, диагностических типов и подтипов заболевания и его клинических особенностей. Представляется оптимальным подход, рассматривающий терапевтическую резистентность при депрессиях как биологический феномен с существенным генетическим контролем. Для изучения базовых биологических механизмов, лежащих в основе формирования ТР необходимо

проведение комплексного исследования, включающего системный анализ данных в рамках всех парадигм, применяемых для изучения терапевтической резистентности: терапевтической, биологической, психологической и социальной.

Очевидно, что набор достаточной когорты пациентов для такого исследования возможен только при реализации мультицентровой модели национального масштаба с полной стандартизацией протокола, клинических инструментов и лабораторной панели. Этнические различия существенно влияют на результаты генетических и фармакогенетических исследований, в связи с чем широко-

масштабные национальные исследования приобретают особую актуальность. Организационный и методический уровень центров исследования и квалификация врачей-исследователей должны быть высокими и соответствовать современным стандартам.

Именно такой подход может обеспечить клинически значимый результат в виде комплекса валидных биомаркеров для прогноза риска развития терапевтической резистентности и реальной персонализации терапии в рамках повышения ее эффективности и повышения качества оказания психиатрической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3. № 1. С. 4–9.
2. Вовин Р.Я., Аксёнова И.О. Затяжные депрессивные состояния. Л.: Медицина, 1982. 18 с.
3. Вовин Р.Я. Некоторые аспекты лечения депрессивных расстройств // Депрессия и коморбидность / Под ред. А.Б.Смулевича. М., 1997. С. 221–226.
4. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. № 10. С. 122–130.
5. Гурович И.Я., Узбеков М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 3. С. 80–83.
6. Крижановский А.С., Иванов М.В., Мазо Г.Э. Новые возможности решения проблемы комплаенса // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2010. № 1. С. 48–51.
7. Крижановский А.С., Щедрина Л.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве // Психическое здоровье. 2017. Т. 15. № 4. С. 10–16.
8. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. Т. 114. № 1. С. 80–84.
9. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Вовин Р.Я. Терапевтическая динамика и предикторы ответа на терапию при использовании селективных серотонинергических антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 2. С. 49–52.
10. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // Современная терапия психических расстройств. 2012. № 1. С. 2–7.
11. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. / Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога, 2013. 372 с.
12. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Крижановский А.С. Модели для оценки терапевтически резистентных депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. № 1. Вып. 2. С. 31–35.
13. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 1. С. 15–23.
14. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Костюкова Е.Г. и соавт. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина при лечении больных эндогенными депрессиями. Сравнительное изучение сертралина и флуоксетина // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. № 2. С. 94–99.
15. Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D., Hall-Flavin D.K., Dechairo B.M., Winner J.G. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes // Pharmacogenomics J. 2015. Vol. 15. N 5. P. 443–451.
16. Amital D., Fostick L., Silberman A., Beckman M., Spivak B. Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients // J. Affect. Dis. 2008. Vol. 110, N. 3. P. 260–264.
17. Angst J. A clinical analysis of the effects of tofranil in depression. Longitudinal and follow-up studies // Treatment of blood-relations. Psychopharmacologia. 1961. N 2. P. 381–407.
18. Arranz M.J., Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1130–1144.
19. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert. Opin. Med. Diagn. 2013. Vol. 7, N 5. P. 417–422.
20. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits // Int. Clin. Psychopharmacol. 2014. 29. P.1–15.
21. Bares M., Novak T., Kopecek M., Stopkova P. et al. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: a randomized, open-label study // Int. J. Psychiatry Clin. Pr. 2013. P. 35–43.
22. Berlim M.T., Turecki G. 2007b. What is the meaning of treatment resistant/re- fractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials // Eur. Neuropsychopharmacol. 2017. P. 696–707.
23. Biernacka J.M., Sangkuhl K., Jenkins G., Whaley R.M. et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response // Transl. Psychiatry. 2015. N 5. P. 553.
24. Carvalho A.F., Berk M., Hyphantis T.N., McIntyre R.S. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives // Psychother. Psychosom. 2014. Vol. 83. P. 70–88.
25. Cheng I.C., Liao S.C., Lee M.B., Tseng M.M. Predictors of treatment response and length of stay for inpatients with major depression // J. Formosan Med. Assoc. 2007. Vol. 106. P. 903–910.
26. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychological model of temperament and character // Arch. Gen. Psychiatry. 1993. Vol. 50. P. 975–990.
27. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). Concept Paper on the Need for Revision of Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression with regard to Treatment Resistant Depression. European Medicines Agency. London, 2009.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013, Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression.
29. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // Clin. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 95. N 3. P. 254–257.
30. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M., Pawłowski T., Łojko D., Roczeń R., Kiejna A. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity // J. Affect. Disord. 2010. Vol. 126. P. 268–271.
31. Fabbri C., Minarini A., Niitsu T., Serretti A. Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors // Expert Opin Drug Metab. Toxicol. 2014. Vol. 10. P. 1093–118.
32. Fang Y., Yuan C., Xu Y. et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population // J. Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30. P. 57–364.
33. Franchini L., Serretti A., Gasperini M., Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees // J. Psychiatr. Res. 1998. Vol. 32. P. 255–259.

34. Gadad B.S., Jha M.K., Czysz A., Furman J.L., Mayes T.L., Emslie M.P., Trivedi M.H. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks // *J. Affect. Dis.* 2017. P. 30671–30677.
35. Garcia-González J., Tansey K.E., Hauser J., Henigsberg N. et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 75. P. 128–134.
36. Garriock H.A., Hamilton S.P. Genetic studies of drug response and side effects in the STAR*D study, part 2 // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. N 9. P. 1323–1325.
37. Gaynes B.N., Dusetzina S.B., Ellis A.R., Hansen R.A., Farley J.F., Miller W.C., Sturmer T. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 32. P. 114–119.
38. Gaynes B.N., Warden D., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Fava M., Rush A.J. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression // *Psychiatr. Serv.* 2009. Vol. 60. P. 1439–1445.
39. Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Jordan J.J., Nesheim R.S., Snyder K.A., Drews M.S., Eisterhold L.L., Biernacka J.M., Mrazek D.A. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression // *Transl. Psychiatry*. 2012. N 2. P. 172.
40. Hamilton S.P. The promise of psychiatric pharmacogenomics // *Biol. Psychiatry*. 2015. N 1. P. 29–35.
41. Insel T.R. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 2014. N 4. P. 395–397.
42. Jenkins E., Goldner E.M. Approaches to understanding and addressing treatment-resistant depression: a scoping review // *Depress. Res. Treat.* 2012. N 4. P. 69–80.
43. Jurueña M.F., Pariante C.M., Papadopoulos A.S., Poon L., Lightman S., Cleare A.J. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance // *Br. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 194. 4. P. 342–349.
44. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. 1998. Vol. 8. N 4. P. 283–289.
45. Kito S., Fujita K. and Koga Y. Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 20. N 1. P. 74–80.
46. Kunst A.E., Bos V., Lahelma E., Bartley M. et al. Trends in socioeconomic inequalities in self-assessed health in 10 European countries // *Int. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 34. P. 295–305.
47. Lauritzen L., Brambilla P., Mazzocchi A., Harslof L.B., Ciappolino V., Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function // *Nutrients*. 2016. Vol. 8. P. 6.
48. Mandelli L., Serretti A., Souery D., Mendlewicz J., Kasper S., Montgomery S., Zohar J. High occupational level is associated with poor response to treatment of depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. P. 1320–1326.
49. Matsunaga M., Okamoto Y., Suzuki S.I. et al. Psychosocial functioning in patients with treatment-resistant depression after group cognitive behavioral therapy // *BMC Psychiatry*. 2010. Vol. 10, N 22.
50. Mogi T., Yoshino A. The multiple diagnoses of comorbid anxiety disorders and higher interpersonal sensitivity predict treatment-resistant depression. // *Asian J. Psychiatry* AJP. 2017. Vol. 26. P. 131–135.
51. Möller H.J.I., Bitter I., Bobes J., Fountoulakis K., Höschl C., Kasper S. European Psychiatric Association. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression // *Eur Psychiatry*. 2012. Vol. 27. P. 114–128.
52. Moore T.R., Hill A.M., Panguluri S.K. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice // *Recent. Pat. Biotechnol.* 2014. Vol. 8, N 2. P. 152–159.
53. Murphy E., McMahon F.J. Pharmacogenetics of antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotics in diverse human populations // *Discov. Med.* 2013. Vol. 16. P. 113–122.
54. O'Reilly R.L., Bogue L., Singh S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicase family with affective disorder // *Biol. Psychiatry*. 1994. Vol. 36, N 7. P. 467–471.
55. Pare C. M., Rees L., Sainsbury M.J. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to anti-depressants // *Lancet*. 1962. N 2. P. 1340–1343.
56. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder // *Brain Stimul.* 2016. N 9. P. 336–346.
57. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2014. Vol. 15. P. 349–370.
58. Preston T.C., Shelton R.C. Treatment resistant depression: strategies for primary care // *Curr. Psychiatry Rep.* 2013. Vol. 15. P. 370.
59. Rosso G., Rigardetto S., Bogetto F., Maina G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 136. P. 172–176.
60. Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design // *Control. Clin. Trials* 2004. Vol. 25. P. 119–142.
61. Salloum N.C., McCarthy M.J., Leckband S.G., Kelsoe J.R. Towards the clinical implementation of pharmacogenetics in bipolar disorder // *BMC Med.* 2014. Vol. 30. P. 90.
62. Savitz J., Preskorn S., Teague T.K. et al. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial // *BMJ Open*. 2012. N 2. P. 1776.
63. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family, an overview // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. N 1. P. 3–29.
64. Schosser A., Serretti A., Souery D., Mendlewicz J., Zohar J., Montgomery S., Kasper S. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - where have we gone so far: review of clinical and genetic findings // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. 22. P. 453–468.
65. Simpson G.M. et al. An 8-week open-label trial of a 6-day course of mifepristone for the treatment of psychotic depression // *J. Clin. Psychiatry* 2005. Vol. 66. P. 598–602.
66. Souery D., Oswald P., Massat I. et al. Group for the Study of Resistant Depression, Clinical factors associated with treatment resistance in major depression: results from a European Multicenter Study // *J. Clin. Psychiatry* 2007. Vol. 68. P. 1062–1070.
67. St Pourcain B., Haworth C., Davis O. et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Human Genetics*. 2014. N 6. P. 539–551.
68. Staddon S., Arranz M. J., Mancama D. et al. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry // *Psychopharmacology*. 2002. N 1. P. 8–23.
69. Takahashi M., Shirayama Y., Muneoka K., Suzuki M., Sato K., Hashimoto K. Personality Traits as Risk Factors for Treatment-Resistant Depression // *PLoS ONE* 2013. 8(5). e63756.
70. Trivedi M.H., McGrath P.J., Fava M., Parsey R.V. et al. Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC): Rationale and design // *J. Psychiatr. Res.* 2016. Vol. 78. P. 11–23.
71. Uher R., Tansey K.E., Rietschel M. et al. Investigators. Collaborators (28) Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies // *Am. J. Psychiatry*. 2013. N 2. P. 207–217.
72. Viinamäki H., Haatainen K., Honkalampi K. et al. Which factors are important predictors of non-recovery from major depression? A 2-year prospective observational study // *Nordic. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 60. N.5. P. 410–416.
73. Watkins E., Scott J., Wingrove J. et al. Rumination-focused cognitive behaviour therapy for residual depression: a case series // *Behav. Res. Therapy*. 2007. Vol. 45. N 9. P. 2144–2154.
74. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A. et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation // *Curr. Med. Res. Opin.* 2015. Vol. 31. P. 1633–1643.
75. Zajkowska Z.E., Englund A., Zunszain P.A. Towards a personalized treatment in depression: endocannabinoids, inflammation and stress response // *Pharmacogenomics*. 2014. Vol. 15. P. 687–698.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ДЕПРЕССИИ КАК ОБЪЕКТ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО БИОМЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, М.А. Ганзенко, Е.М. Грицевская, Д.В. Фадеев, Ю.Р. Палкин, О.В. Лиманкин, Н.Г. Незнанов

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии: у 60% пациентов терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной, а 15–33% – не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов.

Представляется оптимальным подход, рассматривающий терапевтическую резистентность при депрессиях как биологический феномен с существенным генетическим контролем. Терапевтическая резистентность при депрессиях может быть непосредственным объектом доказательного проспективного мультицентрового комплексного междисциплинарного исследования. Целью исследования должен

быть прямой анализ факторов, формирующих терапевтическую резистентность и специфичных для нее, а не для применяемых препаратов, отдельных групп пациентов, диагностических типов и подтипов заболевания и его клинических особенностей. Именно такой подход может обеспечить клинически значимый результат в виде комплекса валидных биомаркеров для прогноза риска развития терапевтической резистентности и реальной персонализации терапии в рамках повышения ее эффективности и повышения качества оказания психиатрической помощи.

Ключевые слова: депрессия, терапевтическая резистентность, антидепрессанты, доказательные исследования, фармакогенетика, биомедицина, психиатрия.

THERAPEUTIC RESISTANCE IN DEPRESSION AS A SUBJECT FOR INTERDISCIPLINARY BIOMEDICAL INVESTIGATION

G.E. Mazo, A.O. Kibitov, G.V. Rukavishnikov, M.A. Ganzenko, E.M. Grytcevskaia, D.V. Fadeev, U.R. Palkin, O.V. Limankin, N.G. Neznanov

Lack of therapeutic response in patients with depressive disorders happens to be one of the most important and disputable issues in clinical psychiatry: 60% of patients do not respond to the first prescribed antidepressant, and 15% to 33% do not respond to multiple adequate medications.

The authors propose to consider therapeutic resistance in depression as a biological phenomenon with significant genetic control. Therapeutic resistance in depression can be a direct object of evidence-based, prospective, multicenter, complex and interdisciplinary investigations. The goal of such research should be direct analysis of factors involved in therapeutic

resistance and specific for it – not those concerning individual medications, patient groups, diagnostic variants and subtypes of disorder and its clinical characteristics. This approach could deliver a significant result, for instance, a number of valid biomarkers to predict the risk of therapeutic resistance and allow real personalized treatment that would contribute to efficacy and quality of psychiatric care.

Key words: depression, therapeutic resistance, antidepressants, evidence-based investigations, pharmacogenetics, biomedicine, psychiatry.

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» им. В.П.Сербского Минздрава РФ, Москва; в.н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Рукавишников Григорий Викторович – научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: grigory_v_g@mail.ru

Ганзенко Мария Аркадьевна – научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: maga_85@mail.ru

Грицевская Елена Михайловна – заведующая отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко»; e-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Фадеев Дмитрий Валерьевич – заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7 им. Академика И.П. Павлова»; e-mail: bps7@zdrav.spb.ru

Палкин Юрий Рудиевич – главный врач СПб ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7 им. Академика И.П.Павлова»; e-mail: bps7@zdrav.spb.ru

Лиманкин Олег Васильевич – доктор медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко», главный психиатр-эксперт Росздравнадзора по Северо-Западному ФО РФ, вице-президент Российского общества психиатров; e-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Президент Российского общества психиатров, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии; e-mail: spbinsb@bektcherev.ru

ВРЕМЯ МЕТА-АНАЛИЗОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ДЕПРЕССИЯХ

М.Ю. Дробижев

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

Доказательная медицина представляет новую технологию сбора, анализа и интерпретации научной информации при проведении исследований. В частности, в психиатрии широко обсуждаются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые являются «золотым стандартом» достоверных научных данных о лекарственных средствах. РКИ предусматривают процедуру рандомизации, которая обеспечивает случайный характер процесса распределения испытуемых на группы. Такая рандомизация еще и маскируется. При этом происходит сокрытие порядка отнесения пациентов к той или иной группе как от них самих, так и от врачей, осуществляющих отбор больных в исследование, чтобы никто не мог повлиять на этот процесс. К тому же в РКИ обязательно используют сравнение с контрольным средством, в качестве которого может выступать другой лекарственный препарат или плацебо – вещество, лишенное лечебных свойств.

Результаты нескольких РКИ обычно суммируются в мета-анализах. Их основная цель – еще раз подтвердить возможность широкого использования в клинической практике того или иного препарата. Для этого он должен продемонстрировать свое преимущество над плацебо в эффективности, а над другими препаратами, как в эффективности, так и безопасности. Не вызывает сомнений, что выводы даже одного мета-анализа, свидетельствующие о большей эффективности того или иного лекарственного средства (в сравнении со своими аналогами и плацебо), вполне могут повлиять на выбор врача. Однако насколько убедительны будут выводы сразу нескольких мета-анализов? В частности, представляется актуальным обобщить данные о сравнительной эффективности антидепрессантов (при их сопоставлении, как между собой, так и с плацебо), представленные сразу в нескольких таких исследованиях, опубликованных за последние годы.

Материалы и методы

Проведен поиск мета-анализов, посвященных эффективности антидепрессантов при лечении

депрессий у больных среднего возраста на Web-сайте Pubmed Национальной библиотеки Медицины США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Для отбора этих публикаций использовали сочетание международного непатентованного названия (МНН) препарата со словом «депрессия». Оба этих термина должны были содержаться в названии или резюме статьи. В ходе поиска обязательно уточняли тип статьи – «мета-анализ», а также время её публикации – в течение последних 5 лет. Из отобранных статей исключали те, которые посвящены применению антидепрессантов у больных биполярным аффективным расстройством (при лечении которого эти препараты имеют ограниченное значение), а также у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями (онкологическая, почечная патология и т.д.). Кроме того, в настоящую работу не вошли мета-анализы, в которых препараты не сопоставлялись по эффективности. Не включались также публикации, касающиеся комбинированного применения антидепрессантов (два и более антидепрессанта, их сочетание с нейрорептиками, нормотимиками и т.д.).

В результате отобрано 18 мета-анализов, опубликованных в течение последних 5 лет [7–9, 13–14, 16–18, 19–22, 24–25, 28, 29, 31, 34]. В этих публикациях искали результаты сравнения эффективности препаратов, использующихся в настоящее время, как в нашей стране, так и за рубежом (табл. 1).

