

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПОЛИПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРИГАДОЙ. СООБЩЕНИЕ 2

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»*

Теоретические положения, приведенные в сообщении¹, представляются тесно связанными с экологией семейных отношений и отчетливо иллюстрируют проведенное исследование.

Целью работы являлось изучение роли отдельных характеристик, определяющих особенности биологического (психопатологического), психологического, социального и функционального диагнозов как «мишеней» для алгоритма комплексной реабилитационной терапии пациентов с разработкой содержательной структуры бригадной формы работы и с оценкой эффективности непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Объектом исследования были больные с эндогенными психическими расстройствами шизофренического и аффективного спектров.

Исходя из поставленных задач и оценки возможности эффективного бригадного полипрофессионального обслуживания больных на основании биопсихосоциальной парадигмы в рамках системного подхода к семейной психотерапии, рассматривался изоморфизм структуры отношений в семье идентифицированного пациента (ИП) и специалистов помогающей службы. Известно, что важным показателем эффективности помогающей (бригадной) деятельности является успешность адаптации пациента в социуме, что во многом определяется уровнем его социальной компетентности (СК). Это явилось основанием для проведения настоящего исследования уровня СК у больных с эндогенными психическими расстройствами шизофренического и аффективного спектров. В исследование было включено 44 пациента (23 жен., 21 муж.) в возрасте от 18 до 30 лет,

участвовавших в программе биопсихосоциальной реабилитации не менее 12 месяцев. Психотерапевтическая работа с семьей пациента могла проводиться параллельно с его обследованием. Сам пациент мог включиться в этот процесс позднее. Пациенты из семей, принявших участие в психотерапевтической работе, продемонстрировали рост социальной компетентности (СК) в виде повышения социального коэффициента (SQ) более чем на 15% через три месяца и более чем на 32% через 12 месяцев после начала реабилитационной программы, по сравнению с исходным уровнем [9, 10]. Динамика уровня социальной компетентности ИП. представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Динамика уровня социальной компетентности
идентифицированного пациента**

Начало	3 месяца		12 месяцев	
SQ	SQ	P	SQ	P
81,61±1,33	94,09±1,22	<0,0001	108,14±1,54	0,001

Результат этой части работы свидетельствует о необходимости проведения специальных мероприятий, направленных на согласованную работу всех членов терапевтической бригады, подчиненную единой цели – реабилитации психически больных и, как следствие, улучшению экологии семейных отношений.

Проводилось исследование по выделению содержательных характеристик биологического (психопатологического), психологического, социального и функционального диагнозов. В частности, была изучена одна из составляющих психологического блока функционального диагноза, а именно – самостигматизация пациентов, влияющая на формиро-

¹ Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т.27, № 4. С. 5–9.

вание их приспособительного поведения. С этой целью проведено исследование 118 пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра. Исследовались факторы, влияющие на самостигматизацию как в условиях семейного окружения, так и в период пребывания пациента в психиатрическом стационаре. Был выявлен ряд факторов, на который следует обратить внимание в процессе работы по дестигматизации в рамках полипрофессиональной бригады. В частности, было показано, что в процессе работы по дестигматизации, осуществляемой в рамках «полипрофессиональной бригады», следует обратить внимание на преодоление психофобической стигмы, как и других «ловушек нейтральности» у «помогающих специалистов» (членов профессиональной бригады), для чего необходимо осуществлять их супервизию, личную психотерапию и обсуждение конкретных «случаев» в полипрофессиональной бригаде. Снижению самостигматизации способствовало и внедрение новой организационной формы реабилитации психически больных с функционированием на единой территории стационарного отделения (с открытыми дверями) и дневного стационара, которая также способствовала дестигматизации не только пациента, но и его семьи на всех этапах лечения и реабилитации [3].

Результат этой части работы свидетельствует о широкой представленности у психически больных феноменов самостигматизации и о необходимости избегания стигматизационных эффектов [7] в системе деятельности полипрофессиональной бригады.

В ходе работы осуществлялся отбор наиболее эффективных методов оказания помощи больным, направленных на улучшение различных показателей функционального диагноза.

Другая часть нашего исследования была сфокусирована на сравнительной оценке эффективности различных видов социотерапевтических мероприятий относительно важнейшего параметра, предопределяющего включенность больных в процесс лечения — мотивации к лечению. Динамика изменений мотивации к лечению оценивалась с помощью авторского опросника [5, 6, 8, 12, 13]. Обследовано 77 пациентов, страдающих эндогенными психическими расстройствами. Из них: 30 человек получали психофармакологическое лечение, посещая

10 сеансов (45 час.) групповой психообразовательной программы (ПФТ+ПО); 34 пациента — психофармакотерапию и 5 сеансов (22,5 час.) групповой программы повышения мотивации к лечению (ПФТ+М) и контрольная группа из 13 больных, получавших только фармакологическое лечение. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Приведенные данные отчетливо демонстрируют высокую эффективность как психообразовательной программы, так и групповой формы программы повышения мотивации к лечению относительно улучшения мотивации больных к лечению. В частности, в обеих группах одинаково наблюдается изменение структуры мотивации благодаря повышению готовности больных к собственному активному участию в лечении, осознанию собственных психологических механизмов дезадаптации, что сопровождается снижением значимости внешней мотивации к лечению и параллельным усилением внутренней мотивации. Исследование показало, что при организации помощи больным выявлено преимущество групповой программы мотивации больных к лечению за счет ее меньшей ресурсоемкости (22,5 час. против 45 час. работы).

В рамках проводимого нами исследования с целью определения «мишеней» для алгоритма комплексной персонализированной реабилитационной терапии пациентов была уточнена роль эффективности и стабильности проводимой терапии для такого важного параметра психологического блока функционального диагноза, как мотивация больного.

В мировой психиатрической науке отсутствует инструмент квантификации уровня мотивации к лечению больных психозами. На материале данных о 256 больных с непсихотическими и психотическими психическими расстройствами был создан опросник, позволяющий проводить стандартизированную инструментальную оценку мотивационных паттернов в отношении лечения у больных с психическими расстройствами в ходе психофармакотерапии. В ходе разработки данного опросника на основе принципа квантификации поведения пациентов по уровням оригинальной шкалы мотивации к лечению выполнена внешняя конвергентная и дивергентная валидизация опросника с различными инструментами оценки клинико-динамиче-

Таблица 2

Динамика показателей опросника мотивации к лечению разных групп пациентов

Группы больных	Этапы наблюдения	Уровень 2	Уровень 5	Фактор 3
ПТФ+ПО	До лечения	0,47±1,02	-0,44±1,31	-0,45±1,06
	После лечения	-0,55±1,11***	0,2±1,11**	0,34±0,99*
ПФТ+М	До лечения	0,09±0,88	0,05±0,85	0,01±0,82
	После лечения	-0,3±1,06*	0,35±0,83*	0,36±0,79*
ПФТ (контроль)	До лечения	0,25±1,31	-0,33±0,11	-0,70±1,35
	После лечения	0,31±0,867	0,18±0,843	0,48±0,67

Примечания: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

ских показателей лечебного процесса: альтернативными методами исследования мотивации, интуитивными оценками мотивации больных в рутинной врачебной практике. Также изучены взаимосвязи уровня мотивации к лечению с выраженностью стигматизации, типом отношения пациентов к болезни, шкалой медикаментозного комплаенса. Выполнена внутренняя валидизация оригинального опросника с определением параметров ретестовой надёжности и внутренней согласованности, проанализирована его факторная структура.

В рамках данного исследования была проведена адаптация шкалы оценки медикаментозного комплаенса для различных нозологических форм [5, 6, 13]. Результатом этой части исследования явилось получение данных о структуре медикаментозного комплаенса у 21 больного, страдающего аффективными расстройствами.

Поскольку важным для построения персонализированных реабилитационных программ является такой психологический показатель, как субъективная удовлетворенность лечением, было изучено влияние личностных показателей больных шизофренией на субъективную удовлетворенность лечением в стационаре. Известно, что на субъективную удовлетворенность лечением и мотивацию к нему влияет стигматизация. Проведение опроса среди 610 респондентов при помощи Опросника стигматизации (PSQ) [16] (раздел обесценивание/дискриминации) позволило получить следующие данные: а) выявлен уровень дискриминации психически больных среди 610 респондентов; б) обнаружены различные уровни внешней стигматизации среди респондентов различных профессиональных групп, что предполагает необходимость проведения корректирующих мероприятий среди отдельных профессиональных групп. Результаты, полученные на основании использования Опросника стигматизации (PSQ) [16], потребовали разработки терапевтических подходов оптимизации коррекции комплаенса, которые были проведены с учетом сведений, полученных с учетом мультипараметрической структуры мотивации к лечению и её динамического характера [8]. Установлены специфические различия в механизмах влияния различных аспектов мотивации к лечению на медикаментозный комплаенс, а также эффективность отдельных психотерапевтических методов (психообразование, мотивационная терапия) в отношении структуры мотивации к лечению [13].

Практическое значение. В целом результаты работы позволяют считать, что биопсихосоциальный подход и бригадное взаимодействие обеспечивают синергизм в работе помогающих специалистов нозо- и валео-центрической ориентации. В рамках этого направления сформулирован ряд рекомендаций по реализации эффективной реабилитационной программы, включающей психотерапевтические интервенции и социотерапевтические мероприятия,

а также адекватное соотношение удельного веса различных форм специализированной медицинской помощи на каждом из этапов течения психических расстройств, что в настоящее время может быть реализовано в рамках персонализированной медицины.

Заключение

В рамках биопсихосоциальной концепции психических расстройств при формулировании индивидуальной терапевтической программы требуется учитывать не только клинические, но и психологические особенности пациента, а также важные характеристики его социума, поскольку только совокупность saniрующих факторов – усилий самого пациента, правильного поведения его семьи и квалифицированной помощи специалистов службы психического здоровья и социальных институтов – составляет максимальный потенциал восстановления пациента [2]. Такое положение в известной степени соотносится с замечанием В.С.Ястребова и соавт. [14] о том, что «в качестве необходимого условия оказания психосоциальной помощи лицам с психическими расстройствами все больше утверждается холистический подход, который предполагает проведение комплексных мер, дифференцированных на разных уровнях воздействия – индивидуальном, семейном, институциональном или общества в целом», то есть направленный на улучшение как экологии личности пациента, так и экологии его семейных отношений, а, в конечном счете, и его общественных отношений.

При целостном (холистическом) подходе достигается системное понимание сущности психических расстройств, при котором соотношения биологического, психологического и социального «предстают более полными и многогранными, как реципрокные, взаимодействующие и взаимосодействующие развитию психического заболевания» [11]. Холистический подход, являясь надежным индикатором эффективности терапевтических вмешательств, позволяет разработать методику выбора индивидуализованно соответствующих конкретному больному психофармакологических препаратов, видов психотерапевтических интервенций и социотерапевтических мероприятий, а также адекватного соотношения удельных весов различных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапов течения психических расстройств.

Таким образом, использование целостного подхода обеспечивает «стереоскопическое» видение ситуации и позволяет преодолеть старую дихотомию «биологическое или психосоциальное», а также антиномию «первопричины» и четко обозначить природу заболевания с однозначным отнесением его к тому или иному классу психических расстройств. Можно сказать, что этот подход является своего рода антитезой линейным (несистемным) моделям понимания психических расстройств, приводящим подчас

специалистов одной из помогающих профессий (врачи-психиатры, психотерапевты, психологи, социальные работники и т.д.) к попыткам необоснованного расширения сферы своей профессиональной активности в вопросах, требующих специализированной компетенции других членов терапевтической бригады.

Исходя из сказанного, программа лечения и реабилитации должна быть разработана для «каждого больного в каждом конкретном случае» [1] и базироваться на анализе индивидуальной структуры системы психической адаптации с выявлением ее проблемных областей («терапевтических мишеней») и базовых саногенных механизмов, в совокупности составляющих биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума. Это помогает сформулировать необходимую персонализированную реабилитационную программу пациента, составными компонентами которой являются фармакотерапия, психотерапия и социотерапия. Удельный вес каждого из компонентов, составляющих реабилитационную программу конкретного больного, зависит от особенностей проявлений заболевания и этапа его течения, определяющих комплекс проводимых восстановительных мероприятий.

Целостный (холистический) подход является базовой концепцией для дальнейшего совершенствования психиатрической помощи, осно-

ванной на перераспределении приоритетов в объеме различных ее видов с преимущественным развитием стационарозамещающих и внебольничных организационных форм, что увеличивает доверие к службе, позволяет избежать «шока выписки», осуществляя плавный переход «больница (клиника)–дом», и способствует тем самым раннему обращению к врачу, началу лечения и профилактике инвалидизации, а также оптимальной ресоциализации больных [9, 10, 14], что делает необходимым создание новых организационных форм реабилитации психически больных [3].