Регистрировали пять основных вариантов результатов сравнения эффективности антидепрессантов. Три из них характеризуют ситуацию, когда во всех мета-анализах эффективность одного препарата в сравнении с другим была: 1) более высокой; 2) сопоставимой; 3) более низкой. Остальные два результата (четвертый и пятый) связаны с неоднозначным (или «смешанным») итогом сравнения. В частности, антидепрессант мог быть сопоставим по эффективности с другим препаратом в одних мета-анализах, вместе с тем в остальных он уступал ему или превосходил по терапевтической активности. Соответственно четвертый результат сравнения – антидепрессант сопоставим или более эффективен, а пятый – сопо-

Изученные антидепрессанты и их механизм действия [6]

МНН	Название групп	Механизм действия	Влияние на нейроны			
			СЕН↑	НАН↑	ДАН↑	МЕН↑
Амитриптилин	ТцА	ИОЗ				
Имипрамин		ИОЗ				
Кломипрамин		ИОЗ				
Тразодон	СмА	ИОЗ и рецепторный				
Мапротилин	ЧцА	ИОЗ				
Миансерин		рецепторный				
Сертралин	СИОЗС	ИОЗ				
Пароксетин		ИОЗ				
Циталопрам		ИОЗ				
Эсциталопрам		ИОЗ				
Флуоксетин		ИОЗ				
Флувоксамин		ИОЗ				
Венлафаксин	СИОЗСН	ИОЗ				
Венлафаксин*		ИОЗ				
Дулоксетин		ИОЗ				
Милнаципран		ИОЗ и рецепторный				
Миртазапин	НаССА	рецепторный				
Агомелатин	МэА	рецепторный				
Вортиоксетин	МмА	ИОЗ и рецепторный				

Примечания: ТцА – трициклические антидепрессанты, СмА – серотонин-модулирующие антидепрессанты, ЧцА – четырехциклические антидепрессанты, НаССА – норадренэргические и селективные серотониновые антидепрессанты, МэА – мелатонинэргические антидепрессанты, МмА – мультимодальные антидепрессанты, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; СЕН – серотониновые нейроны, ДАН – дофаминовые нейроны, МЕН – мелатониновые нейроны, ИОЗ – ингибирование обратного захвата. Тон ячеек: белый цвет – не влияет на нейроны, темно-серый – первичное фармакологическое свойство, светло-серый – вторичное фармакологическое свойство; * – в высоких дозах.

ставим или менее эффективен. Аналогичным образом регистрировали два варианта результатов сравнения препаратов с плацебо. В первом случае эффективность антидепрессанта была более высокой, а во втором – сопоставимой.

В ходе исследования суммировали все результаты сравнения отдельных препаратов и определяли их общую частоту во всех мета-анализах (в абсолютных числах и процентах от общего числа сделанных сравнений). Затем оценивали, существуют ли различия в распределении этих результатов у отдельных препаратов. Для этого с помощью двухстороннего точного критерия Фишера сопоставляли долю каждого из пяти результатов сравнения (в абсолютных числах и процентах от общего числа сделанных сравнений) у одного антидепрессанта и у всех препаратов.

Результаты

Установлено, что самый частый итог сравнения у всех антидепрессантов – это сопоставимая эффективность. Такой результат наблюдается в 46,6% всех случаев (табл. 2). Гораздо реже встречаются «смешанные» итоги сравнения. Например, сопоставимая или более высокая эффективность антидепрессантов отмечена в 28,5% случаев, сопоставимая и более низкая – в 20,2%. И очень редко встречается

более высокая или более низкая эффективность антидепрессантов – в 2,1% и 2,6% случаев, соответственно.

Результаты сравнения у отдельных антидепрессантов чаще всего не отличаются от общих показателей на статистически достоверном уровне. Например, сопоставимая эффективность отмечается с одинаковой частотой у всех препаратов, за исключением ЧцА и СмА (тразодон). Впрочем, у них данный результат сравнения встречается не реже, а даже чаще, чем у всех антидепрессантов (100,0% и 85,7%, соответственно, против 46,6%, $p=0,0002$ и $p=0,005$).

Сопоставимая или более высокая эффективность встречается с одинаковой частотой у всех препаратов за исключением дулоксетина (СИОЗСН) и эсциталопрама (СИОЗС). У них этот результат сравнения отмечается достоверно чаще, чем у всех антидепрессантов (63,6% и 56,3%, соответственно, против 28,5%, $p=0,01$ и $p=0,04$). Сопоставимая или более низкая эффективность встречается со сходной частотой у любых препаратов за исключением ТцА. У последних этот результат сравнения отмечается достоверно чаще, чем у всех антидепрессантов (54,5% против 20,2%, $p=0,02$). Наконец, более высокая либо более низкая эффективность встречается со сходной частотой у всех препаратов, за единственным исклю-

Частота различных выводов о сравнительной эффективности антидепрессантов и плацебо при лечении депрессий

Антидепрессанты	Вошли в мета-анализы (ссылки)	Число сравнений с другими препаратами	Эффективность в сравнении с другими препаратами					Мета-анализы «с плацебо» (ссылки)	Их число	Эффективность в сравнении с плацебо	
			выше	выше или сопоставима	сопоставима	сопоставима или ниже	ниже			выше	сопоставима
ТцА	9-11	11	0 (0)	0 (0)	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Тразодон	1,10	14	0 (0)	0 (0)	12 (85,7)	2 (14,3)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
ЦцА	10	12	0 (0)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Сертралин	1,2,3,4,6,8, 9,16	16	0 (0)	4 (25,0)	7 (43,8)	5 (31,2)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Пароксетин	1,2,4,6,8,10, 12,13, 15-18	16	0 (0)	3 (18,8)	6 (37,5)	6 (37,5)	1 (6,2)	10,16	2	2 (100)	0 (0)
Циталопрам	8,10-12,18	15	0 (0)	4 (26,7)	8 (53,3)	3 (20,0)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Эсциталопрам	1,8,10-12,18	16	0 (0)	9 (56,3)	4 (25,0)	2 (12,5)	1 (6,2)	10	1	1 (100)	0 (0)
Флувоксамин	1,8,10-12	16	0 (0)	3 (18,8)	8 (50,0)	4 (25,0)	1 (6,2)	10	1	1 (100)	0 (0)
Флуоксетин	1,8-12,17	16	0 (0)	5 (31,3)	5 (31,3)	5 (31,3)	1 (6,2)	10	1	1 (100)	0 (0)
Венлафаксин	1,2,4,6-10, 12	16	0 (0)	6 (37,5)	8 (50,0)	2 (12,5)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Дулоксетин	1,3,7-9,12, 13	11	0 (0)	7 (63,6)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	-	-	-	-
Милнаципран	8,9	6	0 (0)	0 (0)	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0)	-	-	-	-
Миртазапин	1,9,10,12,15	15	1 (6,7)	7 (46,6)	6 (40,0)	1 (6,7)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Агомелатин	1-6	10	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	2,5	2	1 (50)	1 (50)
Вортиоксетин	7,14	3	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	7	1	1 (100)	0 (0)
Всего	1-18	193	4 (2,1)	55 (28,5)	90 (46,6)	39 (20,2)	5 (2,6)	2,5,7,10,16	15	14 (93,3)	1 (6,7)

Примечания: в абсолютных числах и в % от общего числа сопоставлений с другими препаратами или плацебо; серым цветом выделены достоверные отличия ($p < 0,05$) распределения результатов сравнения эффективности отдельных антидепрессантов от аналогичных показателей у всех препаратов (жирный шрифт).

чением. Так, более высокая эффективность отмечается у агомелатина (МэА) в 30% случаев, против 2,1% у всех препаратов ($p=0,003$).

В ходе исследования установлено, что доминирующий результат сравнения антидепрессантов и плацебо – более высокая эффективность лекарственных средств. Такой итог сопоставления характерен для всех (без исключения) препаратов и встречается в 93,3% случаев. И лишь у агомелатина (МэА) дополнительно зафиксирована сопоставимая эффективность антидепрессанта и плацебо. Из-за небольшого количества сравнений и однозначности их результатов, пришлось отказаться от статистического анализа итогов сопоставления с плацебо отдельных препаратов.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что представления о сравнительной эффективности антидепрессантов и плацебо никак не изменятся, если рассматривать выводы не одного мета-анализа, а сразу нескольких (табл. 2). Единственное исключение связано с агомелатином (МэА). В этом случае, объективное представление о сравнительной эффективности препарата и плацебо можно составить только с учетом данных разных мета-анализов.

Иная ситуация с итогами сопоставления самих антидепрессантов. Выводы одного мета-анализа вполне могут свидетельствовать о преимуществе того или иного препарата (табл. 2). Однако обобщенные результаты 18 исследований прямо указывают на сопоставимую эффективность подавляющего большинства антидепрессантов (табл. 2). Напомним, что это наиболее частый итог сравнения всех препаратов. А самые редкие результаты – более высокая либо низкая эффективность антидепрессанта. Что же касается «смешанных» итогов сравнения (сопоставим или более эффективен, сопоставим или менее эффективен), то они явно носят промежуточный и неопределенный характер. Во всяком случае, с их помощью нельзя ни опровергнуть, ни подтвердить различий в эффективности препаратов.

Обращает на себя внимание, что с позиций проведенного анализа результаты сравнений сходны у самых разных антидепрессантов (табл. 2), а некоторые из выявленных отличий также свидетельствуют в пользу сопоставимости препаратов по эффективности. Например, этот результат сравнения отмечается у ЧцА и СмА даже с большей частотой, нежели у всех изученных препаратов. Смысл других отличий с трудом поддается интерпретации. В частности, непонятно, о чем свидетельствует большая (в сравнении со всеми антидепрессантами) частота «смешанных» результатов: «сопоставим и более эффективен» у дулоксетина (СИОЗСН) и эсциталопрама (СИОЗС); «сопоставим и менее эффективен» у ТцА.

Полученные в настоящем исследовании данные не являются чем-то новым. Сопоставимая эффективность антидепрессантов при изучении большого числа мета-анализов является скорее правилом. Этот результат учитывается во всех современных рекомендациях по клиническому использованию этих препаратов при депрессиях [1, 10, 33], хотя отражает не столько истинные соотношения терапевтической активности, сколько недостатки РКИ, которые включаются в мета-анализы [8, 9, 13, 21, 24, 26]. В частности, утверждается, что РКИ слишком мало [26], и они отличаются низким методологическим качеством [21, 26]. В результате авторам мета-анализов постоянно приходится решать вопрос о включении в статистическую разработку РКИ с «неясным происхождением» [24]. Свой вклад в общую «сопоставимость» эффективности вносит высокий риск предвзятости. Он связан с финансированием РКИ конкурирующими фирмами [24], что, в свою очередь, ассоциируется с вероятностью завышения (занижения) результатов под влиянием спонсора [8, 24].

Не слишком хорошо обстоит дело и с публикацией данных РКИ. Хорошо известно, что на страницах научных журналов чаще всего оказываются результаты «выигранных» исследований, в которых удалось продемонстрировать преимущество «нужного» антидепрессанта [30]. Напротив, в случае неудачи («проигранное» РКИ) данные не публикуются, и все это превращается в серьезную методологическую проблему. Так, учебные пособия по мета-анализу обязательно обсуждают погрешность, связанную с преимущественным опубликованием «выигранных» РКИ [5]. Для уменьшения этой погрешности советуют включать в разработку «проигранные» РКИ, получив их результаты непосредственно от фармацевтических компаний. Впрочем, оговариваются, что неопубликованные РКИ, «не проходившие рецензирования» в солидном научном журнале, вполне могут иметь даже худшее качество, нежели напечатанные [5].

Общее правило сопоставимой эффективности антидепрессантов по данным большого числа мета-анализов имеет, однако, одно исключение. Так, в настоящем исследовании агомелатин оказался единственным препаратом, который чаще других демонстрирует более высокую эффективность при лечении депрессий. И все это несмотря на то, что РКИ с его участием также (как и любые другие) подвергаются критике за недостаточное количество [13] и спорное качество [17]. Сообщают, например, что в некоторых РКИ с агомелатином отсутствуют необходимые подробности о процедурах рандомизации и их маскировании [17]. Сомневаются в результатах таких исследований из-за их спонсирования фирмой-производителем. Обращают внимание, что РКИ с агомелатином публикуются несвоевременно (в течение 12 месяцев после их завершения, либо через один год после утверждения препарата в стране), а

то и вовсе не появляются в медицинских журналах [32]. Причем неопубликованные РКИ с участием препарата содержат худшие результаты [18, 29] и их включение в новый мета-анализ приводит к утрате превосходства агомелатина над плацебо [18].

На первый взгляд в такой ситуации можно вообще не придавать серьезного значения данным о высокой эффективности препарата и спокойно ждать (как это советуют некоторые исследователи) результатов дополнительных РКИ [12], которые должны быть хорошо спланированы и надлежащим образом проведены [15]. Но существует альтернативная возможность независимой оценки терапевтических свойств агомелатина. Для этого нужно сопоставить особенности его механизма действия с современными представлениями о клинике и патогенезе депрессий, а также фармакологических свойствах антидепрессантов.

В частности, основным (ключевым) нарушением при депрессии в настоящее время считается угнетение настроения [4]. Не случайно как в отечественной практике, так и за рубежом для клинической дифференциации этих расстройств используются особенности измененных эмоций или аффектов (табл. 3).

Патогенез разных нарушений настроения связывают со снижением активности СЕН, НАН и ДАН, а для лечения депрессий используют антидепрессанты, которые стимулируют указанные нейроны (табл. 1). Для этого препараты используют свои первичные (основные, наиболее выраженные) или вторичные (дополнительные, более слабые) фармакологические свойства [6]. Причем сама активизация СЕН, НАН и ДАН происходит за счет универсального (влияющего на любые нервные клетки) механизма ингибирования обратного захвата нейромедиаторов из межсинапти-

ческой щели обратно в нейрон (ИОЗ) [27]. Либо тот же эффект достигается за счет более узконаправленного влияния препарата на определенные нервные клетки, снабженные теми или иными регуляторными рецепторами (рецепторный механизм) [27].

В результате подавляющее большинство антидепрессантов являются ИОЗ и лишь три из них обладают только рецепторным механизмом действия (табл. 1). Наконец, судя по некоторым данным, наибольшую эффективность при депрессиях обнаруживают препараты, первичные фармакологические свойства которых позволяют им активизировать сразу СЕН, НАН и ДАН за счет универсального механизма действия – ИОЗ (отдельные ТцА и венлафаксин в высоких дозах) [1].

Возвращаясь теперь к мелатонинергическому агомелатину (табл. 1) укажем, что если он действительно обладает преимуществом в терапевтической активности (табл. 2), то все представленные выше утверждения являются неверными и их следует пересмотреть (табл. 4).

Так ключевыми симптомами депрессии надо считать не нарушения настроения, а патологию циркадианных ритмов, на которые направлено первичное фармакологическое свойство агомелатина (табл. 1) [6]. Одновременно зарубежные и отечественные классификации депрессий по особенностям измененных эмоций или аффектов лишаются практического смысла [2, 27]. И правильнее всего дифференцировать депрессии по особенностям циркадианных ритмов (сонливость утром, бессонница ночью, сонливость днем, бессонница ночью и утром и т.д.).

Для купирования любых нарушений настроения в структуре депрессии вовсе не требуется влиять сразу на СЕН, НАН и ДАН. Вполне достаточно

Таблица 3

Активность нейронов при разных депрессиях [2, 27]

Активность нейронов	Нарушения	Симптомы	Названия депрессий
ДАН↓ НАН↓	Настроения	Подавленность, безрадостность, утрата интересов и желаний, безнадежность, неуверенность	С ослаблением положительных эмоций, апатические, ангедонические
СЕН↓ НАН↓		Тревога, беспокойство, нервозность, раздражение, недовольство, идеи самообвинения	С усилением отрицательных эмоций, тревожные, дисфорические, самоистязающие
СЕН↓ НАН↓ ДАН↓		Тоска или сочетание подавленности и тревоги, безрадостности и беспокойства и т.д.	С ослаблением положительных и усилением отрицательных эмоций, тоскливые, тревожно-апатические, тревожно-ангедонические
НАН↓	Активности	Трудности в концентрации внимания, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утрата энергии	Астенические, адинамические
СЕН↓ НАН↓ МЕН↓	Циркадианных ритмов	Изменения ритма сна-бодрствования (например, сонливость днем, бессонница ночью), колебания температуры тела и т.д.	Маскированные (агрипнический эквивалент, соматические эквиваленты)

Различные токи зрения на клинику депрессий, их патогенез и фармакологические свойства антидепрессантов

При депрессии	Точка зрения	
	Традиционная	Нетрадиционная
Ключевое нарушение	Расстройство настроения	Патология циркадианных ритмов
Предпочтительны классификации	По характеру эмоций и аффектов (апатические, ангедонические, тревожные, дисфорические, тоскливые, тревожно-апатические и т.д.)	По особенностям циркадианных ритмов (сонливость утром, бессонница ночью, сонливость днем, бессонница ночью и утром и т.д.).
Для эффективного лечения любых нарушений настроения требуется	Активизация СЕН, НАН и ДАН за счет основного (наиболее сильного) фармакологического свойства	Активизация только НАН и ДАН за счет вторичного (более слабого) фармакологического свойства
	Универсальный механизм действия, которым обладает подавляющее большинство антидепрессантов (ИОЗ)	Узконаправленный механизм действия, которым обладает всего несколько антидепрессантов (рецепторный)
Эффективнее всего	ТцА и венлафаксин в высоких дозах	Агомелатин

активизации НАН и ДАН, как это свойственно агомелатину (табл. 1) [3]. Кроме того, для эффективного воздействия на указанные нейроны можно не использовать основное (наиболее сильное) фармакологическое свойство. Вполне достаточно более слабого вторичного. К тому же узконаправленный (рецепторный) механизм действия, свойственный лишь для нескольких препаратов (включая агомелатин), оказывается более результативным, нежели универсальный (ИОЗ), которым обладает подавляющее большинство антидепрессантов.

Таким образом, для уточнения преимуществ агомелатина (да и любого другого антидепрессанта) в эффективности вовсе не требуется ждать улучшения ситуации с количеством и качеством РКИ и их мета-анализов. Можно просто оценить насколько тот или иной препарат вписывается в систему традиционных представлений о клинике и патогенезе депрессии (табл. 3), а также фармакологических свойствах антидепрессантов (табл. 1). В случае выявления серьезных расхождений остается определить насколько новые (нетрадиционные) взгляды на психопатологию или психофармакологию лучше отражают клиническую реальность, нежели старые. Представляется, что ответить на этот вопрос сможет не только ученый, но и врач.

Что же касается исследователей, то продемонстрированный в настоящей работе подход к оценке эффективности антидепрессантов ставит перед ними ряд очень важных вопросов. Например, могут ли результаты мета-анализов противоречить современным представлениям о клинике и патогенезе, а также данным о фармакологических свойствах антидепрессантов? Должны ли авторы мета-анализов,

установив, что какой-то препарат является самым эффективным, обсуждать этот результат с клинических и патогенетических позиций, а также с учетом механизмов действия психотропных средств? Или, напротив, при представлении данных не следует вспоминать о клинике и патогенезе депрессий, а также о фармакологических свойствах антидепрессантов?

Завершая обсуждение результатов исследования, следует подчеркнуть, что эффективность препарата вовсе не должна быть единственным критерием, определяющим его использование в клинической практике. При этом следует учитывать и безопасность антидепрессанта. Например, все тот же агомелатин повышает уровень печеночных ферментов (трансаминаз) в первые месяцы лечения и даже может вызвать лекарственный гепатит [11, 23]. Поэтому при назначении препарата рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с повышенной активностью трансаминаз и риском нарушения функций печени (ожирение, избыточная масса тела, неалкогольный жировой гепатоз, сахарный диабет, употребление алкоголя в значительных количествах или прием препаратов, способных вызывать нарушение функции печени) [3]. Необходимо также делать больным биохимический анализ крови (в начале терапии и через 3, 6, 12 и 24 недели и далее в соответствии с клинической ситуацией) [3]. Интересно, что представленные рекомендации также обосновываются с помощью результатов мета-анализов. Поэтому, вопрос о том, насколько объективно данные таких работ оценивают безопасность антидепрессантов, заслуживает специального исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 1: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год. Современная терапия психических расстройств 2015;4:33-39
2. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Между депрессией и фибромиалгией: судьба антидепрессанта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(4): 114-120. DOI:10.17116/jnevro20161164114-120.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Регистрационный номер: ЛСР-000540/08 Торговое название препарата: Вальдоксан https://medi.ru/instrukciya/valdoksan_5084/
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://znaniamed.ru/мкб/f32>
5. Мета-анализ <http://statistica.ru/local-portals/medicine/meta-analiz/>
6. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Под ред. В.Н. Краснова. М., 2008.
7. Bradley A.J., Lenox-Smith A.J. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. J Psychopharmacol. 2013 Aug;27(8):740-58. doi: 10.1177/0269881113494937.
8. Cipriani A., Koesters M., Furukawa T.A., Nösè M., Purgato M., Omori I.M., Trespici C., Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst. Rev. 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
9. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A., Trespici C., Imperadore G., Signoretti A., Churchill R., Watanabe N., Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst. Rev. 2012 Jul 11;(7):CD006534. doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2.
10. Depression. The treatment and Management of depression in adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guidance-243833293>
11. Freiesleben S.D., Furczyk K.J. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. Mol. Psychiatry. 2015 Apr 21;3(1):4. doi: 10.1186/s40303-015-0011-7. eCollection 2015.
12. Gahr M., Kratzer W., Fuchs M., Connemann B.J. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. Curr. Drug Metab. 2014;15(7):694-702.
13. Guaiana G., Gupta S., Chiodo D., Davies S.J., Haederle K., Koesters M. Agomelatine versus other antidepressants for major depression. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Dec 17;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
14. Huang K.L., Lu W.C., Wang Y.Y., Hu G.C., Lu C.H., Lee W.Y., Hsu C.C. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. Aust. N Z J Psychiatry. 2014 Jul;48(7):663-71. doi: 10.1177/0004867414525837.
15. Kaminski-Hartenthaler A., Nussbaumer B., Forneris C.A., Morgan L.C., Gaynes B.N., Sonis J.H., Greenblatt A., Wipplinger J., Lux L.J., Winkler D., Van Noord M.G., Hofmann J., Gartlehner G. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 Nov 11;(11):CD011271. doi: 10.1002/14651858.CD011271.pub2.
16. Kasper S., Corbule E., Hale A., Lemoine P., Montgomery S.A., Quera-Salva M.A. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. Int. Clin. Psychopharmacol. 2013 Jan; 28(1):12-9. doi: 10.1097/YIC.0b013e328359768e.
17. Khoo A.L., Zhou H.J., Teng M., Lin L., Zhao Y.J., Soh L.B., Mok Y.M., Lim B.P., Gwee K.P. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. CNS Drugs. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.
18. Koesters M., Guaiana G., Cipriani A., Becker T., Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. Br. J. Psychiatry. 2013 Sep;203(3):179-87. doi: 10.1192/bjp.bp.112.120196.
19. Li G., Wang X., Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin. Drug Investig. 2016 Jul;36(7):509-17. doi: 10.1007/s40261-016-0396-9.
20. Linde K., Kriston L., Rücker G., Jamil S., Schumann I., Meissner K., Sigterman K., Schneider A. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. Ann. Fam. Med. 2015 Jan-Feb;13(1):69-79. doi: 10.1370/afm.1687.
21. Magni L.R., Purgato M., Gastaldon C., Papola D., Furukawa T.A., Cipriani A., Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Jul 17;(7):CD004185.
22. Pae C.U., Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S., Serretti A. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. J. Psychiatry Neurosci. 2015 May;40(3):174-86.
23. Perlemuter G., Cacoub P., Valla D., Guyader D., Saba B., Batailler C., Moore K. Characterisation of Agomelatine-Induced Increase in Liver Enzymes: Frequency and Risk Factors Determined from a Pooled Analysis of 7605 Treated Patients. CNS Drugs. 2016 Sep;30(9):877-88. doi: 10.1007/s40263-016-0351-6.
24. Purgato M., Papola D., Gastaldon C., Trespici C., Magni L.R., Rizzo C., Furukawa T.A., Watanabe N., Cipriani A., Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst. Rev. 2014 Apr 3;(4):CD006531. doi: 10.1002/14651858.CD006531.pub2.
25. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. PLoS One. 2012;7(8):e42003. doi: 10.1371/journal.pone.0042003.
26. Rosenblatt J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015 Jul 25;19(2). pii: pyv082. doi: 10.1093/ijnp/pyv082.
27. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. – 1117P.
28. Sugarman M.A., Loree A.M., Baltes B.B., Grekin E.R., Kirsch I. The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. PLoS One. 2014 Aug 27;9(8):e106337. doi: 10.1371/journal.pone.0106337.
29. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.
30. Van den Bogert C.A., Souverein P.C., Brekelmans C.T., Janssen S.W., Koëter G.H., Leufkens H.G., Bouter L.M. Non-Publication Is Common among Phase 1, Single-Center, Not Prospectively Registered, or Early Terminated Clinical Drug Trials. PLoS One. 2016 Dec 14;11(12):e0167709. doi: 10.1371/journal.pone.0167709.
31. Wang Y., Yu L., Xie J., Chen J., Wei Q. Comparative efficacies of fluoxetine and paroxetine in major depression across varying acute-phase treatment periods: a meta-analysis. Asia Pac. Psychiatry. 2014 Dec;6(4):353-62. doi: 10.1111/appy.12106.
32. Wise J. Servier found to have breached industry code over disclosure of trial results. BMJ. 2014 Sep 5;349:g5534. doi: 10.1136/bmj.g5534.
33. Won E., Park S.C., Han K.M., Sung S.H., Lee H.Y., Paik J.W., Jeon H.J., Lee M.S., Shim S.H., Ko Y.H., Lee K.J., Han C., Ham B.J., Choi J., Hwang T.Y., Oh K.S., Hahn S.W., Park Y.C., Lee M.S. J. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. Korean Med. Sci. 2014 Apr;29(4):468-84. doi: 10.3346/jkms.2014.29.4.468.
34. Zhang Y., Becker T., Ma Y., Koesters M. A systematic review of Chinese randomized clinical trials of SSRI treatment of depression. BMC Psychiatry. 2014 Aug 27;14:245. doi: 10.1186/s12888-014-0245-4.

ВРЕМЯ МЕТА-АНАЛИЗОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ДЕПРЕССИЯХ

М.Ю. ДРОБИЖЕВ

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и их мета-анализы часто демонстрируют противоречивые результаты. В одних публикациях антидепрессант может быть признан самым эффективным препаратом при лечении депрессий. В других – его эффективность находится на уровне плацебо-эффекта. Эти различия объясняют несовершенством методов исследования, влиянием спонсоров, отказом от публикаций «проигранных» РКИ.

Предложен новый подход к оценке эффективности антидепрессантов. Для этого необходимо сопоставлять данные о терапевтической активности препарата с современными представлениями о клинике и патогенезе депрессий, а также о фармакологических свойствах препаратов.

Ключевые слова: рандомизированное контролируемое исследование, мета-анализ, депрессия, антидепрессанты, эффективность.

TIME FOR META-ANALYSES AND EFFICACY OF ANTIDEPRESSANTS IN DEPRESSION

M.Yu. Drobizhev

Randomized controlled trials (RCT) and their meta-analyses frequently deliver contradicting results. Some publications can recognize a certain antidepressant as the most effective medication for depression. Other publications can evaluate its efficacy at placebo level. Such differences could be explained by imperfection of research methods, influence of sponsors, publication bias that excludes negative results from public attention. The

author proposes a new approach to evaluation of antidepressant efficacy of medication. It is based on relating the data on therapeutic effects of medication to current ideas on clinical picture and pathogenesis of depression and information about pharmacological properties of drugs.

Key words: randomized controlled trial, meta-analysis, depression, antidepressants, efficacy.

Михаил Юрьевич Дробижев – ведущий научный сотрудник НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва; e-mail: dmyu2001@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ «СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ»

И.А. Носатовский, Т.А. Рогачева, С.Н. Утенкова

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

Биопсихосоциальная парадигма является теоретической основой современной психиатрии и во многих аспектах сопрягается с актуальными психологическими концепциями. Однако, существующие различия связаны с отличием ракурсов рассмотрения проблемы, системой обоснования феноменов, процессов целеполагания. Психологический ракурс профессионального «истощения» не обладает научной строгостью, временами расширительно трактует эмоциональные расстройства и их связь с социальным поведением. Понятие «эмоциональное выгорание» (burn out) было введено в 1974 году американским психиатром Н.И.Фреуденбергер для характеристики психологического состояния здоровых людей, находящихся в избыточно тесном общении с пациентами в эмоционально перенасыщенной атмосфере при оказании профессиональной помощи [8]. Позднее он назвал это состояние «болезнью сверхуспеха». По определению ВОЗ, синдром эмоционального выгорания (СЭВ) представляет собою физическое, эмоциональное или мотивационное истощение, характеризующееся нарушением продуктивности в работе, усталостью, бессонницей, подверженностью соматическим заболеваниям. В дальнейшем при СЭВ могут развиваться невротические расстройства и психосоматические заболевания.

СЭВ описывается рядом моделей и определяется несколькими блоками расстройств: эмоциональным истощением, деперсонализацией и снижением общей работоспособности [6]. Деперсонализация понимается с прикладных психологических позиций, как снижение включенности в профессиональную деятельность, в виде дегуманизации (отрицательное отношение к клиентам, холодность, формальность, принижение социального значения собственной работы, цинизма). Цинизм рассматривается не в морально-этических категориях, а как отстраненность, безучастность, безразличие.

Развитию СЭВ способствует необходимость работы в однообразном или напряженном ритме,

с эмоциональной нагрузкой при взаимодействии с трудным контингентом. Содействует этому и отсутствие достойного материального и психологического вознаграждения за выполненную работу, что заставляет человека думать о малой ценности его труда. Такое состояние развивается у людей, склонных к сочувствию, идеалистическому отношению к работе, вместе с тем неустойчивых, склонных к мечтаниям, одержимых навязчивыми идеями. При этом СЭВ может представлять собой инструмент психологической защиты в ответ на стрессовые воздействия и, обычно, встречается у лиц, профессиональная деятельность которых связана с тесным контактом с людьми.

Исследователи психологического направления понимают СЭВ не только как «надлом» в межличностных отношениях, но как, в целом, профессиональный кризис, связанный с работой. СЭВ трактуется не столько как потеря творческого потенциала или реакция на скуку, а скорее, как «эмоциональное истощение» в результате межличностного стресса. Отмечено своеобразие синдрома в зависимости от пола. Для мужчин характерна высокая степень собственно деперсонализации, а для женщин – эмоциональное истощение. При этом оказалось, что СЭВ больше подвержены холостые мужчины [9].

Отечественные психологи понимают феномен «выгорания» как механизм психологической защиты в форме ограничения энергетики эмоций в ответ на психотравмирующие влияния. Исходя из психодинамических представлений, механизм этой первичной психологической защиты носит комплексный характер и включает диссоциацию, отрицание, проекцию, соматизацию. СЭВ, как таковой, они относят к явлениям конструктивным, а дисфункциональными явлениями считают именно последствия СЭВ, которые отрицательно влияют на профессиональную продуктивность [2]. Замечено, что СЭВ наиболее подвержены люди, которые работают в, так называемых, «помогающих» профессиях. Это

– медицинские работники, преподаватели, психологи, работники торговли и социальной сферы, адвокаты, сотрудники правоохранительных органов. То есть составляют категорию лиц, преимущественно занятых обслуживанием тяжелых больных, пациентов в специальных условиях. В здравоохранении это область паллиативной медицины, геронтологии, онкологии, психиатрии, наркологии.

Ориентируясь на реакции организма и организационный стресс, исследователи выделяют несколько стадий СЭВ. В клинической картине СЭВ, они описывают разнообразные симптомы, группируя их как эмоциональные, физические, поведенческие, когнитивные, социальные [6]. Подобно инфекционному процессу СЭВ может распространяться и заражать склонных к нему новых сотрудников. Имеются публикации о возникновении СЭВ не у отдельных людей, а в масштабах целого коллектива [5]. Постепенно понятие СЭВ превратилось из исследовательского психологического конструкта в специфическую социальную проблему. Следует учитывать, что изначально термин «выгорание» использовался в наркологии для обозначения нажитых черт эмоционально-волевой сферы зависимых лиц, таких как падение эмоциональной энергии, обеднение прежних интересов, утрата активности, продуктивности и т.д.

Процесс, похожий на СЭВ, нашел отражение в исторической литературе и изобразительном искусстве гораздо ранее, чем это описано в специальных источниках. Исследователи указывают на существование веских доказательств того, что именно СЭВ связана поразительная история конца III века н/э, когда римский Император Диоклетиан внезапно отошел от власти, от ответственных государственных дел и погрузился в сугубо частную, простую сельскую жизнь [5].

Известно, что причиной большой путаницы и разногласий в науке часто являются психологические термины. Нередко авторы предлагают новые понятия для своих концепций, которые лишь слегка отличаются или вообще не отличаются от идей других авторов. Кроме термина СЭВ используются такие близкие или аналогичные понятия как: «профессиональная деформация личности», «эмоциональное истощение», «профессиональное выгорание», «синдром психического выгорания», «синдром профессионального перегорания», «синдром хронической усталости». Существует мнение, что СЭВ – это не научный конструкт, а запоминающаяся и неточная метафора; по сути, новое название старой проблемы. Ряд авторов возражает против самого термина «выгорание», считая его слишком неопределенным, во многом совпадающим с симптомами посттравматического стрессового расстройства и депрессии [4]. Они рассматривают СЭВ как «странную психиатрическую химеру» и полагают, что «в этой концепции много неубедительного, спорного, обывательского, не имеющего отно-

шения к сути врачевания». Справедливо отмечено, что «важно определить место феномена выгорания в структуре других понятий, связанных с профессиональным развитием личности, требуется отделение его от существующего термина «профессиональная деформация» [3].

Многие психологи и психотерапевты убеждены, что СЭВ и другие формы хронического стресса имеют эмпирические и концептуальные отличия. Принципиальный характер имеют вопросы дифференциации СЭВ от иных форм пограничных психических расстройств, включающих астенические, депрессивные и тревожные расстройства. С другой стороны, противоречивы мнения о роли традиционных факторов, влияющих на формирование СЭВ. Установлено, что интенсивность контакта с клиентами и их возраст не оказывают существенного влияния на возникновение СЭВ [5].

Диагностика СЭВ, как правило, осуществляется с помощью специальных опросных листов. Обычно анализу подвергается не менее сотни различных утверждений. Широкое распространение получила «тест-анкета для выявления выгорания» – MB1, разработанная С.Maslach, M.P.Lriter [9]. В России используются мало отличающиеся между собой адаптированные анкеты.

Практика исследований СЭВ до сих пор не использует отечественный, выверенный клинико-психопатологический метод, который давно оправдал себя в психиатрии. В психиатрии получение надежных данных возможно только при непредвзятой, феноменологической оценке материала. В психологии же доминирует применение контрольных листов, опросников, тест-списков. Исследователи СЭВ не всегда учитывают, что все диагностические методики должны пройти процесс валидации – проверки логической справедливости утверждаемого суждения, оценки адекватности теста измеряемому объекту в той этнокультурной среде, в которой он применяется. Это связано с тем, что при переводе на другой язык диагностические свойства анкеты, обычно, отличаются от оригинала. Кроме того, в анкетах по выявлению СЭВ отсутствуют, так называемые, «шкалы лжи», позволяющие контролировать искренность респондентов [4]. Такие опросные анкеты преимущественно оценивают личностные характеристики обследуемых, особенности их образа жизни, поведения, социальной деятельности. Следует учитывать, что ответы на вопросы являются не утверждением факта, а скорее реакцией индивида на ситуацию, в которой он находится. Ответы представляют отражение системы ценностей пациента. Оптимальная тактика ответа зависит от ожидания исследователя. То есть ответ всегда получаем таким, каким воображает и побуждает их вопрос. Влияние исследователя на результат ответа может происходить благодаря, так называемому, эффекту «самореализующегося пророчества», который связан с невольными ожиданиями

экспериментатора. На результаты анкетирования влияет и эффект Хоторна, который связан с тем, что если испытуемым известна цель исследования, то они willingly или невольно дают ответы в соответствии с ожиданиями экспериментатора [4].

В публикациях по исследованию СЭВ часто присутствует сомнительная по надежности интерпретация результатов. Не всегда бывает ясно, следует ли относить робкое, неуверенное поведение молодых, начинающих педагогов к СЭВ или такое поведение следует рассматривать как уместное, самокритичное, присущее лицам, которые сознают временную ограниченность своих знаний, умений, навыков. Формальность процедур анализа условий возникновения СЭВ может приводить к искаженной трактовке результатов тестирования и расширительному признанию изучаемого явления. Существует мнение, что СЭВ подвержены не все, а только профессионально высоко мотивированные личности.

Постоянно возникает вопрос об истоках СЭВ. Представляет ли этот феномен болезненное расстройство или это психологический конструкт, присущий практически здоровым людям в профессиональных условиях? Ряд специалистов полагает, что СЭВ это психологическое явление, проявляющееся при продолжительной профессиональной деятельности у лиц без признаков психической патологии. Однако другие исследователи относят этот феномен к синдрому болезненных расстройств [5]. К сегодняшнему дню вопрос о нозологической принадлежности СЭВ остается открытым. Синдром не нашел отражения в разделе психических и поведенческих расстройств современной Международной классификации болезней десятого пересмотра. Описание расстройств, подобных СЭВ, упоминается в разделе, посвященному производственному стрессу, под рубрикой Z73 (проблемы, связанные с трудностями управления собственной жизнью). Рубрика Z73.0 в оригинале обозначается как "Burnout. State of vital exhaustion", в ней объединены понятия «выгорание» и «состояние переутомления».