Таким образом, современные тенденции развития психиатрии, направленные на расширение круга специалистов службы психического здоровья и углубление взаимопонимания между ними, смещение акцентов лечения во внебольничные учреждения, создание интегративных персонологических подходов к терапии, гибко адаптированных к индивидуальным нуждам больного и этапам заболевания, повышение уровня знаний населения в вопросах психопрофилактики и психогигиены, дают обоснованную надежду на достойное противостояние тенденции роста психопатологии среди населения [2] и уменьшение явлений стигматизации в отношении психически больных [4, 7, 10] что, в целом, будет способствовать улучшению экологии личности пациента [15, 17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. 720 с.
2. Аутохтонные непсихотические расстройства/ Под ред. А.П.Коцюбинского: СпецЛит. 2015. 495 с.
3. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г. Стационарное отделение (с открытыми дверями) и дневной стационар как новая организационная форма в современной концепции реабилитации психически больных // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии. Выпуск III/ Под ред. О.В.Лиманкина, С.В.Бабина). СПб.: Издательство «Таро». 2016. С. 132–139.
4. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Медведев С.Э., Степанова А.В. Системные аспекты дестигматизации в психиатрии // Вестник психотерапии. 2016. № 60. С. 74–87.
5. 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.
6. Лутова Н.Б. Структура комплайенса у больных с эндогенными психическими расстройствами: Автореф. дисс. Док. мед. наук. СПб., 2013.
7. Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю., Петрова Ю.И., Вид В.Д. Структура психиатрической стигмы в наши дни // Психическое здоровье. 2016. № 8. С. 44–50.
8. Лутова Н.Б., Раковская Н.В., Соркин М.Ю., Вид В.Д. Влияние личностных параметров больных шизофренией на показатели субъективной удовлетворенности лечением в стационаре // Вестник психотерапии. 2016. №58. С. 113–124.
9. Медведев С.Э., Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Задонская О.Ю. Место системной психотерапии в полипрофессиональном комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при расстройствах шизофренического спектра // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2016. № 3. С. 10–15.
10. Медведев С.Э., Бутома Б.Г. Практика применения биопсихосоциального подхода в лечении и реабилитации пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии. Выпуск III/ Под ред. О.В.Лиманкина, С.В.Бабина). СПб.: Издательство «Таро», 2016. С. 162–168.
11. Семичов С.Б. Системный подход и социально-биологическая проблема в психиатрии // Проблемы системного подхода в психиатрии. Рига, 1977. С. 39–44.
12. Сорокин М.Ю. Распространённость внешней стигматизации у психически больных и её взаимосвязь с мотивацией к лечению // Неврологический вестник. 2016. Т. XLVIII, вып. 2. С. 73–77.
13. Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Роль подсистемы мотивации к лечению в общей структуре комплайенса у больных при проведении психофармакотерапии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2016. № 4, Вып. 1. С. 32–36.
14. Ястребов В.С., Митихин В.Г., Солохина Т.А., Михайлова И.Н. Системно-ориентированная модель психосоциальной реабилитации // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2008. № 6. С. 4–10.
15. Bronfenbrenner U. Ecological systems theory // Ann. Child Development. 1989. Vol. 6. P. 187–224.
16. 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.
17. 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.

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПОЛИПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРИГАДОЙ (СООБЩЕНИЕ 2)

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

В статье показано, что многомерная (холистическая) диагностика, учитывающая изоморфизм структуры отношений в семье пациента, является основанием для работы специалистов полипрофессиональных терапевтических бригад, способствует уменьшению явлений стигматизации, повышению адаптивных возможностей пациента и его возвращению в социум, что в целом улучшает экологию личности пациента.

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 2)

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

This article shows how multivariable (holistic) diagnosis - that takes into account isomorphism of relations in patient's family - forms the basis for specialists' functioning in multidisciplinary teams. It reduces stigma, contributes to patient's adaptive ability development and his returning to society, and in general improves the ecology of the patient's personality.

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 им. 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 им. 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 им. В.М.Бехтерева»; e-mail: sem2001@bk.ru

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

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

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ПЕРВОГО ТИПА И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

Н.Н. Петрова, Ю.В. Ашенбреннер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Распространенность биполярного аффективного расстройства (БАР) в популяции по различным источникам колеблется от 1 до 5% [1–4, 15, 17, 32]. БАР является шестой главной причиной инвалидизации среди всех заболеваний в мире [48]. По данным The Global Burden of Disease от 2013 года, БАР было на пятом месте среди психических и связанных с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) расстройств по показателю, оценивающему суммарное «бремя болезни» [10]. При этом заболевании происходит уменьшение трудоспособных лет жизни больше, чем при эпилепсии и болезни Альцгеймера [24, 25]. БАР связано с высоким риском смертности и сокращением продолжительности жизни на 10–20 лет [26]. Риск суицида при БАР в 20–30 раз выше, чем в популяции [33].

Нарушение функционирования в ремиссии отмечено у 10–15% пациентов с БАР [6]. По данным другого источника, при достижении полной клинической ремиссии у 30–50% пациентов с БАР не восстанавливается преморбидный уровень психосоциального функционирования, что приводит к снижению способности принимать участие в обычной трудовой жизни [38]. По данным MacQueen и соавт., 30–60% больных имеют социальные и профессиональные проблемы [22]. Нарушения функционирования затрагивают различные сферы жизнедеятельности, такие как работа, общение, семейные взаимоотношения, отдых, любая социальная активность [16, 49].

Колебания настроения и нестабильность самооценки присутствуют у пациентов с БАР в ремиссии [20]. Одним из дезадаптирующих факторов у этих больных является наличие когнитивного дефицита как во время обострения, так и в эутимии [46], в том числе, нарушений вербальной памяти и исполнительных функций в ремиссии [23]. При этом обнаружена взаимосвязь между плохим соблюдением фармакологического лечения и нарушением вербальной памяти [11].

У 27% больных БАР протекает по циркулярному типу, когда между фазами нет «светлого промежутка», что, несомненно, имеет негативные соци-

ально-экономические последствия [41, 42]. Биполярное расстройство часто сочетается с другими психическими (например, токсикомания, изменение личности) или соматическими (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) расстройствами, что ещё больше ухудшает социальное и физическое функционирование пациентов [39]. Имеется указание, что социальная адаптация лучше у пациентов с более высоким уровнем образования, наличием семьи или гражданского брака, меньшей давностью заболевания [47].

Основными задачами лечения БАР являются стабилизация настроения, которая в свою очередь предотвращает острые эпизоды, госпитализации и суициды, а также улучшение качества жизни путем оптимизации социального и физического функционирования. Лечение носит, преимущественно, симптоматический характер и затрагивает, главным образом, острый период [31]. Результаты лечения зачастую субоптимальны: 60–85% пациентов, получающих лечение, имеют, по крайней мере, один рецидив маниакальной или депрессивной структуры за период 4–5 лет. Для них характерны остаточные симптомы, снижение рабочего потенциала и когнитивные нарушения между рецидивами [13]. По крайней мере, одна треть пациентов не отвечает на терапию [12]. Плохая приверженность к терапии и несоблюдение назначений врача наблюдаются у 20–60% пациентов [21] и приводят к рецидивам, регоспитализациям и суицидальному риску [45].

Проблемы в лечении БАР приводят к плохо управляемому течению заболевания, неполной ремиссии со снижением когнитивных способностей, социальной и профессиональной дисфункцией, ухудшению качества жизни пациентов [30, 36].

В Британских рекомендациях [14] указано, что перспективой улучшения качества помощи этим пациентам является предоставление более квалифицированных клинических услуг. Опыт специалистов в Дании, сочетающий психообразование пациентов, психофармакологический метод, непрерывность и

последовательность лечения, продемонстрировал снижение риска повторного поступления в психиатрическую больницу на 20% [19]. Стигматизация пациентов имеет существенные последствия, поэтому такие стратегии, как когнитивно-поведенческая терапия, могут помочь больным БАР [27]. Мониторинг симптомов должен стать обязательным компонентом ведения этих пациентов, поскольку это будет способствовать раннему вмешательству и позволит отслеживать эффективность терапии [29]. Однако своевременный доступ к специализированной помощи часто ограничен из-за человеческих, финансовых или географических факторов, приводящих к неоптимальному лечению и потерянным возможностям для раннего вмешательства или профилактики БАР [39].

Новые тенденции ведут к оптимизации медицины путем разработки вспомогательных средств для принятия и поддержки клинических решений, системы самоуправления, мониторинга и связи [28, 35]. В мировой практике было произведено много попыток внедрения регулярного дистанционного мониторинга настроения для пациентов с БАР с целью улучшения клинических результатов и оптимизации медицинской помощи, но ни одно из исследований не предоставило достаточно полную информацию о достижении реальных результатов [9, 34, 37].

В задачи исследования входила оценка особенностей течения биполярного расстройства и психосоциального функционирования пациентов с БАР I типа.

Материал и методы

Архивным методом были изучены медицинские карты 1 900 пациентов, получавших лечение в амбулаторном психиатрическом звене Санкт-Петербурга в 2016 году. Было установлено, что диагноз БАР I имелся у 1,8% больных, среди них 22 женщины (возраст $37,23 \pm 8,48$ года) и 12 мужчин (возраст $33,33 \pm 3,94$ года). Средний возраст начала заболевания – $22,59 \pm 3,21$ года. Продолжительность болезни составила $13,29 \pm 7,13$ года.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0, стандартного набора методов.

Результаты и обсуждение

Уровень образования пациентов с БАР I типа был достаточно высоким: 41% больных имел высшее, 21% – неоконченное высшее, 38% – средне-специальное образование. Обнаружено, что пациенты со средне-специальным образованием чаще получают вторую группу инвалидности ($R=0,35$, $p<0,0439$), что согласуется с данными о наличии обратной зависимости между уровнем образования и получением пособия по инвалидности [38].

После начала заболевания 5,9% пациентов продолжили учиться, 23,5% – работать по специальности. 17,6% больных работали не по специальности, но

на квалифицированной работе, 11,8% – трудоустроились на низкоквалифицированную работу, 26,5% – не работали и не учились, 14,7% – были уволены/отчислены из-за развития острого психотического состояния. Таким образом, у 44% больных произошло снижение по карьерной лестнице из-за психического заболевания. Эти показатели несколько превышают имеющиеся в литературе: в США у пациентов с биполярным расстройством уровень безработицы достигает 60%, а по результатам опросов выявлено, что у 40% пациентов с БАР имеет место сокращение оплачиваемой деятельности [5].

Из 21 пациента, которые работали или учились (61,7% от общего числа больных), 52,4% справлялись с работой полностью, 33,3% – с трудом, 14,3% – не справлялись с профессиональными обязанностями.

Обращает на себя внимание, что 41,2% больных БАР I имели инвалидность второй и третьей группы (по 20,6%). В зарубежной литературе отмечено, что уровень инвалидизации при БАР I равен или даже несколько превышает таковой при шизофрении и большом депрессивном расстройстве [40]. Установлена связь между отсутствием занятости с наличием второй группы инвалидности ($R=0,52$, $p<0,0017$).

Среди мужчин лишь 17% служили в армии, 17% – имели судимость вне связи с заболеванием.

Когда-либо в официальном браке состояли 41,2% больных, из которых половина на момент обследования находилась в разводе. Из числа остальных пациентов 70% были одиноки, среди них преобладали женщины (64,3%). У 32,4% от общего числа пациентов имелись дети. 70,6% больных расценивали свои отношения с родственниками и партнерами как гармоничные, 20,6% – как конфликтные.

Анализ потребления ПАВ выявил, что 47,1% пациентов имели никотиновую зависимость, из них только 1 пациент отметил, что курил больше в депрессивном состоянии и в ремиссии, а 2 пациента отметили нарастание табакокурения в маниакальном состоянии. 23,5% пациентов бросили курить на фоне болезни, а 29,4% – никогда не курили. Употребление алкоголя отрицали 17,6% больных. 82,4% потребляли алкоголь, из них эпизодически – 71,4%. В 14,3% наблюдений установлено злоупотребление алкоголем и в таком же числе случаев – алкоголизм. Из числа пациентов, потребляющих алкоголь, 46,4% не видели связи между характером потребления и БАР, 21,4% отмечали увеличение потребления алкоголя в маниакальном или гипоманиакальном состоянии, 14,3% – в депрессивном состоянии, 17,9% не отмечали связи объема потребления алкоголя с заболеванием. Большая часть пациентов (73,5%) никогда не употребляли другие ПАВ, 17,7% – употребляли наркотики эпизодически, 8,8% – имели зависимость от наркотиков. Из числа этих пациентов только 2 пациента отметили увеличение потребления ПАВ в маниакальном состоянии.