СЭВ часто описывается среди специалистов, занятых в сфере здравоохранения. Однако негативные изменения в психофизическом состоянии у медицинских работников трудно связать с их непосредственной профессиональной деятельностью. Они скорее представляют собой, результат акцентуации определенных черт характера, то есть усиления исходно существовавших (преморбидных) личностных качеств, которые сознательно или скорее бессознательно повлияли на выбор медицинской профессии. Например, с помощью медицинских знаний и умений пациент изначально планирует устранить или ослабить существующие у него психологические проблемы, осознанные негативные черты характера. Давно известно, что в медицинской профессии существенна доля лиц с психологическими проблемами, аномальными чертами характера.

Среди занятых в современном сервисе много людей с СЭВ, возникновение которого обычно трактуется исходя из психоаналитических позиций. Например, СЭВ появляется у тех специалистов, которые настойчиво предлагают другим то, что хотел бы иметь сами. Исходя из существования психологических защит, при нереализованных потребностях у медицинских работников бессознательно происходит отождествление с ролью больного и складывается потребность заботы об окружающих лицах. Существуют и иные (профессиональные, ролевые) взаимоотношения между функционирующим в социуме человеком и окружающими лицами. Их роль может проявиться лишь при привлечении гуманистического подхода. Например, у преподавателей тревога, связанная с одиночеством, ослабевает при интенсификации межличностных контактов. Педагог стремится быть поглощенным посторонними лицами, так называемыми «значительными фигурами», или напротив, поглощая другие персонажи, уменьшает ощущение одиночества и беспомощности. Исходя из психоаналитической гипотезы, существует представление, что «выбор профессии является попыткой компенсировать комплекс неполноценности, возникший в детстве» [1].

Большое число неоднозначных эмпирических исследований СЭВ породило неразбериху в умах специалистов относительно места СЭВ в системе изучающих его наук. Определился широкий разброс мнений о существе СЭВ, который распространяется от профессионального стресса до отказа в научном его содержании. Появились данные о существовании СЭВ у лиц, для которых вообще не характерно тесное общение с людьми, в частности, у программистов. СЭВ оказалась подвержена большая часть работников атомной промышленности. Картина изменений, подобная СЭВ, констатируется даже у матерей, которая трактуется как результат их общения с собственными детьми.

Особую важность для задач клиники приобретают четкие дефиниции СЭВ, возможность его выделения среди других феноменологически похожих расстройств пограничного уровня. Среди них синдром хронической усталости, астенический синдром, расстройства личности и поведения, адаптации, аффективные, экзогенно-органические и др. Обычно в работах по СЭВ отсутствуют группы сравнения, не используются методы рандомизации, стратификации, «ослепления», что снижает уровень их доказательности. Авторитетными специалистами признается, что «неправомерное расширение понятия «выгорание», использование его для объяснения любых феноменов привело к тому, что сам факт его существования теряет всякий смысл» [7]. Те или иные методические недочеты присутствуют в большинстве публикаций по СЭВ. Следует учитывать и давно известный принцип «после – не значит в следствие». Изменение эмоционального статуса

может возникнуть не в результате профессионального «выгорания», а по другим причинам, выходящим за рамки регистрируемых изменений. Следует не только констатировать плохую адаптацию, подавленный эмоциональный статус, еще надо доказать, что испытуемые исходно не имели эмоциональных проблем, а были уверенными, целеустремленными людьми, без признаков эмоциональной лабильности. Нет и работ, надежно свидетельствующих о том, что изъятие специалистов, подвергшихся «выгоранию», из «помогающей» профессии и включение их в иную сферу профессиональной деятельности приводит к нормализации эмоциональной сферы.

В процессе нашей многолетней клинической работы в психиатрии и наркологии мы не наблюдали случаев антивитального или суицидального поведения коллег, которое могло быть связано с СЭВ. Уход от профессиональной трудовой деятельности в пенсионном возрасте у медицинских специ-

алистов редко можно связать с «выгоранием». Скорее такие люди предстают как пострадавшая сторона внешних условий: неадекватной организации работы, избыточной коммуникации, межперсональных конфликтов и других обстоятельств. Распространенность и привлекательность понятия «эмоционального выгорания» состоит в том, что она олицетворяет причины этого явления, освобождая таких людей от персональной ответственности. Их причина выглядит очевидной и связана с внешними обстоятельствами, а не с ухудшением качеств самого работника.

Таким образом, на современном уровне знания СЭВ следует рассматривать как яркую метафору, «коммерческий» диагноз психотерапевта, профессиональный стресс, исследовательскую задачу психологии труда, состояние, требующее психологического консультирования, но не клиническую проблему психического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер А. Наука жить. Pogl-Koual, 1997. 490 с.
2. Бойко В.В. Энергия эмоций. 2-е изд. СПб.: Питер, 2004. 473 с.
3. Орел В.Е. Структурно-функциональная организация и генезис психического выгорания: Автореф. дисс... докт. психол. наук. Ярославль, 2015. 51 с.
4. Плоткин Ф. Синдром эмоционального выгорания: фантом или клиническая реальность? // Теория и практика охраны психического здоровья. 2015. №1, С. 121–141.
5. Синдром выгорания в современной психологии: состояние, проблемы, перспективы. Курск, 2008. 383 с.
6. Чутко Л.С., Козина Н.В. Синдром эмоционального выгорания. «МЕДпресс-информ», 2014. С. 26–28.
7. Cherniss C. “Job burnout”: growing worry for workers, losses // US. New Word Report. 1980. Vol. 18. P. 71–72.
8. Freudenberg H.J. Staff-burn-out // J. Soc. Issues. 1974. Vol. 30. P. 159–166.
9. Maslach C., Leiter M.P Prevention burnout and building engagement. San-Francisco, CA: Jossey-Buss, 2000. 10 p.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ

И.А. Носатовский, Т.А. Рогачева, С.Н. Утенкова

Цель работы – клиничко-психопатологический анализ ныне популярной проблемы, связанной с профессиональным «выгоранием» специалистов, и выяснения места такого феномена в системе медицинской помощи. С клинических позиций рассматриваются представления о расстройствах эмоциональной сферы, обычно встречающиеся у лиц, так называемых, «помогающих» профессий. Представлены дефиниции синдрома эмоционального выгорания (СЭВ), основные факторы, способствующие его возникновению, картина клинических проявлений, инструменты диагностики. Выясняется место этого синдрома в структуре современных систематик патологических состояний.

Уточняются клиничко-диагностические категории Международной классификации болезней (МКБ-10), которые содержательно наиболее адекватны СЭВ. Высокая частота СЭВ, выявляемая у лиц, не подвергающихся хроническому профессиональному стрессу, обусловлена эпигонством и формальным характером диагностических процедур. Анализируются уязвимые стороны исследований СЭВ. Делается вывод о том, что СЭВ может быть своеобразной психологической реакцией, но не клинической проблемой психического здоровья.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, «помогающие» профессии, депрессия, психология, клинический подход.

CLINICAL APPROACH TOWARDS EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME

I.A. Nosatovsky, T.A. Rogacheva, S.N. Utenkova

The authors present clinical-psychopathological analysis of the phenomenon of occupational burnout and try to identify a place for this disorder in the health care system. They discuss the clinical aspects of emotional problems that are common in people of ‘helping’ professions. The article covers definitions of the emotional burnout syndrome (EBS), major risk factors, the clinical features and diagnostic instruments. The authors look at the place of this syndrome in current classifications of health conditions and specify the ICD-10 clinical diagnostic

categories that essentially fit the EBS. The authors emphasize that high EBS prevalence among persons that are free from chronic occupational stress could be explained by mechanistic approach and formal diagnostic procedures. The authors analyse restrictions of recent research and conclude that EBS can be just a psychological reaction, and not a clinical mental health problem.

Key words: emotional burnout syndrome, ‘helping’ professions, depression, psychology, clinical approach.

Носатовский Игорь Антонович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: igor964@mail.ru

Рогачева Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующий отделением экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Утенкова Светлана Николаевна – кандидат биологических наук, заведующий кафедрой клинических основ дефектологии Московского государственного областного Университета

НАРУШЕНИЯ РЕЧИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

М.В. Карякина¹, М.Ю. Сидорова², А.Б. Шмуклер¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

Исследования нарушений речи при шизофрении проводились с момента выделения шизофрении как самостоятельного заболевания [11, 60]. На протяжении этого времени существовали различные подходы к исследованию: от отождествления нарушений речи и мышления [3, 11, 60] до современных лингвистических исследований, сосредоточенных именно на наблюдаемом речевом поведении пациентов. На важность этих исследований указывает наличие в современных классификациях болезней таких диагностических критериев как бессвязность речи, соскальзывания, ответы «мимо» [2, 5]. Однако данные критерии носят преимущественно описательный характер, отсутствуют общепринятые, надежные методы диагностики.

Для изучения современного состояния проблемы были проанализированы англоязычные публикации, посвященные лингвистическим исследованиям нарушений речи при шизофрении. За рамками работы остались исследования, сфокусированные на когнитивных нарушениях, только клинических симптомах нарушений речи, нейроанатомии, а также исследования, использовавшие методы нейровизуализации.

Результаты

При шизофрении нарушения выявляются на всех уровнях организации речи: на фонетическом, грамматическом, семантическом и уровне прагматики. Некоторые из них не только могут служить для дифференциации между пациентами и здоровыми испытуемыми, но и позволяют отличать пациентов с шизофренией от пациентов, страдающих другими заболеваниями.

Кроме того, есть данные, что некоторые нарушения речи могут выявляться до первого приступа заболевания, а также у здоровых родственников пациентов, что делает эти нарушения маркером риска развития психоза. Так, анализ содержания образцов речи пациентов, которые были взяты в приемные семьи без отягощенной наследственности, здоровых приемных детей в качестве контроля, а также приемных и биологических родственников

пациентов показал, что у пациентов с шизофренией присутствует больше нарушений речи, чем в других трех группах [58]. В группе пациентов с шизофренией расстройства речи были в большей степени выражены в случаях, когда биологические родственники первой степени родства также имели шизофрению, чем те, у кого в семейной истории не было заболеваний шизофренического спектра. У испытуемых с выраженной шизотипией выявлялось больше нарушений, чем у испытуемых без психических расстройств.

По данным ряда исследований характерным для больных шизофренией является нарушение понимания и использования интонационных моделей при сохранности фонологической структуры [15, 65, 95, 98]. Эти нарушения обнаруживаются в изменении тональности речи, расстановке ударений, пауз, различении интонации. Они присутствуют как в речи взрослых пациентов, так и несовершеннолетних (обнаружены у 81% пациентов от 6,9 до 17,2 лет [7]). При этом наблюдения за отдельными пациентами показывают, что интонационная модуляция речи нарушается далеко не во всех случаях [61].

Указывается, что нарушения интонационной модуляции собственной речи пациентов с шизофренией сохраняются с течением времени даже при ослаблении психотической симптоматики [82, 100]. Тот факт, что отмеченные нарушения выявляются у носителей разных языков (английский, итальянский, французский, немецкий, китайский), может свидетельствовать о том, что они не зависят от языковой системы [65, 77, 82, 95, 116].

Снижение эмоционального интонирования речи больных шизофренией отличает их от пациентов с аффективными расстройствами [77], в то время как понимание эмоциональной интонации у обеих групп пациентов снижено в одинаковой степени по сравнению со здоровыми испытуемыми. От пациентов с афазиями исследуемую группу отличает отсутствие фонетических замен [63].

Результаты исследований грамматического строя речи противоречивы: по одним данным не обнаружи-

вается существенных нарушений [44, 69, 81, 84, 85], другие находят нарушения как в собственной речи пациентов в виде неадекватного словообразования, путаницы частей речи, нарушений грамматического строя предложений [23, 51, 95], так и при распознавании грамматических ошибок [6, 21, 22, 75, 101, 104, 105]. Синтаксические нарушения обнаруживаются почти у половины (51%) обследованных несовершеннолетних пациентов с шизофренией [7].

В ряде исследований, проведенных с носителями разных языков (английский, французский, греческий), было обнаружено, что у больных шизофренией существенно страдает использование глаголов и глагольных форм [48, 56, 66, 68, 112], что наблюдается в разных типах заданий. С названием действия по картинке пациенты справились существенно хуже, чем с названием предмета. При назывании действий в отдельных случаях присутствовали ошибки по типу «замены части речи», которых не наблюдалось ни у здоровых испытуемых, ни при назывании предметов [56, 66]. При образовании активных и пассивных форм глаголов в английском языке пациенты отвечали значительно медленнее, чем здоровые испытуемые, и дали меньше правильных ответов (78 vs. 95%) [68]. С образованием прошедших форм правильных глаголов в английском языке пациенты справились хуже, чем здоровые испытуемые [112].

Ряд исследований указывает на специфичное использование местоимений в речи пациентов с шизофренией: пациенты, как в устной, так и письменной речи, использовали больше личных местоимений и местоимений первого лица единственного числа, и меньше – местоимений третьего лица [12, 103]. Высказывается предположение, что эти изменения могут служить маркером риска развития психоза: испытуемые с высоким риском развития психоза, у которых впоследствии развился психоз, использовали в своей речи больше местоимений второго лица по сравнению с контрольными группами высокого риска без психоза и невысокого риска [113].

Использование местоимений также отличает пациентов с расстройствами шизофренического спектра от пациентов с аффективными расстройствами: в письменной речи пациенты с шизофренией использовали меньше «я», но больше «они», чем пациенты с расстройствами настроения [39], а пациенты с психозами (были включены пациенты с шизофренией и шизоаффективным расстройством), чаще использовали местоимения первого лица, чем испытуемые с соматическими заболеваниями и здоровые [40].

Исследования нарушений связности речи при шизофрении продемонстрировали особенности использования пациентами не только местоимений, но и других средств связности: союзов, предлогов, лексических средств (повторения, синонимы и др.) [16, 23, 53, 95]. Например, пациенты используют больше лексических средств (повторений, сино-

нимов) [53], и меньше союзов (но, потому что и др.) [45]. На связность речи пациентов влияет аффективная заряженность темы разговора: при рассказе о негативных воспоминаниях речь пациентов становится менее связной [31]. Данная закономерность наблюдалась как в группе без выраженного дефекта (уплощения аффекта, сниженной эмоциональности), так и в группе с дефектом [18]. Многие из нарушений связности сохраняются с течением времени (после двух недель, и девяти месяцев) [29, 35] и могут указывать на развитие обострения в дальнейшем: низкая частота отсылок к прежде упоминавшейся информации в речи пациентов с обострением предсказывала наличие психоза через 8 месяцев после обследования [29]. Некоторые из этих нарушений выявляются у здоровых родителей и сиблингов пациентов [30, 32, 33, 36] и обнаруживают зависимость степени выраженности расстройства от наличия наследственной отягощенности по психическому заболеванию [34].

Нарушения связности могут дифференцировать шизофрению от расстройств аффективного спектра: пациенты с манией используют больше средств для выражения связности, чем больные шизофренией [115]. По сравнению с пациентами с депрессией больные шизофренией демонстрируют более выраженные нарушения связности речи, особенно использования отсылок к неизвестной информации. При этом речь больных шизофренией становится менее связной при разговоре на негативную тему [86].

Еще одной особенностью речи пациентов с шизофренией, которая подтверждается значительным количеством исследований, является ее синтаксическая упрощенность [27, 41, 52, 72–74, 105–107, 109]. В одних случаях говорят об уменьшении количества сложных предложений [59], в других – о большем количестве грамматически неверных сложных предложений [95]. Кроме того, пациенты хуже понимают синтаксически сложные предложения: они хуже распознают ошибки в сложных предложениях, менее точно передают их содержание, и хуже понимают синтаксически усложненные инструкции [21, 84, 95, 101]. Кроме того, снижение синтаксической сложности также выявляется у здоровых сиблингов пациентов [96].

Синтаксическая упрощенность речи не только сохраняется на отдаленных этапах заболевания, но и ее выраженность нарастает, несмотря на снижение остроты симптоматики [41]. Пациенты с ранним началом заболевания используют более короткие и простые предложения по сравнению с пациентами с более поздним (после двадцати лет) дебютом [73]. Речь пациентов вне обострения упрощена по сравнению с речью пациентов в обострении [108], а речь последних, в свою очередь, – менее сложна, чем речь здоровых испытуемых. Кроме того, речь пациентов с длительным течением вне обострения менее сложна, чем у пациентов с первым психотическим эпизодом

[27], которые по этому показателю не отличаются от здоровых испытуемых. Эти нарушения могут также служить дифференциальным маркером с аффективными заболеваниями: речь больных шизофренией менее согласована, синтаксически более упрощена.

Для речи пациентов с шизофренией характерны нарушения семантических связей, которые как проявляются в собственной речи пациентов – в виде искажения категоризации слов, значений используемых слов, создания неологизмов [15, 23, 27, 48, 81, 89, 107], так и отражаются в понимании пациентами речи: они чаще путают синонимы, антонимы, хуже различают двусмысленность, хуже понимают образный язык (пословицы, метафоры). Пациенты чаще используют и понимают слова в соответствии с их основным значением, не учитывая другие варианты, даже если первое значение не подходит по контексту [114], в большей степени ориентируются на буквальное значение слов [74], и испытывают затруднения при группировке слов по переносному (коннотативному) значению [24]. Метафорам и идиомам пациенты также чаще дают буквальные толкования, а не образные в различных типах заданий: распознавание, перефразирование и создание новых метафор [6, 17, 25, 45, 54, 71, 76, 83, 93, 105]. Эти нарушения выявляются в исследованиях на различных языках (английский, французский, немецкий, итальянский). При этом по объему используемого образного языка пациенты не отличаются от здоровых испытуемых [10, 38].

Неологизмы создаются в соответствии с фонологической системой языка, однако с использованием неподходящих комбинаций звуков [23]. В отличие от «нормальных» ошибок, когда одна морфема заменяется другой такого же типа, и значение слова может быть легко восстановлено, неологизмы пациентов с шизофренией часто распознаются с трудом.

У пациентов с шизофренией возникают затруднения поиска слов по определенным признакам или принадлежащих определенной семантической категории. Авторы [66] изучали процесс генерации слов (необходимо было назвать слово, начинающееся с заданных букв) в двух условиях. При этом есть данные, что нарушения в большей степени выражены в задании на семантическую беглость (когда слова объединены общим смыслом), тогда как результаты задания на буквенную беглость (слова, начинающиеся с определенной буквы) не так однозначны [8, 55, 78]. В задании на семантическую беглость пациенты используют более короткие слова, чаще встречающиеся, а также те, которые были выучены раньше. Они реже, чем здоровые испытуемые опираются на семантические ассоциации, тогда как по количеству фонологических ассоциаций различий между группами обнаружено не было. Сходные нарушения могут быть найдены и у здоровых родственников пациентов: в задании на семантическую беглость и пациенты, и их сиблинги

показали сходные результаты – большее количество редких слов (тех, которые реже используют другие испытуемые), меньше семантических ассоциаций, чем у здоровых испытуемых [8].