Пациенты с БАР имеют более высокий уровень сопутствующих соматических заболеваний и пре-

ждевременную смертность по сравнению с общей популяцией [8, 42, 43]. Более высокие показатели преждевременной смертности в значительной степени связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. В данном исследовании у 67,7% пациентов имелись сопутствующие соматические заболевания, преимущественно гастроэнтеральные (47,8%), сердечно-сосудистые (43,5%), эндокринные и неврологические (по 17,4%) расстройства. Была выявлена связь между сопутствующей соматической патологией и наличием второй группы инвалидности ($R=0,35$, $p<0,041$), что отличается от имеющихся в зарубежной литературе сведений [38].

У половины пациентов не было данных за отягощенную аффективными расстройствами наследственность, у 29,4% имелась отягощенная наследственность по одной линии, у 20,6% – по двум.

У 52,9% пациентов количество перенесенных эпизодов было более шести. 32,3% больных перенесли от 6 до 10, 20,6% – более 10 приступов. Число приступов у большего количества 0–1 раз/год – 67,7%, 1–2 раза/год – 23,5%, 2–3 раза/год – 8,8%. У 14,7% пациентов отмечались сдвоенные фазы. В 38,2% заболевание манифестировало маниакальным эпизодом, в 61,8% – депрессией, что соответствует мировым данным [18].

41,1% больных первично обратились к психиатру ПНД, 17,7% – к частному психиатру, 5,9% – к врачу общего профиля. 35,3% больных были госпитализированы в психиатрическую больницу по скорой помощи.

У 64,7% пациентов имелось альтернирующее и у 35,3% – континуальное течение БАР I. В условиях психиатрической больницы или дневного стационара получали лечение: один раз – 14,7%, от двух до пяти раз – по 35,3%, от пяти до десяти раз – 32,4%, больше десяти – 17,6% пациентов. Лечение последнего эпизода у 18 пациентов (52,9%) проходило в психиатрической больнице, у 16 (47,1%) – в дневном стационаре.

56% всех пациентов никогда не совершали суицидальные попытки, 35,3% совершили одну попытку, в остальных случаях имелось 2 и более попыток.

В острый период у 47% отсутствовала бредовая симптоматика, у 44,2% – обнаруживалась бредовая симптоматика, конгруэнтная аффекту, у 8,8% – неконгруэнтная.

Из нормотимических препаратов в терапии БАР I чаще всего применяли вальпроаты (67,6%), карбама-

зепин и карбонат лития (50%). 17,6% больных получали ламотридин. В исследовании не встретилось случаев приема прегабалина.

55,9% больных имели опыт приема антидепрессантов из группы трициклических/четырёхциклических (ТЦА/ЧЦА), 50% – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина/селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина/селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/СИОЗН/СИОЗСиН), 29,4% – ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), 8,8% – антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина (АИОЗС), 5,9% – агомелатина.

Антипсихотики первой генерации применяли у 67,6% пациентов, второй генерации – у 64,7% пациентов. 23,5% пациентов когда-либо получали пролонгированную форму антипсихотиков. ЭСТ была применена в 1 случае.

На момент проведения исследования большинство пациентов принимали СИОЗС (20,6%) и ТЦА (17,65%). Подавляющее большинство больных получали один нормотимический препарат (88,24%). 29,4% больных принимали антипсихотики первого поколения, 32,6% – второго поколения, комбинацию антипсихотиков – 17,6% пациентов.

Нарушение приверженности терапии отмечались у 91,2% пациентов. Чаще всего нарушения режима терапии происходили из-за субъективного ощущения, что уже нет необходимости лечения, «стал здоровым» (70,6% случаев). Причиной некомплаенса также явились: ухудшение психического состояния (32,4%), отсутствие хорошего контакта с врачом (26,5%), отсутствие критики к болезни (23,5%), наличие побочных эффектов (17,7%). Другие причины (отсутствие препарата, финансовые проблемы, алкоголизация) встречались по 8,8%, соответственно.

Симптомами начинающегося обострения чаще всего служили нарушения сна (91,2%) и активности (55,9%), конфликтность и раздражительность (35,3%), тревога (26,5%), изменение аппетита и продуктивности (по 26,5% случаев). Заметно реже наблюдались нарушения мышления (14,7%) и усиление алкоголизации (11,8%).

Полная ремиссия была констатирована у 55,9% пациентов. Резидуальные симптомы в период ремиссии выявлялись у 44% больных БАР I, среди которых преобладали диссомния и колебания аффекта (таблица).

В период ремиссии 67,6% пациентов получали консультативно-лечебную помощь, остальные – динамическое наблюдение в ПНД.

На момент исследования продолжительность ремиссии БАР I менее одного года наблюдалась у 44,2%, от одного до трёх лет – у 41,1%, более 3 лет – у 14,7% больных.

Нарушение режима в период последней ремиссии (67,7% больных) выражалось в нарушении режима посещения лечащего врача (29,4%), приема терапии

Характеристика резидуальных симптомов у больных БАР I

Резидуальные симптомы	%
Нарушения сна	29,4
Нарушения аппетита	11,8
Изменения массы тела	8,8
Эмоциональная неустойчивость	23,5
Чувство внутреннего беспокойства	11,8
Транзиторные аффективные колебания (отдельные депрессивные симптомы, субсиндромальная депрессия и т.д.)	23,5
Психологические переживания, связанные с ожиданием острой фазы	8,8

(11,8%), сочетанном нарушении приверженности терапии (26,5% случаев).

Нерегулярность обращения пациентов в ПНД обнаруживалась непосредственно после выписки у 17,7%, через 1–6 месяцев – 23,5%, спустя 6 месяцев – 14,7%. Регулярно посещали ПНД 44,1% больных. Последнее посещение ПНД на момент исследования было: меньше месяца назад – у 11,7%, 1–6 месяцев назад – 55,9%, более полугода назад – 32,4%. Основными целями обращения пациентов в ПНД явились: некоторое ухудшение состояния (20,6%), контроль состояния (по приглашению) (58,8%), «за рецептами» (47%).

Заключение

Результаты исследования показали, что, несмотря на небольшой удельный вес БАР I в структуре психических расстройств, наблюдаемых во внебольничной психиатрической помощи, заболевание характеризуется значительной частотой рецидиви-

рования, госпитализаций, риском суицида, низким качеством ремиссии, сопровождается нарушением приверженности терапии, значительным ограничением социального и профессионального функционирования, инвалидизацией больных. Обращает на себя внимание высокая частота потребления ПАВ. Терапия у данных пациентов характеризовалась полипрагмазией, только у 29,4% пациентов терапия формально соответствовала рекомендациям по ведению пациентов с БАР. В ПНД обращаются лишь менее половины первичных больных, что затрудняет своевременную диагностику и терапию.

Таким образом, улучшение психиатрической помощи больным БАР I может быть связано с совершенствованием диагностики, повышением качества терапии, развитием системы психосоциальной реабилитации этих пациентов, включая психообразование и организацию групп поддержки для пациентов и их родственников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акжигитов Р.Г., Яковлев А.Ю. К вопросу о диагностике расстройств биполярного спектра // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2011. № 1. С. 41–45.
2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Цукарзи Э.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Биполярного аффективного расстройства у взрослых (проект), 2013.
3. Angst J., Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 67, 3–19. 2001. doi:10.1016/S0165-0327(01)00429-3.
4. Bauer M., Pfennig A. Epidemiology of Bipolar Disorders // *Epilepsia*, 2005. Vol. 46. P. 8–13. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x.
5. Bowden C.L. Bipolar disorder and work loss // *Am. J. Manag. Care*. 2005. Vol. 11, Suppl. 3. S91–S94.
6. Cavazzoni P., Grof P., Duffy A. Heterogeneity of the risk of suicidal behavior in bipolar-spectrum disorders // *Bipolar Dis.* 2007. Vol. 9. P. 377–385.
7. Correll C.U., Solmi M., Veronese N. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls // *World Psychiatry*. 2017. Vol. 16. P. 163–180.
8. De Hert M., Correll C.U., Bobes J. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care // *World Psychiatry*. 2011. Vol. 10. P. 52–77.
9. Eiring O., Nytroen K., Kienlin S., Khodambashi S., Nylenna M. The development and feasibility of a personal health-optimization system for people with bipolar disorder // *BMC Med. Inform. Decis. Making*. 2017. Vol. 17. P. 102. doi:10.1186/s12911-017-0481-x.
10. Ferrari A.J., Stockings E., Khoo J.-P., Erskine H.E., Degenhardt L., Vos T., Whiteford H.A. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 // *Bipolar Dis.* 2016. Vol. 18. P. 440–450. doi: 10.1111/bdi.12423.
11. Fuentes I. et al. Low compliance to pharmacological treatment is linked to cognitive impairment in euthymic phase of bipolar disorder // *J. Affect. Dis.* 2016. Vol. 195. P. 215–220.
12. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder // *Lancet*. 2013. 381 (9878): 10.1016/S0140-6736(13)60857-0.
13. Gitlin M.J., Miklowitz D.J. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment // *J. Affect. Dis.* 2017. Vol. 209. P. 147–154. doi:10.1016/j.jad.2016.11.021.
14. Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier I.N., Aronson J.K., Barnes T.R.H., Cipriani A. et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* 2016. Vol. 30. P. 495–553.
15. Hirschfeld R.M. The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders // *J. Clin. Psychiat.* 2003. Vol. 64, Suppl. 8. P. 15–21.
16. Huxley N., Baldessarini R.J. Disability and its treatment in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* 2007. N 9. P. 180–193.
17. Judd L.L., Akiskal H.S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases // *J. Affect. Dis.* 2003. Vol. 73, N 1. P. 123–131.
18. Kemp D.E., Muzina D.J., McIntyre R.S. et al. Bipolar depression: treat-based insights to guide patient care // *Dial. Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 10, N 2. P. 181–192.
19. Kessing L.V., Hansen H.V., Hvenegaard A., Christensen E.M., Dam H., Glud C. et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial // *Br. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 202. P. 212–219.
20. Knowles R., Tai S., Jones S.H., Highfield J., Morriss R., Bentall R.P. Stability of self-esteem in bipolar disorder: comparisons among remitted bipolar patients, remitted unipolar patients and healthy controls // *Bipolar Dis.* 2007. Vol. 9. P. 490–495. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00457.x.
21. Levin J.B., Krivenko A., Howland M., Schlachet R., Sajatovic M. Medication adherence in patients with bipolar disorder: a comprehensive review // *CNS Drugs*. 2016. Vol. 30. P. 819–835. doi: 10.1007/s40263-016-0368-x.
22. MacQueen G.M., Hajek T., Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations // *Mol. Psychiatry*. 2005. N 10. P. 811–826.
23. Martínez-Arán A., Vieta E., Colom F., Torrent C., Sánchez-Moreno J., Reinares M., Benabarre A., Goikolea J., Brugué E., Daban C., Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome // *Bipolar Dis.* 2004. Vol. 6. P. 224–232. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x.
24. Mathers C., Fat D.M., Boerma J.T. The global burden of disease: 2004 update // *World Health Organization*, 2008.
25. Merikangas K.R., Jin R., He J.-P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 241–251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.
26. Miller C., Bauer M.S. Excess mortality in bipolar disorders // *Curr. Psychiatry. Rep.* 2014. Vol. 16. P. 499.
27. Molly Howland, Jennifer Levin, Carol Blixen, Curtis Tatsuoaka, Martha Sajatovic, Mixed-methods analysis of internalized stigma correlates in poorly adherent individuals with bipolar disorder // *Comprehensive Psychiatry*. 2016. Vol. 70. P. 174–180, ISSN 0010-440X, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.07.012>.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes (page 7). [nice.org.uk: NICE](https://www.nice.org.uk/NICE) [Электронный ресурс. 2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5>
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE, London, 2006.
30. Nestsiarovich A., Hurwitz N.G., Nelson S.J. et al. Systemic challenges in bipolar disorder management: A patient-centered approach // *Bipolar Dis.* 2017. P. 1–13. <https://doi.org/10.1111/bdi.12547>
31. Nishimura Y., Takahashi K., Ohtani T., Ikeda-Sugita R., Okada N., Kasai K., Okazaki Y., Social Function and Frontopolar Activation during a Cognitive Task in Patients with Bipolar Disorder // *Neuropsychobiology*. 2015. Vol. 72. P. 81–90.
32. Pini S., de Queiroz V., Pagnin D., Pezawas L., Angst J., Cassano G.B.

- et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. 425–434.
33. Pompili M., Gonda X., Serafini G., Innamorati M., Sher L., Amore M., Rihmer Z., Girardi P. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature // *Bipolar Dis.* 2013. Vol. 15. P. 457–490.
 34. Rebecca F., McKnight A.C., Bilderbeck D.J., Miklowitz Ch.H., Guy M., Goodwin J.R., Geddes, Longitudinal mood monitoring in bipolar disorder: Course of illness as revealed through a short messaging service // *J. Affect. Dis.* 2017. Vol. 223. P. 139 – 145.
 35. Royal Pharmaceutical Society (RPS) Medicines optimisation: helping patients to make the most of medicines. England: RPS, 2013.
 36. Sanchez-Moreno J., Martinez-Aran A., Tabares-Seisdedos R., Torrent C., Vieta E., Ayuso-Mateos J.L. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review // *Psychother. Psychosom.* 2009. Vol. 78. P. 285–297.
 37. Saunders K.E.A., Bilderbeck A.C., Panchal P., Atkinson L.Z., Geddes J.R., Goodwin G.M. Experiences of remote mood and activity monitoring in bipolar disorder: a qualitative study // *Eur. Psychiatry.* 2017. Vol. 41. P. 115–121.
 38. Schoeyen H.K., Melle L., Sundet K., Aminoff S.R., Hellvin T., Auestad B.H., Morken G., Andreassen O.A. Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence // *Bipolar Dis.* 2013. Vol. 15. P. 294–305.
 39. Simon J., Budge K., Price J., Goodwin G.M., Geddes J.R. Remote mood monitoring for adults with bipolar disorder: an explorative study of compliance and impact on mental health service use // *Eur. Psychiatr.* 2-17 45C. P. 14–19. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.06.007.
 40. Stefano Pini, Valéria de Queiroz, Daniel Pagnin, Lukas Pezawas, Jules Angst, Giovanni B. Cassano, Hans-Ulrich Wittchen. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. 425–434.
 41. Tundo A., Calabrese J.R., Marchetti F., Dell’Osso L., Proietti L., De Filippis R. Continuous circular cycling in bipolar disorder as a predictor of poor outcome // *J. Affect. Dis.* 2013. Vol. 150. P. 823–828.
 42. Tundo A., Cavalieri P. Continuous circular cycling as a predictor of treatment response in bipolar disorders: A comprehensive review of the current literature // *CNS. Spectrums*, 1-5. doi:10.1017/S1092852917000189].
 43. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis // *World Psychiatry.* 2016. Vol. 15. P. 166–174.
 44. Vancampfort D., Stubbs B., Mitchell A.J. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *World Psychiatry.* 2015. Vol. 14. P. 339–347.
 45. Vieta E., Colom F. Bipolar disorder in adults: Managing poor adherence to maintenance pharmacotherapy [Электронный ресурс. Обновлен август, 2017]. URL: <http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-psychoeducation-and-other-adjunctive-maintenance-psychotherapies>
 46. Volkert J., Schiele M.A., Kazmaier J. et al. Cognitive deficits in bipolar disorder: From acute episode to remission // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 266. P. 225–237.
 47. Wingo A.P., Baldessarini R.J., Holtzheimer P.E., Harvey P.D. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients // *Bipolar Dis.* 2010. Vol. 12. P. 319–326. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x.
 48. World Health Organization. The World Health Report 2001 – Mental Health: New Understanding. New Hope, Geneva: World Health Organization, 2001.
 49. Zarate C., Tohen M., Land M., Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder // *Psychiatric Quarterly.* 2000. N 71. P. 309–329.

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ПЕРВОГО ТИПА И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

Н.Н. Петрова, Ю.В. Ашенбреннер

Распространенность биполярного аффективного расстройства (БАР) в популяции по различным источникам колеблется от 1 до 5%. Нарушение функционирования в ремиссии отмечено у 10–15% пациентов с БАР. Плохая приверженность терапии и несоблюдение назначений врача наблюдались у 20–60% пациентов и были связаны с рецидивами, регоспитализациями и суицидальным риском. Проблемы в лечении БАР приводят к плохо управляемому течению заболевания, неполной ремиссии со снижением когнитивных способностей, социальной и профессиональной дисфункции, ухудшению качества жизни пациентов. Задача исследования – дать характеристику течению биполярного расстройства и особенностям психосоциального функционирования пациентов с БАР I типа.

Материал и методы. Архивным методом были изучены медицинские карты 1 900 пациентов, лечившихся в амбулаторном психиатрическом звене Санкт-Петербурга в 2016 году, из них 34 пациента были с БАР I типа – 22 женщины (возраст 37,23±8,48 года) и 12 мужчин (возраст 33,33±3,94 года). Средний возраст начала заболевания 22,59±3,21 года, продолжительность болезни в среднем – 13,29±7,13 года. Статистиче-

ская обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0, стандартного набора методов.

Результаты и обсуждение. Более чем у половины пациентов количество эпизодов превышало шесть при средней частоте 0,88±0,57 приступов в год. Уровень образования пациентов был достаточно высоким. У 44% больных произошло снижение по карьерной лестнице из-за психического заболевания. 61,8% больных обнаружили микросоциальную (семейную) дезадаптацию. 29,4% злоупотребляли ПАВ. 44,1% пациентов обнаружили взаимосвязь характера потребления с течением БАР I. Высока частота наличия резидуальных симптомов. Характерна полипрагмазия, только у 29,4% пациентов терапия формально соответствовала рекомендациям по ведению пациентов с БАР. Значительна частота нарушения режима лечения. Психосоциальное функционирование больных БАР I характеризуется достаточно низким уровнем.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, ремиссия, комплаенс, психосоциальное функционирование.

BIPOLAR DISORDER TYPE I AND PATIENTS' PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING

N.N. Petrova, Yu.V. Ashenbrenner

Background: According to different sources, prevalence of bipolar disorder (BP) varies from 1% to 5%, and 10-15% of patients show impaired functioning in remission. Twenty to 60% demonstrate poor compliance, which is associated with relapses, repeated hospitalisations and higher risk for suicide. Problems in treatment lead to poor management of the course of disease, incomplete remission with reduced cognitive abilities, social and professional malfunctioning and poor quality of life. **Aim:** description of the course and psychosocial functioning of patients with bipolar disorder type I (BPI). **Material and method:** Retrospective analysis of medical histories of 1900 patients treated in outpatient care of St.Petersburg in 2016. Among them 34 patients had diagnosis of bipolar disorder type I: 22 females (age: 37,23±8,48 years) and 12 males (age: 37,23±8,48 years). Average age of onset of disease: 22,59±3,21 years, average duration of disease: 13,29±7,13 years. Statistical analysis involved STATISTICA 10.0

program and standard set of methods. **Results and discussion:** In more than half patients the number of episodes was higher than 6, with average frequency 0,88±0,57 episodes a year. Patients' education level was rather high. 44% of patients experienced carrier losses because of their mental disorder and 61,8% displayed microsocial (family) maladjustment problems. 29,3% of patients had substance abuse problems, and 44,1% showed link between psychoactive substance use and the BPI course. Residual symptoms were rather common. Pharmacological treatment was characterized by multiple drug schemes, and only in 29,4% cases it followed the guidelines for BPI patients management. Non-compliance was quite common. Psychosocial functioning of BPI-patients is describes as low-level.

Key words: bipolar disorder, remission, compliance, psychosocial functioning.

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: petrova_nn@mail.ru

Ашенбреннер Юлия Владимировна – очная аспирантка кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: ashenbrenner22@gmail.com

ВОЗМОЖНЫЕ МИШЕНИ КОГНИТИВНОЙ РЕМЕДИАЦИИ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

М.В. Балашова¹, И.В. Плужников²

¹Факультет психологии МГУ,

²ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»

На сегодняшний день депрессия является одной из основных причин плохого состояния здоровья и инвалидности во всём мире. Более 300 миллионов человек живут с данным заболеванием, что означает его рост более чем на 18% за период с 2005 по 2015 годы [1]. Вместе с тем всё чаще признается, что аффективные расстройства сопровождаются когнитивными нарушениями, что нашло отражение в широко употребляемом в настоящее время термине «нейрокогнитивный дефицит» [5, 21]. Нейрокогнитивный дефицит наряду со сниженным аффектом является ядерной характеристикой большого депрессивного расстройства [28] и биполярного аффективного расстройства [9, 31]. Исследователи сообщают о наличии у данного круга пациентов стойких нарушений памяти, внимания, психомоторной скорости и регуляторных функций, которые становятся более выраженными со временем и являются первичным дефектом, не зависимым от нарушений настроения и влияния фармакотерапии [23, 31].

Понимание необходимости рассмотрения нейрокогнитивного дефицита при аффективных расстройствах как важной мишени терапевтических интервенций привело к появлению всё большего числа программ когнитивной ремедиации. На сегодняшний день когнитивная ремедиация представляет собой широкий круг лечебно-реабилитационных мероприятий, целью которых является восстановление или улучшение когнитивных функций и генерализация полученных навыков в социальной среде [2]. Ряд исследований показал эффективность когнитивной ремедиации при аффективных расстройствах [6, 29, 30]. Авторы сообщают, что когнитивная ремедиация не только имеет потенциал для улучшения нейрокогнитивного и, как следствие, социального функционирования больных, повышения их качества жизни, но и предотвращает возникновение рецидивов [29]. Так, по результатам проведенного исследования М.Preiss и соавт. получили данные, согласно которым у больных биполярным аффективным расстройством по итогам прохождения курса когнитивного

тренинга, направленного на улучшение памяти, внимания и планирования, значимо снижается общая оценка по шкале депрессии А.Бека (Beck Depression Inventory-II). В качестве вероятного объяснения авторы выдвигают предположение, что в результате когнитивного тренинга у больных создается когнитивная база для эффективных копинг-стратегий, которые могли бы использоваться для преодоления негативных когнитивных искажений [8, 22]. Также сообщается, что когнитивный тренинг внимания у больных большим депрессивным расстройством способствует значительной редукции депрессивной симптоматики [27].

В то же время объектом терапевтического воздействия всё чаще становятся не столько нарушения базовых нейрокогнитивных функций, сколько социально-когнитивные расстройства, трудности в оценке межперсональных отношений и отношения к себе [3]. В рамках данной проблемы продолжается изучение особенностей переработки информации и эмоциональной регуляции у больных аффективными расстройствами. Теоретической основой здесь являются когнитивные теории депрессии, в частности, теория А.Бека, согласно которой доминирование автоматических негативных мыслей у больных депрессией является следствием нарушения работы системы контроля за процессом обработки эмоциональной информации, в норме ослабляющей и подавляющей активацию этих мыслей [7]. Больные депрессией демонстрируют дефицит когнитивного контроля при переработке негативного материала, преимущественную переработку негативной информации [14] с одновременно нарушенной переработкой позитивной информации [24]. Некоторые исследователи утверждают, что мишенью реабилитационных программ для больных аффективными расстройствами должен быть именно эмоциональный когнитивный контроль как способность регулировать негативные эмоциональные переживания, менять негативные автоматические мысли и игнорировать нежелательные негативные внешние стимулы [19],

а также эмоциональное научение как совокупность процессов по созданию и изменению негативных когнитивных схем [24]. Получены данные, согласно которым индивидуальные различия в использовании стратегий эмоциональной регуляции играют важную роль как в достижении ремиссии при депрессии, так и в увеличении риска возникновения рецидива [14, 19].

Рядом авторов предпринимаются попытки объединить линии исследования нейрокогнитивного функционирования и особенностей переработки эмоциогенной информации у больных аффективными расстройствами [17, 19, 23, 25]. Так, например, G.J.Siegle и соавт. предполагают, что даже в процессе решения когнитивных задач, не включающих непосредственно эмоциональный материал, у больных депрессией происходит усиленная внутренняя аффективная переработка информации, которая истощает когнитивные ресурсы и, как следствие, приводит к неэффективному выполнению когнитивных тестов [17]. Это сочетается с гиперактивацией структур лимбической системы и вентральной префронтальной зоны и одновременной гипоактивацией дорсальной префронтальной зоны в процессе выполнения когнитивных тестов [16]. С целью решения данной задачи в последние годы зарубежными авторами активно разрабатывается модель «холодного» и «горячего» познания [15, 20, 24], которая открывает новые возможности для исследования механизмов нарушений при депрессивных расстройствах. Преимущество данной модели состоит в том, что описание и исследование этих двух систем способствует пониманию взаимодействия между когнитивной сферой и эмоциональной, что отражено в термине «аффективное познание». Аффективное познание можно определить как систему, в которой эмоциональные и когнитивные процессы интегрируются для формирования поведения [12]. «Горячее» познание относится к тем аспектам когнитивного функционирования, при которых предъявляемые стимулы имеют аффективную значимость [12]. «Холодное» познание относится к переработке информации при отсутствии каких-либо эмоциогенных воздействий. Оно проявляется при выполнении заданий, где стимулы являются аффективно нейтральными, а результаты не зависят от мотивации [25]. Признается, что нарушения когнитивно-аффективного познания как единой системы являются наиболее специфичными именно для расстройств аффективного спектра [10].