Вместе с тем, выводы о понимании пациентами семантических отношений не являются столь же однозначными. Есть данные, что при подборе синонимов к словам, больные шизофренией чаще выбирают антонимы и омонимы [13, 15, 57], однако в некоторых исследованиях данные нарушения не обнаруживаются [14, 104]. Пациенты справлялись хуже, чем здоровые испытуемые с заданием на поиск семантических и лексических ошибок [6, 101], однако правильные предложения они распознавали также как и контрольная группа [101]. С другой стороны, в трех других исследованиях [44, 75, 104] не было обнаружено существенных различий между группами в заданиях на поиск ошибок, распознавание слов или ответы на вопросы по содержанию.

Речь пациентов отличается от речи здоровых испытуемых и по лексическому составу. В [52] сравнение позволило отличить группу пациентов от здоровых испытуемых с точностью 65,7–74,4%. Пациенты и контроль не различались по количеству слов, однако пациенты использовали больше повторений, а также слов из категории «деньги» и наречий, которые обозначают интенсивность (такие как «слегка», «умеренно», «чрезвычайно»). При этом не обнаруживается различий в использовании эмоциональных слов [99]. Нарушения словарного состава были также обнаружены в речи 62% обследованных детей и подростков [7].

Активно изучается нарушение прагматического аспекта речи пациентов – взаимосвязи речевого поведения и контекста, как лингвистического (например, темы высказывания), так и экстралингвистического (например, социальной ситуации) [20, 23, 67, 89]. Эти нарушения также могут быть выявлены в речи детей и подростков с шизофренией [7]: они обнаруживались у 83% обследуемых пациентов. В первую очередь обращает на себя внимание нарушение коммуникативной направленности речи больных шизофренией: они не учитывают позицию другого человека и не могут корректировать свою речь в зависимости от потребностей собеседника [19, 85, 89, 97]. Когда пациентам было необходимо описать определенный цвет так, чтобы другой человек мог выбрать его среди представленных нескольких цветов, при хорошей различимости оттенков их объяснения мало отличались от объяснений здоровых испытуемых. По мере возрастания похожеści цветов точность описаний пациентов снижалась. В то время как пациенты в обострении старались подыскать адекватное описание, но не могли этого сделать, пациенты вне обострения с длительным сроком заболевания даже не пытались дать другое описание. При этом в качестве слушателей пациенты понимали подсказки другого человека также как здоровые испытуемые.

Нарушения коммуникативной направленности речи отличают пациентов с шизофренией от пациентов с афазиями [42]. В обеих группах возникли сложности с пониманием. Пациенты с афазией неправильно понимали вопросы, тогда как пациенты с шизофренией обращали на вопрос меньше внимания, будучи поглощенными своими переживаниями. Пациенты с афазией лучше понимали интервьюера в начале разговора, а затем уставали, проблемы понимания пациентов с шизофренией скорее были связаны с недостатком внимания к разговору. Пациенты с шизофренией давали более длинные ответы на открытые вопросы, не демонстрировали заинтересованности в том, понимает ли их интервьюер или нет, в отличие от пациентов с афазией.

Речь больных шизофренией менее согласована, чем речь других психиатрических пациентов [50], ее предсказуемость падает от начала высказывания, инструкций или вопросов, к окончанию [91]. В целом речь пациентов с шизофренией менее содержательна и менее предсказуема [87]. Кроме того их речь в большей степени зависит от ближайших стимулов (в их речи выявляются более короткие последовательности слов, связанные между собой), чем речь контроля [92]. J.Saavedra [88] сравнивал рассказы о жизни пациентов с параноидной шизофренией, которые проживали в специализированных общинах длительное время и тех, кто прибыл туда недавно. Рассказы длительно проживающих пациентов были более согласованными и структурированными, что объяснялось автором уменьшением выраженности бредовых расстройств. В их речи присутствовало больше средств для выражения связности (союзов, предлогов и др.). Меньшая согласованность речи молодых людей с высоким риском развития психоза также ассоциируется с психотическим дебютом в течение следующих 2,5 лет наблюдения [9].

Пациенты с шизофренией хуже, чем здоровые, используют контекст для того, чтобы лучше понимать смысл. В одном из исследований [26] пациенты должны были вставлять слова, пропущенные в тексте (каждое четвертое, седьмое или десятое). Анализ результатов показал, что разница между пациентами и здоровыми испытуемыми увеличивается по мере того, как количество пропущенных слов уменьшается, не только благодаря улучшению результатов здоровых испытуемых, но и из-за ухудшения выполнения задания пациентами.

Еще одной особенностью речи пациентов считается ничем не мотивированная для собеседника смена темы разговора. В то время как здоровые испытуемые выстраивают свою речь в соответствии с темой разговора, пациенты с шизофренией строят высказывания, опираясь на фонологические, семантические ассоциации с предыдущими словами [15]; в их речи присутствуют отдельные фрагменты, которые по теме не согласовывались с остальной частью. При

этом было обнаружено, что эти «вставки» были связаны с актуальными эмоциональными переживаниями самого пациента [47, 79].

Исследований, посвященных изучению отношений нарушений речи и клинической симптоматики, не так много, и их данные разнородны. Пациенты в обострении делают больше семантических ошибок в речи, чем здоровые испытуемые, но меньше, чем пациенты с длительным сроком заболевания [108]. С обострением также связывается увеличение в речи пациентов количества слов из категории негативных эмоций [70], особенно высока была корреляция между словами, обозначающими гнев, и «симптомами искажения реальности».

Речь пациентов с длительным сроком заболевания оценивается как более бедная и неадекватная по содержанию, чем речь здоровых испытуемых [27]. Отмечается, что пациенты с выраженной позитивной симптоматикой в целом лучше справляются с лингвистическими заданиями, чем пациенты с негативной [43]. В то же время, с выраженностью продуктивной симптоматики связывается снижение способности понимать и распознавать синтаксические ошибки [75, 104], более частое буквальное толкование образных выражений [94], а также выраженность нарушений связности речи [28]. Высказывается мнение, что присутствие в речи пациентов неологизмов связывается с продуктивной симптоматикой [80]. С выраженной негативной симптоматикой коррелировало снижение синтаксической сложности речи [23, 109].

У больных шизофренией с увеличением выраженности формальных расстройств мышления соотносится снижение адекватности семантической организации речи [37, 81, 89, 102], а также снижение способности распознавать синонимы и тенденция опираться при этом на фонологические ассоциации вместо семантических [104]. Пациенты с расстройствами мышления также хуже понимают и повторяют предложенные им задания [37], и медленнее реагируют на слово-цель вне зависимости от контекста, в котором оно появлялось (в правильно составленном предложении, или с нарушениями прагматики, семантики или синтаксиса) [62]. Группы пациентов с нарушениями мышления менее адекватно используют средства для выражения связности, чем группы пациентов без явных нарушения мышления и здоровый контроль [46]. Пациенты с нарушениями мышления используют больше лексических связей (повторения, синонимы) чем пациенты без нарушений мышления и здоровые испытуемые [53], меньше служебных слов (поэтому, но и др.) [45].

В одном исследовании [111] были найдены гендерные различия в речи. Мужчины с шизофренией показали значительно худшие результаты по сравнению со здоровыми мужчинами, тогда как нарушения в речи женщин с шизофренией не были настолько выражены по сравнению со здоровыми женщинами. Также была выявлена разница между

группами пациентов. Из трех уровней организации речи (фонология, семантика, грамматика) у пациентов мужского пола была относительно сохранная фонология, на этом уровне не обнаруживалось существенной разницы между группами. При этом у пациентов женского пола нарушения фонологии были самыми существенными.

Рядом авторов рассматривается вопрос, являются ли равнозначными методы, требующие от пациента устного и письменного отчета. Хотя ранее были приведены данные, подтверждающие наличие нарушений как в письменной, так и в устной речи, в целом результаты исследования письменной речи остаются неоднозначными. Так, в ряде работ показано, что письменная речь пациентов нарушена в меньшей степени, чем устная [64, 90], однако в других исследованиях письменная речь содержала такое же количество грамматических ошибок, как и устная [95]. Сравнение письменной речи пациентов с шизофренией и пациентов с другими психиатрическими заболеваниями показало, что пациенты с шизофренией сделали примерно в два раза больше ошибок, чем контроль [49]. В другом исследовании пациенты с шизофренией не отличались от пациентов с манией ни по сложности текста, ни по количеству синтаксических ошибок [110].

Обсуждение и выводы

Результаты исследований лингвистических нарушений во многом пересекаются с клиническими наблюдениями, при этом позволяя подойти к нарушениям речи с формальными критериями, пригодными для измерения. У пациентов с шизофренией снижена способность как понимать, так и использовать в собственной речи интонацию, что соответствует клиническим наблюдениям об «уплощении аффекта», «снижении интонационной модуляции».

Результаты исследований нарушений грамматической структуры речи противоречивы. Одни авторы не обнаруживают почти никаких отклонений от нормы, другие находят значительные нарушения. Определенные нарушения обнаруживаются в заданиях, связанных с глаголами (образование грамматических времен, пассивных форм, называние глаголов). Эти результаты согласуются с данными отечественных авторов. И.Ф.Случевский [3], описывая «атактическое мышление», характерное для больных шизофренией (по данным автора, встречается в 50–70% случаев при шизофрении, в противовес относительной редкости при других психических заболеваниях), указывает на такие характеристики как грамматически правильная речь, использование, в основном, имен существительных.

Многочисленными исследованиями подтверждается синтаксическое упрощение устной речи, которое наиболее выражено у пациентов с длительным сроком заболевания, а также при раннем дебюте. Существенные проблемы обнаруживаются в семан-

тической организации речи, при категоризации слов, установлении связей и отношений между различными понятиями. На схожие нарушения мыслительной деятельности указывают исследования, проведенные психологами отечественно школы [1]. Пациенты чаще интерпретируют слова в соответствии с основным словарным значением, без учета контекста. Также обнаруживаются различия между пациентами и здоровыми испытуемыми в частоте использования слов разных лексических категорий.

Результаты изучения понимания переносного смысла расходятся с данными отечественных исследований. В отечественных работах выявляется отвлеченное, бессодержательное толкование пословиц и метафор [1], тогда как по результатам данного обзора пословицам и метафорам чаще даются буквальные толкования, особенно если возможны оба варианта трактовки.

У пациентов существенно нарушена коммуникативная направленность речи, способность придерживаться одной темы, они не учитывают нужд партнера по общению, что также отражено и в отечественных исследованиях [1, 4]. Больные шизофренией имеют сложности при учете контекста высказывания (включая и лингвистический контекст, как то смысл предложения, и экстра-лингвистический – позицию собеседника). Речь пациентов менее согласована, с наибольшей выраженностью нарушений в обострении. Пациентам сложно придерживаться одной темы в разговоре. Они также не используют дополнительную информацию, чтобы лучше понимать смысл текста, что наиболее выражено при выраженных формальных нарушениях мышления.

Исследования также показывают, что пациенты с шизофренией неадекватно используют средства для выражения связности, что делает их речь трудной для понимания. Пациенты с нарушениями мышления демонстрируют большой дефицит по сравнению с пациентами без нарушений мышления.

В речи здоровых родственников пациентов также обнаруживаются определенные нарушения речи. Указывается, что выраженность этих нарушений зависит от генетической отягощенности.

В то же время полученные данные достаточно разнородны, а некоторые прямо противоположны. Причинами таких результатов могут быть несколько факторов. Так, если в большинстве исследований учитывалась общая выраженность психопатологической симптоматики, то наличие отдельных симптомов (галлюцинации, бред или негативная симптоматика), далеко не всегда принималось во внимание. Не учитывался динамический аспект болезни, помимо состояний обострения, ремиссии и отдаленных этапов заболевания. Кроме того, не разработаны единые методологические принципы; исследования проводились с опорой на разные теоретические базы, с использованием различных методик, что делает результаты лишь

частично сопоставимыми. Обращает на себя внимание отсутствие четкого разделения между терминами «нарушения мышления» и «нарушения речи», а в некоторых работах эти термины используются как синонимы.

К ограничению настоящего исследования можно отнести то факт, что результаты в большинстве случаев были получены при обследовании англоговорящих пациентов, и некоторые особенности речи больных, общающихся на других языках, остались без внимания.

Лингвистические аспекты нарушений речи при шизофрении нуждаются в дальнейшем изучении.

Это направление исследований представляется перспективным, поскольку позволяет разработать конкретные надежные критерии для оценки риска развития психоза. Сравнение результатов исследований на разных языках могло бы пролить свет на то, какие нарушения в большей степени зависят от языковой системы, а какие – от особенностей болезни. Изучение динамики речевых нарушений могло бы помочь в изучении течения самого заболевания. Есть также необходимость в создании валидных диагностических методик, которые можно было бы использовать как в научных, так и в практических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зейгарник Б.В. Патопсихология. М.: Изд-во Московского Университета, 1986. 287 с.
2. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). СПб.: Изд. АДИС, 1994. 304 с.
3. Случевский И.Ф. Атактическое мышление и шизофазия. Ленинград: Медицина, 1975. 160 с.
4. Холмогорова А.Б. Нарушения рефлексивной регуляции познавательной деятельности при шизофрении: Автореф. дисс. канд. психол. наук. М.: МГУ, 1983.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
6. Anand A., Wales R.J., Jackson H.J. et al. Linguistic Impairment in Early Psychosis // J. Nerv. Mental Dis. 1994. Vol. 182. P. 488–493.
7. Baltaxe C.A., Simmons J.Q. Speech and Language Disorders in Children and Adolescents With Schizophrenia // Schizophr. Bull. 1995. Vol. 21. P. 677–692.
8. Baskak B., Ozel E.T., Atbasoglu E.C. et al. Peculiar word use as a possible trait marker in schizophrenia // Schizophr. Res. 2008. Vol. 103. P. 311–317.
9. Bedi G., Carrillo F., Cecchi G.A. et al. Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths // NPJ Schizophr. 2015. Vol. 1. P. 1–7.
10. Billow R.M., Rossman J., Lewis N. et al. Observing Expressive and Deviant Language in Schizophrenia // Metaphor Symbol. 1997. Vol. 12. P. 205–216.
11. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenia. New York: International Universities Press, 1911; English translation 1950. c.
12. Buck B., Penn D.L. Lexical Characteristics of Emotional Narratives in Schizophrenia // J. Nerv. Ment. Dis. 2015. Vol. 203. P. 702–708.
13. Burstein A.G. Some Verbal Aspects of Primary Process Thought in Schizophrenia // J. Abnorm. Soc. Psychol. 1961. Vol. 62. P. 155–157.
14. Cacciari C., Pesciarelli F., Gamberoni T. et al. Is black always the opposite of white? The comprehension of antonyms in schizophrenia and in healthy participants // Behav. Sci. 2015. Vol. 5. P. 93–112.
15. Chaika E.O. A Linguist Looks at Schizophrenic Language // Brain Language. 1974. Vol. 1. P. 257–276.
16. Chaika E.O., Lambe R.A. Cohesion in Schizophrenic Narratives, Revisited. // J. Commun. Dis. 1989. Vol. 22. P. 407–421.
17. Chapman L.J. Confusion of figurative and literal usages of words by schizophrenics and brain damaged patients // J. Abnorm. Soc. Psychol. 1960. Vol. 60. P. 412–416.
18. Cohen A.S., Docherty N.M. Affective reactivity of speech and emotional experience in patients with schizophrenia. // Schizophrenia Research. 2004. Vol. 69. P. 7–14.
19. Cohen B.D., Camhi J. Schizophrenic Performance In A Word-Communication Task // J. Abnorm. Psychol. 1967. Vol. 72. P. 240–246.
20. Colle L., Angeleri R., Vallana M. et al. Understanding the communicative impairments in schizophrenia: A preliminary study // J. Commun. Dis. 2013. Vol. 46. P. 294–308.
21. Condray R., Steinhauer S.R., van Kammen D.P. et al. The Language System in Schizophrenia: Effects of Capacity and Linguistic Structure // Schizophr. Bull. 2002. Vol. 28. P. 475–490.
22. Condray R., van Kammen D.P., Steinhauer S.R. et al. Language comprehension in schizophrenia: trait or state indicator? // Biol. Psychiatr. 1995. Vol. 38. P. 278–296.
23. Covington M.A., He C., Brown C. et al. Schizophrenia and the structure of language: The linguist's view // Schizophr. Res. 2005. Vol. 77. P. 85–98.
24. Cutting J., Murphy D. Preference for Denotative as Opposed to Connotative Meanings in Schizophrenics // Brain Language. 1990. Vol. 39. P. 459–468.
25. de Bonis M., Epelbaum C., Deffez V. et al. The Comprehension of Metaphors in Schizophrenia // Psychopathology. 1997. Vol. 30. P. 149–154.
26. de Silva W.P., Hemsley D.R. The influence of context on language perception in schizophrenia // Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1977. Vol. 16. P. 337–345.
27. DeLisi L.E. Speech Disorder in Schizophrenia: Review of the Literature and Exploration of Its Relation to the Uniquely Human Capacity for Language // Schizophr. Bull. 2001. Vol. 27. P. 481–496.
28. Docherty N.M. Communication Disturbances in Schizophrenia: A Two-Process Formulation // Comprehensive Psychiatry. 1995. Vol. 36. P. 182–186.
29. Docherty N.M., Cohen A.S., Nienow T.M. et al. Stability of Formal Thought Disorder and Referential Communication Disturbances in Schizophrenia // J. Abnorm. Psychol. 2003. Vol. 112. P. 469–475.
30. Docherty N.M., DeRosa M., Andreasen N.C. Communication Disturbances in Schizophrenia and Mania // Arch. Gen. Psychiatry. 1996. Vol. 53. P. 358–364.
31. Docherty N.M., Evans I.M., Sledge W.H. et al. Affective Reactivity of Language in Schizophrenia // J. Nerv. Ment. Dis. 1994. Vol. 182. P. 98–102.
32. Docherty N.M., Gordinier S.W., Hall M.J. et al. Communication Disturbances in Relatives Beyond the Age of Risk for Schizophrenia and Their Associations With Symptoms in Patients // Schizophr. Bull. 1999. Vol. 25. P. 851–862.
33. Docherty N.M., Miller T.N., Lewis M.A. Communication disturbances in the natural speech of schizophrenic patients and non-schizophrenic parents of patients // Acta Psychiatr. Scand. 1997. Vol. 95. P. 500–507.
34. Docherty N.M., Rhinewine J.P., Labhart R.P. et al. Communication Disturbances and Family Psychiatric History in Parents of Schizophrenic Patients // J. Nerv. Ment. Dis. 1998. Vol. 186. P. 761–768.
35. Docherty N.M., Schnur M., Harvey P.D. Reference Performance and Positive and Negative Thought Disorder: A Follow-Up Study of Manics and Schizophrenics // J. Abnorm. Psychol. 1988. Vol. 97. P. 437–442.
36. Docherty N.M., Sledge W.H., Wexler B.E. Affective reactivity of language in stable schizophrenic outpatients and their parents // J. Nerv. Ment. Dis. 1994. Vol. 182. P. 313–318.
37. Dwyer K., David A., McCarthy R. et al. Higher-order semantic processing in formal thought disorder in schizophrenia // Psychiatr. Res. 2014. Vol. 216. P. 168–176.
38. Elvevåg B., Helsen K., De Hert M., et al. Metaphor interpretation and use: a window into semantics in schizophrenia // Schizophr. Res. 2011. Vol. 133. P. 205–211.
39. Fineberg S.K., Deutsch-Link S., Ichinose M. et al. Word use in first-person accounts of schizophrenia // Br. J. Psychiatr. 2015. Vol. 206. P. 1–11.
40. Fineberg S.K., Leavitt J., Deutsch-Link S. et al. Self-reference in psychosis and depression: a language marker of illness // Psychol. Med. 2016. Vol. 29. P. 1–11.
41. Fraser W.I., King K.M., Thomas P. et al. The Diagnosis of Schizophrenia by Language Analysis // Br. J. Psychiatry. 1986. Vol. 148. P. 275–278.
42. Gerson S.N., Benson F., Frazier S.H. Diagnosis: Schizophrenia Versus Posterior Aphasia // Am. J. Psychiatr. 1977. Vol. 134. P. 966–969.
43. Giridhar C., Kulhara P., Varma V.K. Linguistic competence in positive and negative subtypes of schizophrenia // Indian J. Psychiatr. 1992. Vol. 34. P. 311–320.
44. Grove W.M., Andreasen N.C. Language and Thinking in Psychosis //