В настоящей работе с целью выделения потенциальных мишеней для когнитивной ремедиации при аффективных расстройствах были изучены особенности переработки эмоциогенной информации и нейрокогнитивного функционирования у данной группы больных. Был разработан и адаптирован комплекс нейропсихологических методик, включающих эмоционально нагруженный материал, и проведено экспериментальное исследование особен-

ностей эмоциональной переработки как способности обрабатывать эмоциональные стимулы и реагировать на них [12] у больных депрессией.

Материал и методы

Методики, применявшиеся в данном исследовании, были разделены на две группы: методики, направленные на оценку аспектов «холодного» познания (стандартизованные нейропсихологические тесты, традиционно используемые в нейропсихологическом обследовании и преимущественно направленные на оценку внимания, психомоторной скорости, вербальных и регуляторных функций) и «горячего» познания (тесты, содержащие эмоциогенные гипотимные стимулы, а именно эмоционально окрашенные слова и схематические лица, выражающие позитивные и негативные эмоции, но направленные на исследование и оценку тех же психических функций, что и методики первой группы).

В группу методик, направленных на оценку аспектов «холодного» познания, были включены стандартизованные тесты из нейропсихологической батареи Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), а именно D-KEFS Color-Word Interference Test и D-KEFS Verbal Fluency Test [11], а также Bells Cancellation Test [13].

1. *D-KEFS Color-Word Interference Test (Тест Струпа)*. Тест предназначен для оценки возможности концентрации и переключения внимания, а также способности к выделению основного фактора и игнорированию побочных факторов. По результатам каждой серии фиксируется общее количество совершенных ошибок и время выполнения каждой серии.

2. *D-KEFS Verbal Fluency Test (Тест на вербальную беглость)*. Тест предназначен для комплексной оценки вербальных функций, способности к удержанию инструкций, а также для оценки вербальной памяти. По окончании выполнения всего теста подсчитывается количество правильных ответов, а также количество повторов и ошибок по типу потери инструкции.

3. *Bells Cancellation Test/ Bells Test (Тест «Колокольчики»)*. Тест предназначен для выявления колебаний внимания, оценки степени утомляемости, устойчивости внимания и способности к концентрации внимания в условиях множественной зрительной стимуляции. По результатам оцениваются общее время работы, общее количество ошибок и количество ошибок после перепроверки.

В группу методик, направленных на оценку аспектов «горячего» познания, вошли преимущественно авторские тесты, содержащие несколько серий: «позитивную», «негативную» и «нейтральную». Это были такие методики, как адаптированный для русской выборки авторский Эмоциональный тест Струпа (состоящий из трёх серий), аффективный тест на вербальную беглость (серии «приятное» и «неприятное»),

модифицированная проба Мюнстерберга (состоящая из трех серий), а также авторский тест «Поиск лиц» (состоящий из двух серий).

1. *Эмоциональный тест Струпа*. Тест в меньшей степени предназначен для оценки возможности концентрации и переключения внимания, но в большей степени направлен на оценку эмоциональной реактивности. По результатам каждой серии фиксируются общее количество совершенных ошибок и время выполнения каждой серии.

2. *Affective Verbal Fluency Test (Аффективный тест на вербальную беглость)*. Тест предназначен не только для комплексной оценки вербальных функций и способности к удержанию инструкций, но и для оценки степени эмоциональной реактивности. Тест направлен на возникновение у испытуемого определенной эмоциональной реакции. По окончании выполнения всего теста подсчитывается количество правильных ответов, а также количество повторов и ошибок по типу потери инструкции.

3. *Проба Мюнстерберга*. Тест предназначен для определения степени избирательности и устойчивости внимания, способности к соблюдению простых инструкций, а также для выявления степени эмоциональной реактивности. По окончании выполнения методики фиксируются количество найденных и ошибочно найденных слов и время выполнения каждой серии.

4. *Тест «Поиск лиц»*. Тест предназначен для оценки способности испытуемого к дифференциации схематических лиц, выражающих различные эмоции, а также для оценки степени утомляемости, устойчивости внимания и способности к концентрации внимания в условиях множественной зрительной стимуляции. По результатам оцениваются общее время работы, общее количество ошибок и количество ошибок после перепроверки.

Было проведено исследование с участием двух групп испытуемых: условно здоровых лиц и больных депрессией различного генеза. В клиническую группу включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении на базе ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Клиническая оценка состояния и постановка диагноза проводились врачами-психиатрами в соответствии с критериями МКБ-10. Учитывались жалобы пациентов, сведения о манифестации и течении заболевания, ведущие психопатологические синдромы, определяющие клиническую картину на момент обращения за помощью, выраженность психических нарушений, а также личностные и патохарактерологические особенности. Все пациенты находились на стабильных терапевтических дозах, рекомендованных в руководствах. Клиническую группу испытуемых составили больные с расстройствами аффективного спектра (диагнозы из рубрики F3 МКБ-10: F31.3, F31.4, F31.5, F32.1, F33.1, F33.2, F34.0, F34.1. В группу нормы включались условно здоровые лица,

не имевшие на момент исследования опыта обращения в психиатрическую клинику. Критериями исключения испытуемых из контрольной группы служили жалобы на психическое здоровье и наличие тяжёлых или острых соматических заболеваний, черепно-мозговых травм. Обследовано 33 больных депрессивными расстройствами – 14 мужчин и 19 женщин в возрасте от 17 до 49 лет с длительностью заболевания от 1 до 25 лет. Среди представленных в группе типов депрессии преобладали тревожно-апатическая, тревожно-тоскливая и истерическая. Группа нормы была представлена 33 испытуемыми (17 муж. и 16 жен.) и состояла из студентов вузов и сотрудников предприятий г.Москвы в возрасте от 21 до 50 лет.

В соответствии с целями настоящего исследования сравнивались результаты выполнения методик, направленных на оценку аспектов «холодного» и «горячего» познания, испытуемыми из группы нормы и больными депрессией. Для определения меры сходства/различия между двумя наборами данных использовался непараметрический критерий U Манна-Уитни, для определения мер взаимосвязи между переменными использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Оценивались такие показатели, как время выполнения серий и количество совершаемых ошибок разного типа; в тесте на вербальную беглость анализировались количество верно названных слов и количество ошибок разного типа. Применялась программа IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

В результате общего сравнения выполнения всех методик испытуемыми из группы нормы и больными депрессией были получены значимые различия по 24 параметрам. В табл. 1 отражены полученные различия при выполнении испытуемыми методик, направленных на оценку аспектов «холодного» познания. В табл. 2 отражены различия, выявленные при выполнении методик, направленных на оценку аспектов «горячего» познания.

По результатам сравнения выполнения методик можно сделать вывод о том, что у пациентов с аффективными расстройствами отмечается нейрокогнитивный дефицит, проявляющийся в изменении скорости переработки информации и работы ряда когнитивных функций. Вне зависимости от того, направлена ли методика на оценку аспектов «холодного» или «горячего» познания, испытуемые из группы больных депрессией большинство методик выполняют значимо медленнее, чем испытуемые из группы нормы. У испытуемых из клинической группы обнаруживаются нарушения регуляторных функций и параметров внимания, а именно трудности концентрации, переключения и распределения внимания. Так, испытуемые из данной группы продемонстрировали более длительное выполнение всех

Таблица 1

**Сопоставление результатов выполнения серий методик,
направленных на оценку аспектов «холодного» познания**

№ строки	Сравниваемые показатели	Больные депрессией (N=33) Среднее	Здоровые испытуемые (N=33) Среднее	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
1	Тест Струпа Время серия 1 (секунды)	63	51	0,000
2	Тест Струпа Время серия 2 (секунды)	50	44	0,006
3	Тест Струпа Время серия 3 (секунды)	93	71	0,000
4	Тест Струпа Время серия 4 (секунды)	123	98	0,000
5	Тест Струпа Ошибки с самокоррекцией серия 3	1,2	0,4	0,000
6	Тест Струпа Ошибки пропуск строк серия 3	0,4	0	0,011
7	Тест Струпа Ошибки с самокоррекцией серия 4	1,4	0,6	0,001
8	Тест Струпа Ошибки без самокоррекции серия 4	1,3	0,5	0,011
9	Тест «Колокольчики» Ошибки до самопроверки	2,2	0,8	0,004
10	Тест «Колокольчики» Ошибки после самопроверки	1,8	0,7	0,009
11	Тест на вербальную беглость Слова на букву «К»	16,2	18,4	0,027
12	Тест на вербальную беглость Слова на букву «П»	14,6	17,6	0,013
13	Тест на вербальную беглость «Мужские имена»	15,3	18,9	0,000
14	Тест на вербальную беглость «Фрукты/Мебель»	13,5	15,6	0,001

Таблица 2

**Сопоставление результатов выполнения серий методик,
направленных на оценку аспектов «горячего» познания**

№ строки	Сравниваемые показатели	Больные депрессией (N=33) Среднее	Здоровые испытуемые (N=33) Среднее	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
1	Эмоциональный тест Струпа Время Нейтральная серия (секунды)	78	58	0,000
2	Эмоциональный тест Струпа Время Негативная серия (секунды)	82	61	0,000
3	Эмоциональный тест Струпа Время Позитивная серия (секунды)	83	63	0,000
4	Проба Мюнстерберга Время Нейтральная серия (секунды)	157	124	0,007
5	Проба Мюнстерберга Время Позитивная серия (секунды)	118	97	0,012
6	Проба Мюнстерберга Время Негативная серия (секунды)	135	105	0,016
7	Проба Мюнстерберга Ошибки Нейтральная серия	3	1,6	0,037
8	Проба Мюнстерберга Ошибки Позитивная серия	4,2	1,8	0,002
9	Проба Мюнстерберга Ошибки Негативная серия	5,6	2,8	0,001
10	Аффективный тест на вербальную беглость «Приятное»	14,5	18,2	0,001

серий теста Струпа, Эмоционального теста Струпа и пробы Мюнстерберга. Они пропускали строки при выполнении третьей серии теста Струпа и совершали значимо большее количество ошибок во всех сериях пробы Мюнстерберга, в тесте «Колокольчики» (как до самопроверки, так и после), в третьей серии теста Струпа (с самокоррекцией) и четвертой серии (с и без самокоррекции). Наконец, больные депрессией продемонстрировали более слабое выполнение большинства субтестов теста на вербальную беглость по сравнению с группой нормы (называние слов на буквы К, П, название мужских имён, чередование категорий «фрукты» и «мебель», название слов, ассоциирующихся с чем-то приятным).

С целью выявления различий в переработке разного типа эмоциогенной информации был проведен сравнительный анализ выполнения испытуемыми из клинической группы и группы нормы трёх серий

пробы Мюнстерберга, двух серий теста «Поиск лиц» и трёх серий Эмоционального теста Струпа. Были получены значимые различия по двум параметрам. Полученные результаты представлены в табл. 3.

По итогам сравнительного анализа был обнаружен ряд различий между группами по скорости выполнения и общему количеству совершаемых ошибок в сериях этих методик. В обеих группах самая низкая продуктивность наблюдалась при выполнении «негативной» серии пробы Мюнстерберга, однако испытуемые из группы нормы одинаково хорошо выполняли как «нейтральную», так и «позитивную» серии. Больные депрессивными расстройствами выполняли «позитивную» серию быстрее, чем «нейтральную», но допускали в «позитивной» серии больше ошибок. При выполнении серий теста «Поиск лиц» в группе больных депрессией не были обнаружены различия по времени выполнения серий, в то время как испы-

Сопоставление результатов выполнения серий методик, направленных на оценку аспектов «горячего» познания

№ строки	Сравниваемые показатели	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
1	Проба Мюнстерберга Ошибки Нейтральная серия и Проба Мюнстерберга Ошибки Позитивная серия	Клиническая группа 0,018 Норма 0,0526
2	Тест «Поиск лиц» Время Позитивная серия и Тест «Поиск лиц» Время Негативная серия	Клиническая группа 0,228 Норма 0,027

тутемые из контрольной группы дольше выполняли «негативную» серию по сравнению с «позитивной». При выполнении аффективного теста на вербальную беглость испытуемые из группы нормы называли значительно больше слов, ассоциирующихся у них с чем-то приятным, по сравнению с больными депрессией. Однако и норма, и испытуемые из клинической группы называли практически равное количество слов, ассоциирующихся у них с чем-то неприятным.