- Arch Gen. Psychiatry. 1985. Vol. 42. P. 26–32.
45. Haas M.H., Chance S.A., Cram D.F. et al. Evidence of Pragmatic Impairments in Speech and Proverb Interpretation in Schizophrenia // J. Psycholinguist Res. 2015. Vol. 44. P. 469–483.
46. Harvey P.D. Speech Competence in Manic and Schizophrenic Psychoses: The Association Between Clinically Rated Thought Disorder and Cohesion and Reference Performance // J. Abnorm. Psychol. 1983. Vol. 92. P. 368–377.
47. Hella P., Niem J., Hintikka J. et al. Disordered semantic activation in disorganized discourse in schizophrenia: a new pragma-linguistic tool for structure and meaning reconstruction // Int. J. Lang Commun. Dis. 2013. Vol. 48. P. 320–328.
48. Herbert R.K., Waltensperger K.Z. Schizophrenia: case study of a paranoid schizophrenic's language // Applied Psycholinguistics. 1980. Vol. 1. P. 81–93.
49. Hoffman R.E., Hogben G.L., Smith H. et al. Message disruptions during syntactic processing in schizophrenia // J. Commun. Dis. 1985. Vol. 18. P. 183–202.
50. Hoffman R.E., KIRSTEIN L., Stopek S. et al. Apprehending Schizophrenic Discourse: A Structural Analysis of the Listener's Task // Brain Language. 1982. Vol. 15. P. 207–233.
51. Hoffman R.E., Sledge W.H. An Analysis of Grammatical Deviance Occurring in Spontaneous Schizophrenic Speech // J. Neurolinguistics. 1988. Vol. 3. P. 89–202.
52. Hong K., Nenková A., March M.E. et al. Lexical use in emotional autobiographical narratives of persons with schizophrenia and healthy controls // Psychiatr. Res. 2015. Vol. 225. P. 40–49.
53. Hotchkiss A.P., Harvey P.D. Linguistic analyses of speech disorder in psychosis // Clin. Psychol. Rev. 1986. Vol. 6. P. 155–175.
54. Iakimova G., Passerieux C., Hardy-Baylé M.-C. Interpretation of Ambiguous Idiomatic Statements in Schizophrenic and Depressive Patients. Evidence for Common and Differential Cognitive Patterns // Psychopathology. 2006. Vol. 39. P. 277–285.
55. Juhasz B.J., Chambers D., Shesler L.W. et al. Evaluating lexical characteristics of verbal fluency output in schizophrenia // Psychiatry Res. 2012. Vol. 200. P. 177–183.
56. Kambanaros M., Grohmann K.K. Grammatical Class Effects Across Impaired Child and Adult Populations // Frontiers Psychol. 2015. Vol. 6. P. 1–17.
57. Ketteler D., Theodoridou A., Ketteler S. et al. High Order Linguistic Features Such as Ambiguity Processing as Relevant Diagnostic Markers for Schizophrenia // Schizophr. Res. Treatment. 2012. Vol. 2012. P. 1–7.
58. Kinney D.K., Jacobsen B., Bechgaard B. et al. Content analysis of speech of schizophrenic and control adoptees and their relatives: Preliminary results // Soc. Sci. Med. 1985. Vol. 21. P. 589–593.
59. Kircher T.T.J., Oh T.M., Brammer M.J. et al. Neural correlates of syntax production in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2005. Vol. 186. P. 209–214.
60. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. New York: Krieger, 1971.
61. Krishnamurthy K.H. Psycholinguistic study of a schizophrenic's speech // Language Speech. 1969. Vol. 12. P. 256–267.
62. Kuperberg G.R., McGuire P.K., David A. Reduced Sensitivity to Linguistic Context in Schizophrenic Thought Disorder: Evidence From On-Line Monitoring for Words in Linguistically Anomalous Sentences // J. Abnorm. Psychol. 1998. Vol. 107. P. 423–434.
63. Lecours A.R., Vanier-Clement M. Schizophrenia and Jargonaphasia. A Comparative Description with Comments on Chaika's and Fromkin's Respective Looks at "Schizophrenic" Language // Brain Language. 1976. Vol. 3. P. 516–565.
64. Manschreck T.C., Maher B.A., Rucklos M.E. Cloze procedure and written language in schizophrenia // Language Speech. 1980. Vol. 23. P. 323–328.
65. Marini A., Spoletini I., Rubino I.A. et al. The language of schizophrenia: An analysis of micro and macrolinguistic abilities and their neuropsychological correlates // Schizophr. Res. 2008. Vol. 105. P. 144–155.
66. Marvel C.L., Schwartz B.L., Isaacs K.L. Word production deficits in schizophrenia // Brain Language. 2004. Vol. 89. P. 182–191.
67. Meilijson S.R., Kasher A., Elizur A. Language performance in chronic schizophrenia: a pragmatic approach // J. Speech, Language Hearing Res. 2004. Vol. 47. P. 695–713.
68. Meyer S.L., Pratarelli M.E. Language Planning Processing in Schizophrenia Using the Active or Passive Voice // J. Nerv. Ment. Dis. 1997. Vol. 185. P. 53–55.
69. Miller W.K., Phelan J.G. Comparison of Adult Schizophrenics with Matched Normal Native Speakers of English as to "Acceptability" of English Sentences // J. Psycholinguist Res. 1980. Vol. 9. P. 579–593.
70. Minor K.S., Bonfils K.A., Luther L. et al. Lexical analysis in schizophrenia: How emotion and social word use informs our understanding of clinical presentation // J. Psychiatr. Res. 2015. Vol. 64. P. 74–78.
71. Mo S., Su Y., Chan R.C.K. et al. Comprehension of metaphor and irony in schizophrenia during remission: The role of theory of mind and IQ // Psychiatr. Res. 2008. Vol. 157. P. 21–29.
72. Morice R.D., Ingram J.C.L. Language analysis in schizophrenia: Diagnostic implications // Austr. NZ J. Psychiatry. 1982. Vol. 16. P. 11–21.
73. Morice R.D., Ingram J.C.L. Language Complexity and Age of Onset of Schizophrenia // Psychiatr. Res. 1983. Vol. 9. P. 233–242.
74. Morice R.D., McNicol D. Language Changes in Schizophrenia: A Limited Replication // Schizophr. Bull. 1986. Vol. 12. P. 239.
75. Moro A., Bambini V., Bosia M. et al. Detecting syntactic and semantic anomalies in schizophrenia // Neuropsychologia. 2015. Vol. 79. P. 147–157.
76. Mossaheb N., Aschauer H.N., Stoettner S. et al. Comprehension of metaphors in patients with schizophrenia-spectrum disorders // Comprehensive Psychiatry. 2014. Vol. 55. P. 928–937.
77. Murphy D., Cutting J. Prosodic comprehension and expression in schizophrenia // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 1990. Vol. 53. P. 727–730.
78. Neill E., Gurvich C., Rossel S.L. Category fluency in schizophrenia research: Is it an executive or semantic measure? // Cogn. Neuropsychiatr. 2014. Vol. 19. P. 81–95.
79. Noel-Jorand M.-C., Reinert M., Giudicelli S. et al. A new approach to discourse analysis in psychiatry, applied to a schizophrenic patient's speech. // Schizophr. Res. 1997. Vol. 25. P. 183–198.
80. Noel-Jorand M.-C., Reinert M., Giudicelli S. et al. Schizophrenia: The Quest for a Minimum Sense of Identity to Ward Off Delusional Disorder // Can. J. Psychiatry. 2004. Vol. 49. P. 394–397.
81. Oh T.M., McCarthy R.A., McKenna P.J. Is There a Schizophrenia? A Study Applying the Single Case Approach to Formal Thought Disorder in Schizophrenia // Neurocase. 2002. Vol. 8. P. 233–244.
82. Puschel J., Stassen H.H., Bomben G. et al. Speaking behavior and speech sound characteristics in acute schizophrenia // J. Psychiatr. Res. 1998. Vol. 32. P. 89–97.
83. Rapp A.M., Langohr K., Mutschler D.E. et al. Irony and Proverb Comprehension in Schizophrenia: Do Female Patients "Dislike" Ironic Remarks? // Schizophr. Res. Treatment. 2014. Vol. 2014. P. 1–10.
84. Rausch M.A., Prescott T.E., DeWolfe A.S. Schizophrenic and Aphasie Language: Discriminable or Not? // J. Consul. Clin. Psychol. 1980. Vol. 48. P. 63–70.
85. Rochester S.R. Are language disorders in acute schizophrenia actually information processing problems? // J. Psychiatr. Res. 1978. Vol. 14. P. 275–283.
86. Rubino I.A., D'Agostino L., Sarchioli L. et al. Referential Failures and Affective Reactivity of Language in Schizophrenia and Unipolar Depression // Schizophr. Bull. 2011. Vol. 37. P. 554–560.
87. Rutter D.R. Language in schizophrenia. The structure of monologues and conversations // Br. J. Psychiatry. 1985. Vol. 146. P. 399–404.
88. Saavedra J. Quantitative Criteria of Narrative Coherence and Complexity in Persons With Paranoid Schizophrenia // J. Nerv. Ment. Dis. 2010. Vol. 198. P. 349–355.
89. Salavera C., Puyuelo M., Antónanzas J.L. et al. Semantics, pragmatics, and formal thought disorders in people with schizophrenia // Neuropsychiatr. Dis. Treatment. 2013. Vol. 9. P. 177–183.
90. Salome F., Boyer P., Fayol M. Written but not oral verbal production is preserved in young schizophrenic patients // Psychiatr. Res. 2002. Vol. 111. P. 137–145.
91. Salzinger K., Portnoy S., Feldman R.S. Verbal behavior of schizophrenic and normal subjects // Ann. NY Academy Sci. 1964. Vol. 105. P. 845–860.
92. Salzinger K., Portnoy S., Pisoni D.B. et al. The immediacy hypothesis and response-produced stimuli in schizophrenic speech // J. Abnorm. Psychol. 1970. Vol. 76. P. 258–264.
93. Schettino A., Lauro L.R., Crippa F. et al. The comprehension of idiomatic expressions in schizophrenic patients // Neuropsychologia. 2010. Vol. 48. P. 1032–1040.
94. Sela T., Lavidor M., Mitchell R.L.C. A possible contributory mechanism for impaired idiom perception in schizophrenia // Psychiatr. Res. 2015. Vol. 229. P. 1–11.
95. Semkovska M. Agrammatism in a case of formal thought disorder: Beyond intellectual decline and working memory deficit // Neurocase. 2010. Vol. 16. P. 37–49.
96. Shedlack K., Lee G., Sakuma M. et al. Language processing and memory in ill and well siblings from multiplex families affected with schizophrenia // Schizophr. Res. 1997. Vol. 25. P. 43–52.
97. Smith E.E. Associative and editing processes in schizophrenic communication // J. Abnorm. Psychol. 1970. Vol. 75. P. 182–186.
98. Spoerri T.H. Speaking Voice of the Schizophrenic Patient // Arch. Gen. Psychiatry. 1966. Vol. 14. P. 581–585.
99. St-Hilaire A., Cohen A.S., Docherty N.M. Emotion word use in the conversational speech of schizophrenia patients // Cogn. Neuropsychiatr. 2008. Vol. 13. P. 343–356.

100. Stassen H.H., Albers M., Puschel J. et al. Speaking behavior and voice sound characteristics associated with negative schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* 1995. Vol. 29. P. 277–296.
101. Stephane M., Pellizzer G., Fletcher C.R. et al. Empirical evaluation of language disorder in schizophrenia // *J. Psychiatr. Neurosci.* 2007. Vol. 32. P. 250–258.
102. Stirling J., Hellewell J., Blakey A. et al. Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function // *Psychol. Med.* 2006. Vol. 36. P. 475–484.
103. Strous R.D., Koppel M., Fine J. et al. Automated Characterization and Identification of Schizophrenia in Writing // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2009. Vol. 197. P. 585–588.
104. Tan E.J., Yelland G.W., Rossell S.L. Characterising receptive language processing in schizophrenia using word and sentence tasks // *Cogn. Neuropsychiatr.* 2016. Vol. 21. P. 14–31.
105. Tavano A., Sponda S., Fabbro F. et al. Specific linguistic and pragmatic deficits in Italian patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 102. P. 53–62.
106. Thomas P., Kearney G., Napier E. et al. Speech and language in first onset psychosis differences between people with schizophrenia, mania, and controls // *Br. J. Psychiatry.* 1996. Vol. 168. P. 337–343.
107. Thomas P., King K.M., Fraser W.I. Positive and negative symptoms of schizophrenia and linguistic performance // *Acta Psychiatr. Scand.* 1987. Vol. 76. P. 144–151.
108. Thomas P., King K.M., Fraser W.I. et al. Linguistic Performance in Schizophrenia: a Comparison of Acute and Chronic Patients // *Br. J. Psychiatry.* 1990. Vol. 156. P. 204–210.
109. Thomas P., Leudar I., Napier E. et al. Syntactic Complexity and Negative Symptoms in First Onset Schizophrenia // *Cogn. Neuropsychiatr.* 1996. Vol. 1. P. 191–200.
110. Thomas P., Leudar I., Newby D. et al. Syntactic processing and written language output in first onset psychosis // *J. Commun. Dis.* 1993. Vol. 26. P. 209–230.
111. Walder D.J., Seidman L.J., Cullen N. et al. Sex Differences in Language Dysfunction in Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 470–477.
112. Walenski M., Weickert T.W., Maloof C.J. et al. Grammatical processing in schizophrenia: Evidence from morphology // *Neuropsychologia.* 2010. Vol. 48. P. 262–269.
113. Watson A.R., Defterali C., Bak T.H. et al. Use of second-person pronouns and schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2012. Vol. 200.
114. Williams R.M., Hemsley D.R., Denning-Duke C. Language Behaviour in Acute and Chronic Schizophrenia // *Br. J. Soc. Clin. Psychology.* 1976. Vol. 15. P. 73–83.
115. Wykes T., Leff J. Disordered Speech: Differences between Manics and Schizophrenics // *Brain Language.* 1982. Vol. 15. P. 117–124.
116. Yang L., Chen S., Chen C.-M. et al. Schizophrenia, culture and neuropsychology: sensory deficits, language impairments and social functioning in Chinese-speaking schizophrenia patients // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 1485–1494.

НАРУШЕНИЯ РЕЧИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

М.В. Карякина, М.Ю. Сидорова, А.Б. Шмуклер

Нарушения речи психически больных являются достаточно часто встречаемым феноменом и могут играть существенную роль при диагностике психических заболеваний, и в частности расстройств шизофренического спектра. Обзор исследований по данному вопросу показал разнородность текущих представлений о нарушениях речи при шизофрении, отсутствие общих методологических принципов, единой

теоретической базы. Нарушения выявляются на всех уровнях организации речи (фонетическом, грамматическом, семантическом, уровне прагматики), в части случаев обнаруживая различия у больных шизофренией по сравнению с пациентами с другими расстройствами. Ряд нарушений выявляются также и у здоровых родственников пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, нарушения речи, лингвистика.

SPEECH DISORDERS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

M.V. Karyakina, M.Yu. Sidorova, A.B. Shmukler

Speech disorders are quite often present in psychiatric patients and could play an important role in diagnostics of psychiatric disorders, in particular of schizophrenia spectrum disorders. The review of studies on this issue has demonstrated heterogeneity of modern views on schizophrenia speech disorders, absence of common methodological principles and unified theory. Impairments

are found at every level of speech organization (phonetics, grammar, semantics, pragmatics), in some cases helping to distinguish between patients with schizophrenia and with other psychiatric disorders. A number of impairments could be found in speech of healthy relatives of the patients.

Key words: schizophrenia, speech disorders, linguistics.

Карякина Мария Владимировна – младший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: mariakaryakina@yandex.ru

Сидорова Марина Юрьевна – доктор филологических наук, доцент, профессор филологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: sidorovadoma@mail.ru

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

НАРУШЕНИЯ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

И.В. Макаров^{1,2}, Д.А. Емелина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

²ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

В последние годы отмечается увеличение количества детей с нарушениями речевого развития [34], на что мы уже также обращали внимание [7]. По данным некоторых отечественных источников, распространенность нарушений речевого развития составляет до 25% среди детей школьного возраста [9, 13]. В иностранной литературе приводимые цифры несколько меньше, но все равно весьма значительны – от 3,8 до 15,6 % [27, 33]. При этом выраженные речевые расстройства требуют дифференциальной диагностики не только с задержками психического развития, но и в целом ряде случаев с умственной отсталостью [12].

Расстройства речевого развития находятся на стыке многих специальностей. Речевая функция является ключевой для развития мышления ребенка и интеллекта в целом, поэтому нарушение формирования речи неизбежно влечет за собой отставание в развитии мышления, нарушение общения и социализации, возникновение поведенческих нарушений и школьную неуспеваемость [29]. Нарушения речевого развития могут наблюдаться при широком спектре заболеваний, встречающихся в общей педиатрической практике. Так, их причиной могут быть хронические отиты и другие состояния, приводящие к нарушению слуха, эпилепсия и бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аномалии в развитии артикуляционного аппарата, ДЦП и многие другие состояния.

Классификации расстройств речевого развития

Изучением данной патологии занимаются педиатры, неврологи, психиатры, оториноларингологи, сурдологи, логопеды, психологи, специалисты-дефектологи. Это обуславливает разность подходов к пониманию и классификации речевых расстройств и сложности междисциплинарного взаимодействия специалистов.

Специалистами не врачебного профиля (логопедами, дефектологами, психологами) используются

классификации, основанные на качественной и количественной характеристиках речевых нарушений, а врачами – основанные на этиологических и патогенетических механизмах и нозологической принадлежности.

Так, в неврологии используется классификация, разработанная Л.О.Бадаляном [2], основанная на этиологических факторах.

I. Речевые расстройства, связанные с органическим поражением центральной нервной системы:

1) алалии – отсутствие или недоразвитие речи у ребенка (при нормальном слухе и интеллекте) в результате поражения речевых зон коры головного мозга во внутриутробном или раннем довербальном периоде развития;

2) афазии – полная или частичная утрата сформированной речи в результате поражения корковых речевых зон и их связей;

3) дизартрии – нарушение произносительной стороны речи в результате поражения структур центральной или периферической нервной системы, осуществляющих иннервацию речевой мускулатуры;

4) речевые нарушения, связанные с функциональными изменениями ЦНС: заикание, мутизм и сурдомутизм.

II. Речевые нарушения, связанные с анатомическими дефектами строения артикуляционного аппарата: механические дислалии, ринолалия.

III. Задержки речевого развития различного происхождения (при недоношенности, при тяжелых заболеваниях внутренних органов, педагогической запущенности и т.д.).

Среди врачей имеется тенденция подразделять все нарушения речевого развития на первичные и вторичные. Первичные расстройства развития речи наблюдаются при сохранном слухе, зрении и интеллекте, при отсутствии четко определенного этиологического фактора. Предполагается, что данные нарушения имеют под собой генетическую основу [18].

Вторичные нарушения речевого развития обусловлены другими заболеваниями, такими как умственная отсталость, органические поражения ЦНС, тугоухость, врожденные или приобретенные дефекты артикуляционного аппарата.

В DSM-5, используемой в США и некоторых других странах, все речевые расстройства делятся на две большие группы: расстройства речи в связи с нарушениями в артикуляционном аппарате (включая голосовые связки и гортань) и расстройства языкового развития и общения [19, 21, 23, 30, 31]. Расстройства языкового развития и общения включают в себя расстройство экспрессивной речи, расстройство импрессивной речи и смешанное расстройство импрессивной и экспрессивной речи. Также некоторые источники в отдельную группу выделяют семантически-прагматическое нарушение речи.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра первичные речевые нарушения подразделяются в рамках рубрики «расстройства психологического (психического) развития» и делятся на следующие: 1) специфическое расстройство речевой артикуляции, 2) расстройство экспрессивной речи, 3) расстройство рецептивной речи, 4) приобретенная афазия с эпилепсией (синдром Ландау-Клеффнера), 5) другие расстройства развития речи и языка.

МКБ-10, также как и DSM-5, выносит нарушения речевого развития за пределы общего интеллекта, подчеркивая в диагностических критериях, что для постановки диагноза, например, расстройство рецептивной речи, интеллектуальное развитие должно соответствовать норме. Тем не менее, представляется маловероятным, что интеллектуальное развитие ребенка 3–4 лет, непонимающего обращенную речь, будет соответствовать норме. Более того, применение стандартизированных методик для определения уровня интеллекта у таких детей чаще всего оказывается невозможным. Во многих иностранных источниках можно встретить пояснение, что следует учитывать только лишь уровень невербального интеллекта [23, 26]. Тем не менее, по данным одного из широко используемых англоязычных руководств по детской психиатрии, многие дети с замедленным речевым развитием демонстрируют низкие показатели невербального интеллекта, но не могут быть диагностированы как умственно отсталые [32]. В то же время, у детей с ЗПР развитие речи может протекать нормально или с незначительными отклонениями. Очевидно, что наличие в структуре ЗПР речевых синдромов, будет значительно усугублять тяжесть состояния и мешать адаптации.

Наиболее часто встречающиеся варианты нарушений речевого развития у детей

Специфическое расстройство речевой артикуляции (дислалия). Данное расстройство подразумевает нарушение приобретения ребенком звуков речи, приводящее к дизартризации и искажению звуков

и слов. Причем это состояние не может быть объяснено органическим повреждением головного мозга, интеллектуальной недостаточностью, нарушением слуха или особенностями строения артикуляционного аппарата. В качестве причины рассматривается задержка в формировании нейрональных связей речевых областей головного мозга. Частая встречаемость аналогичных расстройств у родственников позволяет также предполагать генетическую основу данного расстройства. Как правило, у детей, страдающих дислалией, не отмечается других нарушений языковой сферы – они демонстрируют наличие достаточного пассивного и активного словаря, уровня понимания обращенной речи для своего возраста. Специфическое расстройство речевой артикуляции встречается приблизительно у 10% детей в возрасте до 8 лет и у 5% детей старше 8 лет. Как правило, коррекция подразумевает систематические занятия с логопедом.

Надо отметить, что расстройства экспрессивной и рецептивной речи во многом соответствуют описанным ранее отечественными психиатрами синдромам алалии [5, 6, 8, 10, 14].

Расстройство экспрессивной речи. При экспрессивном расстройстве речи или моторной алалии понимание речи обычно сохранно. Резко запаздывает произнесение первых слов (2–3 года), фразы либо не появляются вовсе, либо возникают в очень упрощенном виде в 5–6-летнем возрасте. В целом все стороны речи (произносительная, лексическая и грамматическая) оказываются нарушенными. Ребенок с моторной алалией отличается крайне низкой речевой активностью, более всего страдают звукопроизношение и фразовая речь, а возможности усвоения норм родного языка стойко нарушены [8]. Но наряду с этим даже дошкольники любознательны, интересуются происходящим вокруг, сами пытаются занять себя. Они способны к простейшим обобщениям, справляются со многими невербальными заданиями. В основном дети не избегают общения, часто довольно успешно используют жестовую речь. Коммуникативные трудности все более нарастают по мере того, как с возрастом речевая деятельность требует все большей автоматизации речевого процесса [11].

Расстройство рецептивной речи. Расстройство импрессивной речи (или синдром сенсорной алалии) подразумевает нарушение понимания речи при сохраненных механизмах ее продукции. Но по данным большинства литературных источников, расстройство импрессивной речи редко встречается изолировано, гораздо чаще имеет место сочетание нарушений понимания и воспроизведения речи – смешанное расстройство импрессивной и экспрессивной речи или синдром сенсомоторной алалии. Связано это с тем, что при нарушении восприятия речи наблюдается недостаточный слуховой контроль за собственной речью, медленное накопление как

пассивного, так и активного словаря, неправильное звукопроизношение [15, 3]. Таким образом, при сенсомоторной алалии отсутствует понимание речи, и вторично страдает ее экспрессивная функция. У детей с сенсомоторной алалией при сохранном слухе имеется явное непонимание речи – «замыкательная акупатия», причем у одних больше страдает слуховое внимание, а у других – способность дифференцировать фонемы и слова. У ребенка с сенсомоторной алалией имеют место нарушения произвольного внимания, обусловленные истощаемостью слуховой функции; дети не умеют «прислушиваться», быстро утомляются, теряют интерес. Часто ребенок вступает в контакт только с близкими людьми, что обусловлено такими особенностями в общении, как выраженная интонационная окрашенность, жестовое сопровождение речи матери. Характерна избирательность реакции на изменение высоты голоса говорящего. На стадии возрастания речевой активности, приобретающей характер общения, выраженными становятся проявления эхолалии. При этом ребенок с сенсомоторной алалией может участвовать в подвижных играх со сверстниками, не требующих вербализации [10]. Дети могут демонстрировать очень хорошие конструктивные способности, неплохо справляться с математическими заданиями, и совершенно неуспешны в тех областях, где требуется достаточное развитие вербального интеллекта. Чаще всего таким пациентам на медико-педагогических комиссиях выставляется диагноз умственная отсталость, несмотря на высокие цифры невербального интеллекта. Однако, такие дети не могут освоить даже программу коррекционного класса, так как в данном случае для успешного усвоения материала необходим совершенно другой подход к обучению.

Приобретенная афазия с эпилепсией (синдром Ландау-Клеффнера). Синдром Ландау-Клеффнера (СЛК) – это достаточно редкая форма эпилепсии детского возраста с началом в 3–7 лет. При СЛК ранее нормально развивавшийся ребенок теряет способность понимать обращенную речь и говорить. В некоторых случаях потеря речи происходит постепенно и может растягиваться во времени до полугода, но чаще это происходит достаточно внезапно. Считается, что слух и невербальный интеллект при афазии Ландау-Клеффнера сохранены. Стоит оговориться, что интеллект должен соответствовать норме на момент начала заболевания, однако же по мере течения расстройства у части пациентов может отмечаться снижение интеллекта в связи с развивающейся афазией. Наряду с указанными нарушениями отмечаются пароксизмальные изменения на ЭЭГ, чаще всего двусторонние, в области височной коры. Развернутые судорожные приступы возникают не всегда. Различным может быть и период между появлением пароксизмальной активности на ЭЭГ или приступов и возникновением речевого расстройства. Это время может составлять от 2 месяцев до

1–2 лет. Речевое нарушение проявляется в грубом расстройстве рецептивной речи и является первым проявлением болезни. Степень речевого нарушения также бывает разной – от почти полной немоты до легкого обеднения речи, дефицита ее плавности и нарушений артикуляции. По данным некоторых источников, нарушенная речевая функция крайне редко восстанавливается до нормального уровня [24, 25]. По мнению D.V.M.Bishop [20], чем старше ребенок на момент дебюта болезни, то есть чем лучше сформирована речевая функция, тем лучше прогноз.

Другие расстройства развития речи и языка. В США и Австралии широко используется еще один термин применительно к нарушениям рецептивной речи – расстройство обработки аудиторной информации (auditory processing disorder). Он объединяет разнообразные состояния, при которых имеется нарушение обработки аудиостимулов корой головного мозга при сохранном слухе [16]. По данным Американской ассоциации речи, языка и слуха [17], данное расстройство проявляется нарушением в одной или нескольких функциях:

1. Способность локализовать источник звука в пространстве.
2. Способность различать отдельные звуки из множества звучащих.
3. Способность распознавать сходства и различия между звуками.
4. Способность распознавать последовательность звуков, интегрировать эту последовательность в слова и воспринимать стимулы отдельно, когда они быстро следуют друг за другом.
5. Способность распознавать речь или другие звуки на фоне конкурирующего аудиостимула.
6. Способность распознавать аудиостимул даже если он изменен или укорочен.

Данные нарушения выявляются посредством аудиологического тестирования. Клинические проявления этой группы расстройств у детей широко варьируют в зависимости от возраста индивидуума и сопутствующих состояний. По данным M.L.Young [35], в раннем детстве такие дети могут либо вовсе не реагировать на звучащую рядом с ними речь и обращения, либо демонстрировать гиперчувствительность к некоторым звукам. Часто создается впечатление о возможном нарушении слуха у таких детей. Наибольшие сложности с распознаванием речи у таких детей возникают в шумных помещениях, что осложняет адаптацию в детском коллективе и обучение в группах. Они могут любить музыку, но испытывают сложности с запоминанием слов. В детском саду педагоги обращают внимание, что дети не слушают, когда им читают, не понимают инструкцию, нуждаются в зрительном подкреплении. Часто можно услышать от родителей или педагогов, что ребенок «сам по себе», «в своем мире», предпочитает собирать пазлы или смотреть видео, не

включается и не поддерживает диалог. По мере взросления такие дети начинают понемногу компенсировать имеющееся расстройство путем распознавания невербальных подсказок (выражение лица, интонация, язык тела, контекст ситуации). Могут даже успешно начать обучение в школе, однако к 3–4 классу становится очевидным нарушение понимания развернутых речевых конструкций и соответственно, неуспеваемость по большинству гуманитарных предметов.

Исходя из клинического описания, расстройство переработки аудиторной информации у детей соответствует более широко используемому в Европейских странах импрессивному расстройству речи и описанному ранее советскими психиатрами синдрому сенсорной алалии. Однако надо отметить, что в отличие от США и Европейских стран, в России имеет место спад интереса к речевым расстройствам у детей со стороны психиатров. Часть пациентов, имеющих синдром сенсомоторной алалии диагностируется в рамках расстройств аутистического спектра, так как часто можно наблюдать сходство отдельных симптомов [22]. Также это может быть связано с тем, что интеллектуальное развитие таких пациентов невозможно назвать нормальным, что противоречит критериям МКБ-10.

Семантически-прагматическое расстройство речи. Еще одним интересным и дискуссионным вопросом является принадлежность семантически-прагматического расстройства речи, так же называемого «социальным коммуникативным (прагматическим) расстройством». Семантически-прагматическое расстройство речи впервые было описано в 1983 году I.Rapin и D.Allen, и в дальнейшем довольно быстро стало популярным у речевых терапевтов [1]. Данное нарушение в DSM-5 имеет название расстройство социальной коммуникации, включено в группу нарушений нервно-психического развития, и подразумевает под собой нарушение прагматических аспектов речи, таких как осведомленность о нуждах и потребностях собеседника и приспособление собственной речи под них [4]. Среди критериев данного расстройства перечисляются следу-

ющие: 1) редкое использование речи в коммуникативных целях, 2) неспособность подстраиваться под нужды собеседника и особенности ситуации в процессе коммуникации, 3) сложности с поддержанием диалога, использованием и распознаванием невербальных знаков в процессе коммуникации, 4) затруднения в понимании переносного и скрытого смысла.

Пациенты с этим расстройством часто используют слишком формальный оттенок речи вне зависимости от социального контекста, сложные и нестандартные грамматические конструкции. Отмечается неспособность задавать уместные вопросы, адаптировать высказывания под реакцию собеседника. Также описывается такая особенность, как неумение лгать и хитрить, связанная, вероятнее всего с неспособностью понять цель обмана [28]. Данные нарушения неизбежно приводят к ограничению в социальном взаимодействии и адаптации. В связи с этим в литературе широко дискутируется принадлежность данного состояния к расстройствам аутистического спектра. По мнению D.V.M. Bishop [19], данный термин может быть полезным для обозначения пациентов, которые не соответствуют полностью критериям аутистического расстройства, но у которых нарушения речи приводят к выраженным нарушениям социального взаимодействия и контактности.

Заключение

Таким образом, расстройства речевого развития у детей могут являться симптомом самых разнообразных состояний. Выявление этиологии и патогенетических механизмов речевых нарушений является важной задачей врача любой специальности и необходимо для определения дальнейшей тактики лечения пациента. Разность подходов к пониманию речевых расстройств в отечественной и зарубежной литературе и отсутствие единой общепринятой классификации осложняет своевременное выявление и лечение данных состояний. Необходимой могла бы стать разработка общей классификации, объединяющей как медицинские, так и психолого-педагогические аспекты данных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аппе Ф. Введение в психологическую теорию аутизма / пер. с англ. Д. В. Ермолаева. М.: Теревинф, 2013. 216 с.
2. Бадалян Л.О. Детская неврология: Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 608 с.
3. Белоусова М.В., Меркулова В.А. Сенсорная алалия: речевой онтогенез, клинические проявления, подходы к диагностике и коррекции // Практическая медицина. 2016. №8(100). С. 13-18.
4. Виноградова К.Н. Речь и коммуникация при расстройствах аутистического спектра // Аутизм и нарушения развития. 2015. № 2(47). С. 17-28.
5. Головань Л.И., Крыжановская И.Л., Зайдель Г.С. Об отношении к пограничной умственной отсталости некоторых синдромов с нарушениями познавательной деятельности и поведения // Тр. МНИИП МЗ РСФСР. 1975. Т.69. С. 45-55.
6. Демьянов Ю.Г. Клинико-психологическое исследование детей с затруднениями в усвоении элементарных школьных навыков: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 1970. 240 с.
7. Емелина Д.А., Макаров И.В. Задержки темпа психического развития у детей (обзор литературных данных) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2011. № 3. С. 11-16.
8. Ковшиков В.А. Экспрессивная алалия и методы ее преодоления. СПб.: КАРО, 2006. 304 с.
9. Кондракова Э.В. Распространенность ограничений слуха и речи у детей: динамика и региональные особенности // Справочник врача общей практики. 2005. № 9. С.19-26.
10. Мальцева Е.В. Особенности нарушения речи у детей с ЗПР // Дефектология. 1990. №6. С. 10-18.
11. Мастюкова Е.М. Лечебная педагогика (ранний и дошкольный возраст): Советы педагогам и родителям по подготовке к обучению детей с особыми проблемами в развитии. М.:

- Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1997. 307 с.
12. Незнанов Н.Г., Макаров И.В. Глава 30. Умственная отсталость / Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 653-681.
 13. Степаненко Д.Г., Сагутдинова Э.Ш. О классификациях нарушения речи в детском возрасте // Клиническая медицина. 2010. № 2. С. 32-43.
 14. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Москва, 1965. 336 с.
 15. Чутко Л.С., Ливинская А.М. Специфические расстройства речевого развития у детей: учебно-методическое пособие. СПб, 2006. 48 с.
 16. American Academy of Audiology. Clinical Practice Guidelines: Diagnosis, Treatment and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder. Retrieved 16 January 2017 [электронный ресурс]. URL: http://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/CAPD%20Guidelines%208-2010.pdf_539952af956c79.73897613.pdf (дата обращения 16.10.2017).
 17. American Speech-Language-Hearing Association. Task Force on Central Auditory Processing Consensus Development. Current status of research and implications for clinical practice // American Journal of Audiology. 1996. Vol. 5, № 2. pp. 41-54.
 18. Bishop D.V.M. Specific language impairment: diagnostic dilemma / In book: Classification of developmental language disorders: theoretical issues and clinical implications. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum, 2004. pp. 309-326.
 19. Bishop D.V.M. Pragmatic language impairment: A correlate of SLI, a distinct subgroup, or part of the autistic continuum? / In D. V. M. Bishop, & L. B. Leonard (Eds.), Speech and language impairments in children: Causes, characteristics, intervention and outcome. Hove: Psychology Press. 2000. pp. 99-114.
 20. Bishop D.V.M. Age of onset and outcome in „acquired aphasia with convulsive disorders“ (Landau - Kleffner syndrome) // Developmental Medicine and Child Neurology. 1985. Vol. 27. pp. 705-712.
 21. Botting N. Non-verbal cognitive development and language impairment // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2005. V.46, № 3. pp. 317-326.
 22. Cohan S.L., Chavira D.A., Stein M.B. Psychosocial interventions for children with selective mutism: A critical evaluation of the literature from 1990-2005 // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2006. V.47, №11. pp. 1085-1097.
 23. Dale P.S., Price T.S., Bishop D.V.M. et al. Outcomes of early language delay. I. Predicting persistent and transient delay at 3 and 4 years // Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2003. V. 46. pp. 544-560.
 24. Deonna T., Peter C.L., Ziegler A.L. Adult follow-up of the acquired aphasia – epilepsy syndrome in childhood. Report of seven cases // Neuropädiatrics. 1989. Vol. 20. pp. 132-138.
 25. Deonna T., Beaumanoir A., Gaillard F., Assal G. Acquired aphasia in childhood with seizure disorders: a heterogeneous syndrome // Neuropädiatrics. 1977. Vol. 8. pp. 263-273.
 26. Howlin P., Mawhood L., Rutter M. Autism and developmental receptive language disorder: A follow-up comparison in early adult life. II. Social, behavioural, and psychiatric outcomes // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2000. V.41. pp. 561-578.
 27. Law J., Boyle J., Harris F., Harkness A., Nye C. Prevalence and natural history of primary speech and language delay: Findings from a systematic review of the literature // International Journal of Language & Communication Disorders. 2000. Vol. 35, № 2. pp.165-188.
 28. Leekam S.R., Prior M. Can autistic children distinguish lies from jokes? A second look at second order belief attribution // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 1994. Vol. 35. pp. 901-915.
 29. McLaughlin M.R. Speech and Language Delay in Children // American family physician. 2011. Vol. 83, № 10. pp. 1183 – 1188.
 30. Paul R. Predicting outcomes of early expressive language delay: Ethical implications / In D.V.M. Bishop, & L. B. Leonard (Eds.), Speech and language impairments in children: Causes, characteristics, intervention and outcome. Hove, UK: Psychology Press, 2000. pp. 195-209.
 31. Robinson R.J. Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children // Developmental Medicine and Child Neurology. 1991. Vol. 33. pp. 943-962.
 32. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 5th Edition / Edited by M. Rutter, D. V. M. Bishop, D. S. Pine et al. Blackwell Publishing Limited, 2008. 882 pp.
 33. Speech and Language Disorders in Children. Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program / Edited by Sara Rosenbaum and Patti Simon. Washington, DC 20001, 2016. 231 pp.
 34. Yasin A. Speech and language delay in childhood: a retrospective chart review // ENT Updates. 2017. V.7, №1. Pp. 22-27.
 35. Young M.L. Recognizing and Treating Children with Central Auditory Processing Disorders. Scientific Learning [электронный ресурс]. URL: <http://www.scilearn.com/alldocs/mktg/10035-952MYoung-CAPD.pdf> (дата обращения 16.10.2017).