Наконец, был проведен сравнительный анализ выполнения испытуемыми серий методик, направленных на оценку аспектов «холодного» познания, и серий методик, направленных на оценку аспектов «горячего» познания и тех же психических функций, что и методики первой группы. Такой анализ был проведен с целью выяснить, какой вклад вносят предполагаемые нарушения переработки информации у больных депрессией в выполнение схожих когнитивных задач, содержащих и не содержащих эмоциогенный материал. Сравнивались показатели «время-ошибки» для серии 1 теста Струпа и трёх серий Эмоционального теста Струпа, а также для теста «Колокольчики» и двух серий теста «Поиск лиц». Значимые различия были обнаружены для шести параметров и отражены в табл. 4.

Так, испытуемые из обеих групп дольше выполняли все серии Эмоционального теста Струпа по сравнению с серией 1 теста Струпа (называние цветов). Однако время выполнения теста «Колокольчики» и «негативной» серии теста «Поиск лиц»

у испытуемых из контрольной группы, в отличие от больных депрессией, значительно не различалось. Напротив, испытуемые из клинической группы дольше выполняли тест «Колокольчики» по сравнению с обеими сериями теста «Поиск лиц». Больные депрессивными расстройствами совершали больше ошибок с самокоррекцией в «позитивной» серии Эмоционального теста Струпа по сравнению с первой серией классического теста Струпа. У них же отмечалось значительно большее количество ошибок в тесте «Колокольчики» (как до, так и после самопроверки) по сравнению с двумя сериями теста «Поиск лиц» (как до самопроверки, так и после).

Обсуждение

Обнаружено, что у пациентов с аффективными расстройствами отмечается нейрокогнитивный дефицит, проявляющийся в изменении скорости переработки информации и работы ряда психических функций. Эти нарушения присутствуют как в изолированном виде, так и в качестве производных от изменений переработки эмоциогенной информации. В группах нормы и больных депрессивными расстройствами выявлены различия по результатам выполнения методик, направленных на оценку аспектов «горячего» познания, что свидетельствует об участии разных механизмов переработки эмоциональной информации у испытуемых из данных групп. Вместе с тем результаты настоящего исследования показали, что и в контрольной, и в клинической группах наблю-

Таблица 4

Сопоставление результатов выполнения серий отдельных методик

№ строки	Сравниваемые показатели	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
1	Тест «Колокольчики» Время – Тест «Поиск лиц» Время Негативная серия	Клиническая группа 0,007 Норма 0,064
2	Тест Струпа Ошибки с самокоррекцией серия 1 – Эмоциональный тест Струпа Ошибки с самокоррекцией Позитивная серия	Клиническая группа 0,035 Норма 0,381
3	Тест «Колокольчики» Ошибки до самопроверки – Тест «Поиск лиц» Ошибки до самопроверки Позитивная серия	Клиническая группа 0,003 Норма 0,512
4	Тест «Колокольчики» Ошибки до самопроверки – Тест «Поиск лиц» Ошибки до самопроверки Негативная серия	Клиническая группа 0,003 Норма 0,960
5	Тест «Колокольчики» Ошибки после самопроверки – Тест «Поиск лиц» Ошибки после самопроверки Позитивная серия	Клиническая группа 0,007 Норма 0,254
6	Тест «Колокольчики» Ошибки после самопроверки – Тест «Поиск лиц» Ошибки после самопроверки Негативная серия	Клиническая группа 0,002 Норма 0,753

дается пониженное внимание к негативным стимулам (таким как эмоционально окрашенные слова и лица, выражающие негативные эмоции), из-за чего снижается продуктивность выполнения испытуемыми «негативных» серий ряда методик. Больные депрессией данной выборки, таким образом, не продемонстрировали преимущественную переработку негативной информации и повышенное внимание к негативным стимулам [7, 23]. На уровне тенденции обнаружено, что у больных депрессивными расстройствами пониженное внимание к негативным стимулам сочетается с измененной переработкой позитивной информации, а именно пониженным вниманием к позитивным стимулам, о чем сообщалось в более ранних исследованиях [18]. Эти особенности не объясняются нарушениями параметров внимания и психомоторной скорости в «чистом» виде. Полученные результаты согласуются с данными о том, что депрессия характеризуется невозможностью использования позитивных стимулов для регуляции негативных состояний [14].

В группе нормы обнаруживается закономерность, проявляющаяся в избегании негативной информации и повышенном внимании к позитивной информации, что также было обнаружено в более ранних исследованиях [26]. Это, вероятно, связано с тем, что негативно окрашенные стимулы в методиках, направленных на оценку аспектов «горячего» познания», носили не угрожающий, а гипотимный характер. Таким образом, испытуемые из группы нормы продемонстрировали способность к эффективной адаптации в условиях гетерогенной эмоциогенной информации. Они медленнее выполняли «негативные» серии «горячих» методик и с большей вероятностью пропускали «негативные» стимулы в этих методиках, но с большей готовностью реагировали на «позитивные» стимулы.

Выявленные различия продемонстрировали многоаспектность и сложность нарушений, наблюдающихся при депрессивных расстройствах разного генеза. Показано, что когнитивные нарушения являются центральным симптомом аффективных расстройств, однако одна их группа проявляется преимущественно в снижении психомоторной скорости, слабости регуляторных функций и стойких

нарушениях параметров внимания, другая – в виде нарушений эмоционального когнитивного контроля, которые наблюдаются у больных только при выполнении методик, содержащих эмоциогенный материал. Пациенты с депрессивными расстройствами, таким образом, в большей степени склонны к искажению когнитивной деятельности в условиях эмоциогенной информации. Вероятно, этому способствуют относительное снижение функциональной активности префронтальных отделов в сочетании с измененной работой диэнцефальных структур головного мозга, а также нарушение связей между лобными отделами и структурами лимбической системы у пациентов с депрессией. Полученные результаты, однако, требуют проверки статистическими методами на большой выборке с целью установления механизмов и закономерностей наблюдающихся феноменов.

Исходя из полученных данных, правомерно делать вывод, что достижение ремиссии при депрессии включает изменения переработки не только негативной, но и позитивной информации [18]. Таким образом, программы когнитивной ремедиации для больных аффективными расстройствами должны быть направлены на усиление эмоционального когнитивного контроля [24] и редукцию ангедонистических расстройств посредством работы с релевантными позитивными стимулами [14] с целью восстановления баланса эмоционального реагирования [4]. Иными словами, эффективным в данном случае может быть тренинг, направленный на развитие у больных депрессией позитивного смещения в сферах памяти и внимания, основным содержанием которого являлась бы тренировка способности сознательно переключать внимание на позитивные стимулы в различных модальностях (например, на слова с позитивным значением [32]). На нейронном уровне программы ремедиации должны затрагивать нейронные сети, непосредственно связанные с аффективной регуляцией и восприятием [24]. Наряду с этим в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий обязательно должны присутствовать когнитивные тренинги, улучшающие когнитивные функции, а именно внимание и регуляторные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. «Депрессия: давай поговорим». ВОЗ, 2017.
2. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., Гурович И.Я. Нейрокогнитивное функционирование на начальных этапах шизофрении и когнитивная ремедиация // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 4. 76-82.
3. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015.
4. Степанов И.Л. Ангедония как диагностический, прогностический и дезадаптирующий фактор при различных типах депрессий (феноменология, динамика, принципы терапии): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
5. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической несостоятельностью» (нейропсихологическое исследование): Дисс. ... канд. психол. наук. М.: 2000.
6. Anaya C., Martinez A.A., Ayuso-Mateos J.L., Wykes T., Vieta E., Scott J. A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders // J. Affect. Dis. 2012. Vol. 142. P. 13–21.
7. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford Press. 1979.
8. Biringer E., Sundet K., Lund A. Self-evaluation of memory functioning in depressed patients during a symptomatic episode and after recovery // Eur. Psychiatry. 2009. Vol. 24.
9. Bora E., Yucel M., Pantelis C., Berk M. Meta-analytic review of

- neurocognition in bipolar II disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* 2011, Vol. 123.
10. Clark L., Chamberlain S.R., Sahakian B.J. Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment // *Annu. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 32. P. 57–74.
 11. Delis D.C., Kaplan E., Kramer J.H. Delis-Kaplan Executive Function System. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2001.
 12. Elliott R., Zahn R., Deakin W., Anderson I.M. Affective Cognition and its Disruption in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol. Rev.* 2011. Vol. 36. P. 153–182.
 13. Ganguli M., Blacker D., Blazer D.G., Grant I., Jeste D.V., Paulsen J.S., Petersen R.C., Sachdev P.S. and The Neurocognitive Disorders Work Group of the American Psychiatric Association's (APA) DSM5 Task Force. Classification of Neurocognitive Disorders in DSM-5: A Work in Progress // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2012. Vol. 19. P.
 14. Gotlib I.H., Joormann J. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions // *Annu Rev. Clin. Psychol.* 2010. Vol. 6. P. 285–312.
 15. Gramaglia C., Pietrini F., Zeppego P. Symptoms of depression: "hot" and "cold" cognition // *Evidence-based Psychiatric Care.* 2015 Vol. 1. P. 48–58.
 16. Holmes A.J., Pizzagalli D.A. Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. Vol. 65. P. 179–188.
 17. Jones N.P., Siegle G.J., Muelle E.R., Haggerty A., Ghinassi F. Poor performance on cognitive tasks in depression: Doing too much or not enough? // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2010. Vol. 10. P. 129–140.
 18. Joormann J., Gotlib I.H. Selective attention to emotional faces following recovery from depression // *J. Abnorm. Psychol.* 2007. Vol. 116.
 19. Joormann J., Gotlib I.H. Emotion Regulation in Depression: Relation to Cognitive Inhibition // *Cogn. Emot.* 2010. Vol. 24. P. 281–298.
 20. McIntyre R.S. Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder. Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities, 1st Edition, Cambridge University Press, 2016.
 21. Merriam-Webster's Collegiate® Dictionary, Eleventh Edition, the Merriam-Webster.com Dictionary, 2014.
 22. Preiss M., Shantil E., Cermáková R., Cimermanová D., Ram I. Personalized cognitive training in unipolar and bipolar disorder: a study of cognitive functioning // *Frontiers in Human Neuroscience.* 2013. Vol. 7.
 23. Roiser J.P., Cannon D.M., Gandhi S.K., Taylor Tavares J., Erickson K., Wood S., Klaver J.M., Clark L., Zarate Jr C.A., Sahakian B.J., Drevets W.C. Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder // *Bipolar Dis.* 2009. Vol. 11.
 24. Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J. Cognitive mechanisms of treatment in depression // *Neuropsychopharmacology*, 2012.
 25. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectrums.* 2013. Vol. 18 (3).
 26. Shane M.S., Peterson J.B. An evaluation of early and late stage attentional processing of positive and negative information in dysphoria // *Cogn. Emot.* 2007. Vol. 21.
 27. Siegle G.J., Thompson W., Carter C.S., Steinhauer S.R., Thase M.E. Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features // *Biol. Psychiatry.* 2007. Vol. 61. P. 198–209.
 28. Snyder H.R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review // *Psychol. Bull.* 2013. Vol. 139.
 29. Strawbridge R., Fish J., Halari R., Hodsoll J., Reeder C., Macritchie K., McCrone P., Wykes T., Young A.H. The Cognitive Remediation in Bipolar (CRiB) pilot study: study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* 2016. Vol. 17.
 30. Trapp W., Engel S., Hajak G., Lautenbacher S., Gallhofer B. Cognitive remediation for depressed inpatients: Results of a pilot randomized controlled trial // *Austral. NZ J. Psychiatry.* 2016. Vol. 50. P. 46–55.
 31. Tsitsipa E., Fountoulakis K. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2015.
 32. Wadlinger H., Isaacowitz D. Looking happy: the experimental manipulation of a positive visual attention bias // *Emotion.* 2008. Vol. 8. P. 121–26.

ВОЗМОЖНЫЕ МИШЕНИ КОГНИТИВНОЙ РЕМЕДИАЦИИ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

М.В. Балашова, И.В. Плужников

Понимание необходимости рассмотрения нейрокognитивного дефицита при аффективных расстройствах как важной мишени терапевтических интервенций привело к появлению всё большего числа программ когнитивной ремедиации. В рамках данной проблемы продолжается изучение особенностей переработки информации и эмоциональной регуляции у больных аффективными расстройствами. Обследовано 33 больных депрессивными расстройствами и 33 испытуемых, составивших

группу нормы, с использованием стандартизованных нейропсихологических тестов и тестов, содержащих эмоциональные стимулы. Исследуются особенности переработки эмоциональной информации и нейрокognитивного функционирования у данной группы больных с целью выделения потенциальных мишеней для когнитивной ремедиации.

Ключевые слова: депрессия, нейрокognитивный, когнитивный контроль, когнитивная ремедиация.