НАРУШЕНИЯ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

И.В. Макаров, Д.А. Емелина

В обзоре научной литературы проведен анализ данных, касающихся расстройств развития речи у детей. Авторы анализируют особенности международных и российских классификаций нарушений развития речи в детском возрасте, приводят наиболее часто встречающиеся клинические варианты этой патологии. Параллельно рассматривается этиология задержек развития речи в зависимости от их варианта и того

заболевания. В структуре которого они наблюдаются. Отмечается, что на сегодняшний день нет единой типологии нарушений развития речи у детей, которая объединила бы как медицинский, так и психолого-логопедический подход.

Ключевые слова: расстройства речи, дети, задержки развития речи, классификация нарушений речи.

DEVELOPMENTAL LANGUAGE DISORDERS IN CHILDREN

I.V. Makarov, D.A. Emelina

The review of scientific literature provides data analysis concened specific language disorders in children. Authors consider features of international and native classifications of speech and language disorders in childhood and outline the most frequently encountered clinical types of this pathology. This paper also analyzes the etiology of language impairment in accordance with

the clinical type and the underlying disorder. It is highlighted that there is no universal typology of speech and language disorders in children, which would embrace both medical and speech-therapeutic approaches.

Key words: language disorders, children, language delay, classification of language disorders.

Макаров Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном ФО, Председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров; e-mail: ppsy@list.ru или dashaberkos@mail.ru

Емелина Дарья Андреевна – младший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; e-mail: ppsy@list.ru или dashaberkos@mail.ru

УДК 616.89-008.441

**НАВЯЗЧИВЫЕ СОСТОЯНИЯ: ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИЕ И
ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА / В.И.Крылов.
Ростов-на-Дону: Профпресс, 2016. 300 с. ISBN 978-5-905468-74-2**

В.А. Солдаткин

Ростовский государственный медицинский университет

Одной из ярких удач отечественной психиатрии в 2016 году по праву может считаться выход в свет монографии профессора Крылова Владимира Ивановича – яркого представителя ленинградской психиатрической школы. Книга посвящена одному из сложных в диагностическом и терапевтическом планах, и интересных разделов психопатологии: навязчивым состояниям. Имя автора, принадлежность школе, тема говорят сами за себя; не случайно книга сразу стала библиографической редкостью.

Профессору В.И.Крылову удалось гармонично выстроить повествование, интегрировав традиции психиатрии и ее новеллы. Очевидно, что это связано как с особенностями научной школы, которой принадлежит автор, так и с его собственным бесспорным талантом врача, ученого, педагога (точнее, андрагога, поскольку книга явно ориентирована на психиатров, имеющих врачебный опыт и желающих расширить свой научный горизонт).

Цели, которые автор отразил в предисловии, достигнуты полностью, и лишь один из заявленных постулатов: «проблема навязчивостей будет рассмотрена как с позиции операционального подхода, так и в рамках дименсиональной модели» вызывает доброжелательную улыбку. Конечно, приведены все должные ссылки на МКБ и DSM, упомянуты и прошлые, и нынешние, и будущие редакции, но автору не удалось за этим скрыть глубокое уважение к клинко-психопатологическому методу, его приоритетность в личном клиническом научном подходе. Именно поэтому диагностика навязчивых состояний представлена в комплексной оценке синдрома навязчивостей, с типированием облигатных и факультативных симптомов, причем совершенно нелишними выглядят приводимые и подробно раскрываемые определения. В.И.Крылов аргументировано обозначает свою точку зрения на нерешенные, спорные проблемы психопатологии, например, понимание сути компульсии. Как известно, есть различные подходы к пониманию этого феномена. В одних работах авторы понимают под компульсиями двигательные

навязчивости – навязчивые движения и действия. Другие авторы используют термин для обозначения навязчивых влечений. Наконец, третье толкование термина предполагает отнесение к компульсиям как навязчивых влечений, так и навязчивых действий. По мнению автора монографии, более обоснованным представляется разграничение понятий «навязчивое влечение» и «навязчивое действие» с использованием термина «компульсии» для обозначения двигательных навязчивостей – навязчивых движений и действий. В целом, подробное, глубокое, вдумчивое описание симптомов, лишенное даже намека на «квазинаучность», позволяет испытать удовлетворение; оно же может быть достойным ответом на любые предположения о том, что психопатология превратилась в схоластику, а клинический метод «почил в бозе».

Описав общие характеристики навязчивостей, автор уделил внимание клиническим особенностям obsessions и phobias при различных психических расстройствах, затрагивая интереснейшие дискуссионные разделы: трансформации ритуальных движений в кататонические проявления, сосуществования навязчивостей, сверхценных идей и бреда; наличию переходных форм различных уровней нарушения мышления по содержанию. Тонкие клинические детали сидромокинеза и синдромотаксиса, приведенные в монографии, могут заметно обогатить любого клинициста. Автор не ограничился «традиционным» описанием навязчивостей при психогенных расстройствах и шизофрении; приведен весь спектр нозологической оценки, с качественным описанием навязчивостей при расстройствах личности, органических заболеваниях головного мозга, ПТСР (кстати, раздел о флэшбеке в структуре ПТСР может по праву считаться «жемчужиной» монографии – приведены уникальные сведения, вскрывающие суть этого сложного в клиническом плане феномена).

Теоретические сведения, классификации, алгоритмы гармонично дополнены клиническими случаями. В редкой для современного российского

психиатра манере В.И.Крылов случаи представляет в виде небольших зарисовок, по 2–3 страницы каждая, но это позволяет выделить главное, и именно это главное анализировать.

Разумеется, в монографии приведены ключевые сведения об эпидемиологии, взгляды на происхождение расстройства, представлены основные методы терапии с предикторами успешности лечения. И

все же главное достоинство монографии – отчетливая клинико-психопатологическая направленность, бережно, кропотливо собранные клинические нюансы и их тщательный анализ.

Вряд ли можно считать разглашением тайны, что монография вышла к 60-летию юбилею профессора В.И.Крылова. Она – блестящий подарок юбиляра психиатрической общественности.

Солдаткин Виктор Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ростовского государственного медицинского университета; e-mail: sva-rostov@mail.ru

УДК 616.89(092)

АРОН ИСААКОВИЧ БЕЛКИН К 90-летию со дня рождения



28 октября 2017 года исполнилось 90 лет со дня рождения Арона Исааковича Белкина (1927–2003), доктора медицинских наук, профессора, педагога, психиатра-клинициста, основоположника отечественной психонейроэндокринологии, литератора и публициста, яркая личность которого отличалась необычайной широтой взглядов.

Более полувека своей жизни А.И.Белкин посвятил служению больным и медицинской науке. В 1951 году он окончил Горьковский мединститут и с 1951 по 1955 годы работал вначале врачом Иркутской областной психиатрической больницы, а затем заведующим областным психоневрологическим диспансером. С 1955 года и до последних дней

жизнь Арона Исааковича была связана с Московским научно-исследовательским институтом психиатрии. А.И.Белкин начал свой научный путь в аспирантуре под руководством профессора С.Г.Жислина (1898–1968). В 1962 году Арон Исаакович стал руководителем вновь созданного подразделения психиатрической эндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии. В 1985 году на отделение была возложена функция Всесоюзного (с 1991 г. Всероссийского) научно-практического центра по проблемам психиатрической эндокринологии. Это положило начало новому этапу в организации психоэндокринологической службы в нашей стране. На протяжении всего времени существования Всероссийского центра психоэндокринологии помимо активной научно-практической деятельности профессор А.И.Белкин вместе со своими многочисленными учениками и сотрудниками неустанно занимался подготовкой специалистов этого направления для самых разных регионов нашей страны, сочетая это с интенсивной публицистической деятельностью по популяризации идей психиатрии, психоэндокринологии и психоаналитической психотерапии.

Проблемой взаимоотношений между деятельностью желез внутренней секреции и нервно-психическими расстройствами А.И.Белкин начал заниматься в 1955 году. Результаты его многолетних исследований внесли значительный вклад в разработку теоретических основ нового направления медицины – психиатрической эндокринологии. В России об этом научном направлении заговорили в середине прошлого века после выхода в свет монографии М.Блейлера «Эндокринологическая психиатрия», подготовленный А.И.Белкиным реферат которой был опубликован в «Журнале невропатологии и психиатрии им. Корсакова» в 1954 году. Все последующие годы А.И.Белкин, занимаясь проблемой взаимоотношений между деятельностью желез внутренней секреции и нервно-психическими расстройствами, внес значительный вклад в разработку теоретических основ психиатрической эндокринологии и по праву считается основоположником Российской школы этого направления. В 1968 году А.И.Белкиным была защищена докторская диссертация «Психические нарушения при заболеваниях

щитовидной железы», посвященная психическим нарушениям при заболеваниях щитовидной железы, а через несколько лет вышла в свет монография «Нервно-психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы (клиника, патогенез, лечение)». В эти годы А.И.Белкин начинает разрабатывать концепцию бинарности действия гормонов и занимается выявлением роли ситуационного фактора в их конечном эффекте. Это во многом способствовало рациональному внедрению гормонально активных препаратов в психиатрическую практику, созданию классификации психотропных свойств гормонов и разработке нефармакологических методов воздействия на нейроэндокринную регуляцию.

С 1988 года в отделении психиатрической эндокринологии Московского НИИ психиатрии под руководством Арона Исааковича начался процесс возрождения и формирования ядра отечественного психоанализа. Интерес к этому направлению был у профессора Белкина не случайным. Он возник еще в начале 50-х годов, когда во время работы в Сибири Арон Исаакович стал учеником профессора И.С.Сумбаева – замечательного клинициста и тонкого знатока психоанализа. В 1990 году профессором А.И.Белкиным было создано Русское психоаналитическое общество (РПО) – первая официально зарегистрированная общественная организация подобного рода в СССР. Арон Исаакович до последних дней оставался бессменным президентом РПО, главным редактором всех изданий, выходивших под эгидой этой организации, а также журнала «Психоаналитический вестник».

Работы профессора А.И.Белкина по половой идентификации личности, выполненные на большом клиническом материале, объединенные в популярной у читателя книге «Третий пол», вошли в руковод-

ства и хрестоматийные сборники по медицинской психологии. Именно это привело А.И.Белкина к идее изучения методологии психоанализа для рационального использования его отдельных достижений в целях повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий пациентам с нейроэндокринной патологией. Этому посвящены многочисленные книги, вышедшие из-под пера Арона Исааковича в последние годы его жизни. В них А.И.Белкин выходит за рамки традиционного для него, как для врача, изучения социальных аспектов нейроэндокринных нарушений, рассматривая их в более широком контексте тех бурных метаморфоз, которые выпали на долю нашей страны в последние десятилетия. Это позволило ученому до последних дней продолжать творчески разрабатывать концепцию участия гормонов в деятельности бессознательной сферы человека.

На протяжении многих лет своей научной, врачебной и творческой деятельности Арон Исаакович был членом Международного общества по биологической психиатрии и психонейроэндокринологии, делегатом многих научных съездов и конференций, а также международных конгрессов. А.И.Белкиным было написано около 200 научных работ, широко известных в нашей стране и за рубежом, получено 15 авторских свидетельств. Под его руководством было защищено около 30 кандидатских диссертаций и выпущено 6 сборников научных трудов.

Благодарная память об Ароне Исааковиче – человеке высокой культуры и большого профессионального мастерства, враче, ученом, педагоге навсегда останется в сердцах близких, коллег, учеников и пациентов.

ГЕННАДИЙ НИКОЛАЕВИЧ НОСАЧЕВ К 80-летию со дня рождения



13 сентября 2017 года исполнилось 80 лет доктору медицинских наук, профессору, экс-заведующему кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Самарского государственного медицинского университета, профессору Самарского государственного университета (факультета психологии) Геннадию Николаевичу Носачеву. После окончания Куйбышевского медицинского института Г.Н.Носачев в течение 56 лет работал в клинике и на кафедре психиатрии, пройдя путь от ординатора до профессора. Одним из учителей Г.Н.Носачева был профессор П.Ф.Малкин. В 1970 году Г.Н.Носачев защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Материалы о клинике и терапии психических заболеваний

в связи с мягкими резидуальными органическими изменениями центральной нервной системы».

Научные интересы Геннадия Николаевича охватывают различные направления психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, включая изучение психических нарушений аффективного спектра, проблему маскированных депрессий, алкоголизма, наркомании и токсикомании. В последние годы он уделяет большое внимание разработке научной методологии современной психотерапии, психологии общения, валеопсихологии, методологии и философии психиатрии.

В 1990 году Геннадий Николаевич защитил докторскую диссертацию на тему: «Эндогенные депрессии: систематика, психопатология, терапия». С 1995 по 2008 год он возглавлял кафедру психиатрии, с 2001 года является профессором кафедры психологии развития Самарского национального исследовательского университета, где читает лекции по клинической психологии, сексологии и судебной психологии, а на юридическом факультете СамГУ – лекции по судебной психиатрии. Г.Н.Носачев – автор более 360 научных работ, в том числе монографий и учебных пособий. Известны монографии Г.Н.Носачева: «Эндогенные депрессии и деперсонализация» (1989), «Лечение депривацией сна эндогенных депрессий» (1990), «Введение в психотерапию» (1997), «Направления, виды и методики психотерапии» в 2-х томах, «Психология общения и этика в системе «врач-пациент», «Клиническая психология», «Клиника интеллектуальных нарушений» (2008), «Органические психические расстройства (психоорганический синдром)» (2008), «Основы патопсихологии» (3-е изд., 2010), «Семиотика психических заболеваний» (6-е изд., 2015), «Психология и психопатология познавательной деятельности» (2015) и другие (всего свыше 35 книг).

Под руководством Г.Н.Носачева были подготовлены и защищены 8 кандидатских диссертаций.

Научную, лечебную и педагогическую деятельность он сочетает с общественной работой. Геннадия Николаевича отличают принципиальность и ответственность.

Поздравляем Геннадия Николаевича с юбилеем, желаем ему многих лет активной творческой деятельности, успехов и здоровья.

ВЛАДИМИР ГЕОРГИЕВИЧ БУДЗА К 75-летию со дня рождения



24 ноября 2017 года исполнилось 75 лет со дня рождения и 52 года врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности известного психиатра, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Владимира Георгиевича Будзы. В.Г.Будза закончил в 1965 году Оренбургский государственный медицинский институт. В 1968–1970 годы учился в клинической ординатуре при кафедре психиатрии, возглавляемой профессором Ю.Е.Рахальским. Будучи главным врачом Оренбургской областной психиатрической больницы №2, в 1973 году защитил кандидатскую диссертацию «О клинико-психопатологическом стереотипе болезней Пика и Альцгеймера», а в 1990 году – докторскую диссертацию, посвященную диагностике сенильной деменции. Владимир Георгиевич – лауреат премии им. В.П.Протопопова (1989). С 1973 года В.Г.Будза работал ассистентом кафедры, с 1988 года и по настоящее время заведует кафедрой психиатрии, медицинской психологии Оренбургского государственного медицинского университета. Клиниче-

ский опыт, большая эрудиция и творческая активность позволяют юбиляру успешно разрабатывать различные проблемы психиатрии, психотерапии и медицинской психологии. Он является автором более 200 научных работ, в том числе семи монографий, посвященных ранней диагностике органических психозов позднего возраста, нейропсихологической диагностике старческих деменций, психопатологическим и патопсихологическим аспектам пограничной геронтопсихиатрии, изучению дебюта психических заболеваний, в частности первого психотического эпизода, разработке комплексного подхода к терапии эндогенных психозов, основанного на биопсихосоциальной модели.

В течение многих лет Владимир Георгиевич – научный руководитель Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1. Талантливый клиницист, он много времени уделяет подготовке психиатров, руководит научной работой практических врачей и клинических психологов. Под его руководством выполнены 12 кандидатских и две докторские диссертации.

Профессор В.Г.Будза – председатель Правления Оренбургского отделения Российского общества психиатров и член Правления Российского общества психиатров. С 2013 года Владимир Георгиевич член экспертной группы психоневрологического профиля отделения Центральной аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации в Приволжском Федеральном округе.

Владимир Георгиевич является учителем нескольких поколений психиатров Оренбуржья. Его ученики востребованы также и за пределами области, возглавляют как клинические психиатрические учреждения, так и ведут преподавательскую и научную деятельность в ведущих ВУЗах Российской Федерации.

Владимир Георгиевич в расцвете творческих сил. Сердечно поздравляем юбиляра, желаем ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в науке и клинико-педагогической деятельности.

*Коллективы кафедр психиатрии,
медицинской психологии,
клинической психологии и психотерапии ОрГМУ,
врачи и клинические психологи Оренбуржья,
благодарные ученики*