POTENTIAL TARGETS FOR COGNITIVE REMEDIATION IN AFFECTIVE DISORDERS

M.V. Balashova, I.V. Plouzhnikov

Realization of the importance of neurocognitive deficit issue in affective disorders as a therapeutic target has given an impulse to development of various cognitive remediation programs. The authors report about their investigation of information processing and emotional regulation in patients with affective disorders. Material and method: 33 patients with depression and 33 healthy controls are studied by means of standardized

neuropsychological tests and other tests using emotional stimuli. The researchers investigate emotional information processing and neurocognitive functioning in this patient group with the purpose to identify potential targets for cognitive remediation.

Key words: depression, neurocognitive/cognitive control, cognitive remediation.

Балашова Мария Валентиновна – студентка кафедры нейро- и патопсихологии, факультет психологии МГУ им. М.В.Ломоносова; e-mail: balashova.mv.psy@gmail.com

Плужников Илья Валерьевич – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отделения по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: pluzhnikov.iv@gmail.com

ПОЗНАВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

В.В. Плотников, Д.В. Плотников

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет

Расстройства познавательной деятельности (ПД) – важный симптом шизофрении, многократно изучавшийся клиницистами, патонейропсихологами, специалистами смежных областей. Последние десятилетия ПД при шизофрении исследовалась с позиций концепции когнитивной психологии, ориентированной на анализ многокомпонентного процесса «...приобретения, кодирования, репрезентации, хранения и воспроизведения знаний» [5]. Результаты анализа когнитивных процессов сопоставляются с данными нейровизуализации функциональной активности мозговых структур во время решения задач с участием нейрональной локализации функций.

У больных шизофренией примерно в 94% случаев отмечался в разной степени выраженный дефицит нейрокогнитивных функций [14]. При этом отмечалась диссоциация между относительно сохранным операционным аспектом ПД (конструктивные, лингвистические задания, интеллект по Векслеру) и сильным ухудшением когнитивных функций, составляющих фундамент ПД (внимание, память, скорость обработки информации, исполнительная деятельность [13, 19, 20].

Эти данные вскоре привлекли внимание многих исследователей. Нейрокогнитивный дефицит (НКД) стал рассматриваться как «ключевой» в симптоматике шизофрении, как самостоятельная составляющая болезни, наряду с позитивными и негативными расстройствами [12]. У больных шизофренией НКД предшествовал развитию эндогенного процесса и мог составлять риск заболевания. У здоровых родственников больных шизофренией также выявлялся НКД, что позволяло предполагать его генуинную природу [17]. Выяснилась связь между уровнем НКД и уровнем функционального исхода заболевания, социальной реабилитацией и адаптацией [3, 7].

Между тем, исследование ПД при шизофрении с позиции концепции НКД не является безупречным. Отмечаются упрощенная клиническая дифференциация материала (позитивные – негативные симптомы), недостаточная методическая строгость, предпочтение методов, ориентированных на дина-

мический аспект ПД, преимущественно количественная оценка результатов применения стандартизированных тестов в ущерб содержательному анализу, попытки выделить единственную когнитивную функцию (внимание, память и др.), нарушение которой обуславливает всю симптоматику заболевания.

Неудачей окончились и попытки мозговой локализации НКД. С ней была связана дисфункция многих мозговых структур, что позволяло говорить скорее о комплексном (интегральном), а не локализованном характере НКД [14, 15]. Применение при шизофреническом дефекте комплекса нейропсихологических методик А.Р.Лурия также не обнаружило «строго локальных расстройств высших психических функций» [2].

Все сказанное предполагает комплексное (интегративное) исследование состояния психических функций при шизофрении, так как дефицит генерализованного мозгового фактора не может сопровождаться дисфункцией лишь отдельного когнитивного процесса, а неизбежно предполагает наличие комплекса взаимосвязанных психических функций. Комплексному анализу нарушенных функций в достаточной степени соответствует патопсихологический подход. Однако в рамках этого подхода к настоящему времени накоплены данные лишь о характерных изменениях ПД, свойственных шизофрении в целом [4]. Не исследован вопрос о влиянии на эти изменения конкретных клинических состояний, в частности, типа течения заболевания.

Цель работы – комплексное патопсихологическое исследование ПД при шизофрении в динамике развития острых эпизодов рекуррентного, приступообразно-прогредиентного течения, обострениях непрерывного процесса, а также на этапе становления ремиссий.

Материал и методы

В исследованиях приняли участие 169 больных с расстройствами шизофренического спектра, находящихся на стационарном лечении в Курской областной

психиатрической больницы. Диагностика проводилась по МКБ-10, тип течения определялся по критериям отечественной психиатрии [8]. Клинические состояния при разных типах течения сопоставлялись с МКБ-10 в соответствии с рекомендациями [11].

Рекуррентный тип течения (шизоаффективное расстройство, депрессивный, маниакальный, смешанный типы) диагностирован у 24 больных с давностью заболевания от 1 до 10 лет. Средний возраст 25,6 лет. Образование: высшее и незаконченное высшее – 5 человек, среднее и среднее техническое – 12 человек, незаконченное среднее – 7 человек.

Непрерывное течение отмечено у 68 больных. Средний возраст 34,7 лет. Образование: высшее и незаконченное высшее – 23 больных, среднее и среднетехническое – 33, незаконченное среднее – 12 больных. Заболевание начиналось исподволь в 17–19 лет у 5 больных, 20–29 лет – у 18, 30–39 лет – у 28, 40–50 лет у 17 больных.

Вялое течение (шизотипическое расстройство) имело место у 25 больных. Прогредиентное (параноидная шизофрения) течение – у 38 больных (у 15 отмечался галлюцинаторный вариант, у 23 – бредовый). У 5 больных было злокачественное течение (юношеская гебефреническая, параноидная формы).

Приступообразно-прогредиентное течение отмечалось у 77 больных (депрессивно-параноидная, галлюцинаторно-параноидная, циркулярная). Средний возраст – 24 года. Образование: высшее и незаконченное высшее – 12 больных, среднее и среднее техническое – 45, незаконченное среднее – 20 больных. Заболевание у 25 больных длилось от 1 до 3 лет, у 15 – от 3 до 5, у 21 – от 5 до 10, у 16 больных – свыше 10 лет.

Клинико-патопсихологическое исследование проводилось вскоре после поступления больных в стационар на разных этапах развертывания острых эпизодов рекуррентной, приступообразно-прогредиентной формы, при обострениях непрерывно текущей шизофрении. Больные получали адекватное нейролептическое лечение. При становлении ремиссии, незадолго до выписки больные исследовались повторно.

При исследовании оценивался клинический статус больного, в том числе с использованием историй болезни. Комплексное патопсихологическое изучение ПД проводилось хорошо зарекомендовавшими себя методиками, позволяющими получить разностороннюю информацию о состоянии различных познавательных функций и выявлять структуру расстройств. Методики хорошо описаны в литературе, поэтому будут приведены лишь названия и их психологическая направленность.

1). Запоминание 10 слов – слухоречевая память. 2). Серийный отсчет – устойчивость произвольного внимания. 3). Кубики Коса – пространственно-

конструктивное мышление. 4). Классификация предметов – понятийное мышление. 5). Исключение 4-го лишнего предмета – понятийное мышление. 6). Сравнение понятий – вербально-понятийные процессы. 7). Определение переносного значения пословиц – понятийно-вербальные процессы.

При исследовании учитывался психоэмоциональный статус пациента, самоосознание состояния умственной работоспособности, личностные реакции на исследование. При оценке выполнения методик акцент делался на содержательном (качественном) анализе результатов, выявлении структурных отношений изучаемых познавательных функций.

Результаты

Исследование показало, что типы течения сопровождаются разными по структуре патопсихологическими синдромами нарушений ПД. По мере развития стереотипа течения нарушения ПД различались количественно в рамках одного и того же синдрома.

Нарушения познавательной деятельности в динамике острых эпизодов рекуррентной шизофрении (шизоаффективное расстройство, депрессивный, маниакальный, смешанный типы) сопровождались динамикой патопсихологических синдромов инертного и лабильного типов ПД

Инертный тип. Имел место при наличии в клиническом статусе аффектов депрессивного полюса психического торможения и характеризовался осознанием дефицита умственной работоспособности. Больные жаловались на слабость, пассивность, вялость, психическую утомляемость, недостаток интеллектуальной активности, инициативы: «Чувствую себя скованно, не хватает ума и энергии, чтобы руководить собой».

При исследовании выявлялось ослабление способности к целенаправленному умственному усилию, необходимому для выполнения задания. Любое психическое усилие давалось с трудом и сопровождалось неприятным чувством тягостного напряжения. Появлялись признаки психического истощения, замедлялся темп деятельности, больные становились еще более вялыми, жаловались на усталость, головные боли: «...устала я, хочется закрыть глаза, и что бы все молчали... отпустите меня».

Психическое торможение, замедленность сопровождались тугоподвижностью, инертностью психических процессов, склонностью к застреваниям, персеверациям.

В ПД отмечался тотальный дефицит интеллектуальной продуктивности, снижение уровня обобщений при выполнении всех использованных методик (память, внимание, пространственно-конструктивное, понятийное мышление). Успешность выполнения методик не зависела от их психологической

направленности, а определялась их объективной трудностью, то есть степенью умственного усилия, необходимого для их выполнения. По мере развертывания острого эпизода дефицит интеллектуальной продуктивности нарастал от более сложных к более простым методикам вплоть до полного торможения познавательной активности.

На начальных этапах острого эпизода расстройства ПД были выражены относительно нерезко. При 5-кратном повторении 10 слов воспроизводилось 7–8 слов, в серийном отсчете больные уже после первых этапов отсчета начинали путаться в цифрах, жаловались на усталость, в пробе Коса выполняли простые задания и затруднялись в более сложных. В методиках оценки понятийного мышления отмечалось снижение уровня обобщения. В классификации, исключении предметов присутствовало 93% ошибок конкретно-ситуационного типа: объекты обобщались не по понятийным признакам, а на основе принадлежности привычным житейским ситуациям (врач – термометр; лошадь – бричка и т.д.). 70% пословиц трактовались конкретно, 80% понятий сравнивались по конкретным признакам.

На последующих этапах развития острого эпизода значительно нарастали вялость, пассивность, замедленность, снижение инициативы, активности. Усиливалась психическая ригидность, склонность к персеверациям: «Вы говорите, надо производить отсчет от 100 по 3, а я получила 97 и у меня все время в голове повторяется: 97, 97, 97...и я не могу сдвинуться с места, сосредоточиться...». Интеллектуальная продуктивность была значительно снижена при выполнении всех методик. Запоминались лишь несколько слов, больные были несостоятельны в серийном отсчете, выполнении заданий пробы Коса. В понятийных заданиях больные шли в основном облегченным конкретным путем, не могли раскрыть переносное значение пословиц, метафор, по существенным признакам провести сравнение понятий, при классификации предметов испытывали затруднения уже на первых этапах задания. Формировали группы, в основном, по конкретно-ситуационным признакам, излишне детализировали их (посуда – кухонная, чайная, металлическая, фаянсовая), называли группы не на понятийной основе, а на основе чувственно-наглядных, функциональных признаков (животные – шерсть, мясо; птица – то, что летает по воздуху). В исключение 4-го предмета не понимали условности задания, задачу исключить «лишний предмет» трактовали как реально выбросить его: «Все предметы нужны, ничего нельзя выбрасывать». Переживая свою несостоятельность, больные часто отказывались от заданий «Этого я не могу», «Этого я не знаю».

На пике острого эпизода могли возникать состояния «беспомощного ступора», описанного в рамках циклоидных психозов [18], характеризующегося интенсивным торможением мышления и проявля-

ющегося мутизмом и «...преимущественно поисковыми и вопросительными движениями глаз».

Инертный тип – в основном, обратимое расстройство ПД. На этапах становления ремиссии, исчезновения психопатологической симптоматики упорядочивалось поведение, редуцировались замедленность, инертность психических процессов, восстанавливалась способность к целенаправленному умственному усилию. Больные успешно выполняли многие методики. Однако и в ремиссии сохранялась тенденция к психической истощаемости, что понижало умственную работоспособность. В серийном отчёте по мере выполнения задания замедлялся темп, больные начинали путаться в цифрах, жаловаться на усталость («Голова еще большая»), что снижало умственную продуктивность, при выполнении сложных заданий иногда реализовался конкретный подход.

Лабильный тип встречался в рамках острых эпизодов рекуррентной шизофрении (шизоаффективное расстройство, маниакальный, смешанный типы) и характеризовался нарастающим психическим возбуждением, чрезмерной речевой, моторной активностью и ускорением течения психических процессов, лабильностью, изменчивостью целевых установок, отвлекаемостью. Часть больных осознавала ускорение, облегчение течения мыслей («Мысли быстро идут и меняются...»), нередко жаловались на дефицит произвольного внимания («Путаются мысли... Несобранность», «Не могу сосредоточиться, мешают посторонние мысли»).

В ПД выявлялся тотальный дефицит интеллектуальной продуктивности при выполнении всех использованных методик. Психическое возбуждение, ускорение, лабильность целевых установок блокировали способность к целенаправленному психическому усилию, необходимому для анализа заданий. Суждения становились поспешными, импульсивными, поверхностными, основанными на случайных ассоциациях. Выраженность лабильного типа расстройств ПД нарастала по мере развертывания острого эпизода.

На начальных этапах эпизода больные были двигательны, оживлены, многоречивы, наблюдались высказывания по разным поводам, не связанным с содержанием заданий, аффективная лабильность. Также отмечались поспешность, импульсивность, поверхностность в суждениях, неспособность к целенаправленному умственному усилию, что в целом давало картину тотального снижения интеллектуальной продуктивности. В пробе Коса больные выполняли лишь элементарные задания, далее бессистемно манипулировали кубиками. В 91% случаев выявлялось понижение памяти на слова, кривая запоминания была ломаная (7, 6, 8, 5 слов). Затруднения появлялись уже на первых этапах серийного отсчета. Получив задание отчёта от 100 до 7, больная быстро сказала: «100...94... Сейчас, подождите. Я ничего не

думаю. Чепуху разную говорю», не сумела вести отсчет от 100 по 3: «100...97... Не буду отнимать, не могу, потому что мне надо учиться».

В методиках оценки понятийного мышления выявлялось снижение уровня обобщений: 70% больных не справились с классификацией предметов, 40% – с исключением предметов, 57% – с определением переносного значения пословиц. В суждениях преобладал не понятийный, а облегченный конкретно-ситуационный подход: активизировались очевидные, привычные, чувственно-наглядные отношения, не требующие для своего осмысления ощутимого умственного усилия. В классификации предметов было отмечено 69% ошибок конкретного типа, в исключении 4-го предмета – 60%, 42,1% предлагаемых пословиц трактовались конкретно, по конкретным признакам сравнивались 66,6% понятий.

Тем не менее, 25,7% ошибок в классификации предметов, 29,3% – в исключении 4-го предмета, 11,1% – при сравнении понятий могли быть квалифицированы как формальные. В 36,8% при определении переносного значения пословиц их отдельные элементы провоцировали механические ассоциации, речевые стереотипы, мало связанные с содержанием пословиц («молодость побеждает» и т.д.). Качественный анализ показал, что формальные и бессодержательные выполнения заданий при лабильном типе были мало связаны с актуализацией скрытых и латентных свойств объектов. Они обуславливались общей бесконтрольностью, поспешностью, импульсивностью суждений, случайно возникшими ассоциациями, произвольно устанавливаемыми конкретно-ситуационными связями объектов, например, в классификации предметов « кровать и бабочка» – «бабочка летает над кроватью»; «моряк и кошка» – «поиграется с кошкой».

На дальнейших этапах развития острого эпизода тотальный дефицит интеллектуальной продуктивности нарастал и достигал кульминации на высоте эпизода. Больные находились в состоянии психомоторного возбуждения, внимание к эксперименту привлекалось с трудом и на короткое время. В деятельности отмечались хаотичность, беспорядочность, в высказываниях – бессвязность. Объекты воспринимались не в целом, а фрагментарно: пятикопеечная монета – «колосистое обрамление». Целенаправленная ПД заменялась бессмысленным воспроизведением всплывающих по разным поводам разрозненных ассоциаций, привычных речевых штампов, механических рифмований.

Лабильный тип – во многом обратимое расстройство ПД. На этапе становления ремиссии редуцировались изменения динамики ПД (ускорение, лабильность), восстанавливались умственные процессы, больные успешно выполняли многие методики. Тем не менее, сохранялась тенденция к психической истощаемости, снижающей умственную работоспособность.

Познавательная деятельность при обострениях непрерывного процесса

При обострениях непрерывного процесса, независимо от его прогрессивности (вялое, прогрессирующее, злокачественное), расстройства ПД характеризовались единым по структуре патопсихологическим синдромом, сходным с описанным в литературе «диссоциативным мышлением» [6]. Углубление прогрессивности процесса обуславливало количественные различия в расстройствах ПД при сохранности структуры синдрома. Структура данного синдрома была следующей.

Изменения динамических аспектов познавательных процессов (укоренение, лабильность, замедленность, инертность) здесь не были выражены. Дефицит интеллектуальной продуктивности был не тотальным, а скорее парциальным. Это проявлялось в неравномерном выполнении различных методик: одни из них (независимо от объективных трудностей) выполнялись не хуже здоровых людей, в других – больные оказывались несостоятельными. Успешно выполнялись методики, адресующие нагрузку сохранному операциональному аспекту познавательных процессов (запоминание слов, серийное отсчитывание, кубики Коса), связанному с владением умениями, навыками. Несостоятельность выявилась в методиках на понятийное мышление (классификация, исключение предметов, сравнение понятий и др.), в которых больные были вынуждены оперировать собственно значениями, представленными в структуре естественного языка в виде понятий. По нашим данным, это было обусловлено двумя взаимосвязанными процессами: а) в сознании ослабляется главенствование (доминирование) общепринятых, существенных свойств (значений) понятий; б) одновременно ослабляется тормозное влияние главенствующих (существенных) признаков на основании иных свойств объекта. В сознании оживляются всевозможные ассоциативные связи объекта, в том числе и скрытые, латентные, неосознаваемые здоровыми людьми. В результате, для больных нарастает многозначность восприятия однозначных с точки зрения здорового человека ситуации, что затрудняет избирательность ПД.

При вялом течении (шизотипическое расстройство) больные субъективно переживали расстройства ПД даже в большей степени, чем удавалось подтвердить объективно. Отмечая «растерянность», «трудность концентрации», они связывали эти расстройства с появлением большого числа побочных мыслей, сопровождающих главную мысль: «хаос в голове, слишком большой поток информации», «голова забита мыслями». Операциональный аспект ПД, связанный с умственными операциями, умениями, навыками был сохранен: больные хорошо запоминают слова, безошибочно ведут серийный отсчет, успешно выполняли задания пробы Коса.

В понятийных заданиях (классификация, исключение предметов и др.) больные формально владели всеми уровнями обобщений. Ослабление доминирования в сознании общепринятого значения объектов было выражено нерезко. Больные предпочитали действовать при выполнении заданий на понятийном уровне. Однако эпизодически они «соскальзывали» [4] с обобщенного принципа группирования объектов на актуализацию практически мало значимых, латентных свойств. Больной, например, выполняя на понятийной основе исключение 4-го предмета, из 4-х предметов (самолёт, вентилятор, гвоздь, пчела) исключил гвоздь: «остальные имеют круговое движение». Далее он продолжил выполнять методику на понятийной основе, не исправляя ошибку. В вербальных заданиях больные затруднялись кратко изложить мысль. При определении пословиц нередко наряду с переносным значением уделяли внимание обсуждению и их конкретного содержания.

При прогредиентном течении параноидной шизофрении (непрерывное течение) диссоциации ПД углублялись. Только отдельные больные жаловались на умственную работоспособность, отмечая нарушение избирательности ПД: «когда работаю, в голове мыслей очень много», «мне трудно мысль упорядочить». Большинство больных либо не имели жалоб на умственную работоспособность, либо оценивали ее достаточно высоко: «мысль стала логичной», «воспринимать стал все шире, в клубке разобрался», «кругозор стал богаче и шире, в голове много полезных мыслей».

Больные не выявляли затруднений в методиках, ориентированных на операциональный аспект ПД. Они хорошо вели серийный отсчет, запоминали слова, 83,2% больных выполнили все задания пробы Коса.

Разительным контрастом было выполнение методик, связанных с оперированием значениями. В сознании больных значительно ослаблялось доминирование общепринятых (существенных) свойств и их тормозное влияние на осознание всего объёма субдоминантных и латентных признаков объектов. В эксперименте это проявлялось по-разному в виде: а) разноплановости (восприятия однозначных с точки зрения здорового человека ситуаций как многозначных, толкование их одновременно в разных планах, затруднение выбора единого направления решения заданий); б) диссоциативной обстоятельности. Больные стремились втиснуть в обобщения всё необозримое число очень мелких различий объектов, не имеющих практического значения, латентных. В классификации предметов, например, отказывались объединить «кастрюлю с ручкой и кастрюлю без ручки», «книгу открытую и книгу закрытую»; в) расширении границ понятий проявлялось созданием очень обширных группировок, включающих большое число разнородных объектов, что нивелировало их предметную определенность.

Выделялись группы объектов, которые «имеют вес, «твердые тела»; г) диссоциативной конкретности, что проявлялась конструированием группировок объектов на основе произвольно вымышленных конкретно-ситуационных связей, не отражающих их реальных соотношений: «велосипед, ножницы, лыжник – поехать и ногти постричь»; д) диссоциативной семантики, когда больные использовали вычурные, псевдоабстрактные названия для группировок (рыба, жук – «пресмыкающиеся в водяной области»), отмечалось паралогичное, многозначное толкование пословиц, сравниваемых понятий.

При злокачественном течении (гебефренная, кататоническая, параноидная, юношеские формы) расстройства ПД были выражены сильно. На процесс выполнения заданий значительное влияние оказывали выраженные изменения личности, извращенная мотивация, беспечное отношение к результатам исследования. Свойственная диссоциативному типу неравномерность результатов выполнения разных методик здесь нивелировалась.

У больных не было жалоб на умственную работоспособность; в методиках, ориентированных на операциональный аспект ПД, они неплохо запоминали слова. В пробе Коса выполняли лишь самые простые задания, механически манипулировали кубиками, не замечая грубых ошибок. В серийном отсчёте уже на первых этапах отказывались от отсчётов, заявляли, что задание их «оскорбляет»; в методиках, связанных с оперированием понятиями, отмечались выраженная разноплановость, многозначная трактовка ситуаций, нарушение избирательности ПД. Одновременно в выполнение заданий часто вторгались искажённые мотивы, вычурные установки, личностные пристрастия. Больные заявляли, что им хочется решать задания «как-то необычно, по-особому», а указываемые экспериментатором правильные способы выполнения воспринимались как «скучные», «наивные», пытались называть группы объектов на иностранном языке. Один больной отнёс уборщицу в группу «дикие животные»: «у уборщицы образования ни одного класса... Чтобы посмеяться... У меня 11 классов, а у неё ни одного».

Расстройства ПД при *стабилизации непрерывного процесса* были подвержены в целом определённой положительной динамике. Это касалось в первую очередь методик, связанных с оперированием понятиями. Число ошибок формального (бессодержательного) типа уменьшалось в классификации предметов с 62 до 28 ($p < 0,001$), в задании с исключением 4-го предмета – с 45 до 30 ($p < 0,01$), при сравнении понятий – с 55 до 28 ($p < 0,01$). Число разноплановых толкований пословиц уменьшалось с 24 до 14 ($p < 0,01$). Тем не менее, эти различия были количественными, а не качественными. Диссоциативный тип мышления оставался достаточно выраженным и вне обострений состояния больных.

Расстройства ПД при приступообразно-прогредиентном течении совмещали признаки, свойственные рекуррентному и непрерывному течению; зависели от этапа развития острого эпизода и прогрессивности течения непрерывного процесса. Они проявлялись двумя подвидами: инертным диссоциативным (ИД) и лабильным диссоциативным (ЛД) типами. ИД подвид проявлялся на фоне психического торможения и преобладания эмоций депрессивного спектра. ЛД – на фоне психического возбуждения, острого страха, тревоги, преобладания эмоций маниакального полюса. В структуру патопсихологического синдрома ИД и ЛД подвидов включались расстройства динамического аспекта ПД: замедленность и ригидность (ИД) и ускорение и лабильность (ЛД) психических процессов. По мере развития острого эпизода неуклонно нарастал вплоть до выраженных степеней тотальный дефицит интеллектуальной продуктивности: затруднения выявлялись при выполнении как методик, адресованных операциональному аспекту ПД (память на слова, серийный отсчёт, проба Коса), так и методик, связанных с оперированием понятиями (классификация, исключение предметов, сравнение понятий, переносное значение пословиц). Больные обнаруживали снижение уровня обобщений, в суждениях преобладали конкретно-ситуационные представления, они плохо понимали переносное значение пословиц.

Расстройства ПД при приступообразно-прогредиентной шизофрении не исчерпывались тотальным дефицитом интеллектуальной продуктивности, общим с рекуррентным течением. В структуру ПД вплетались расстройства, характерные для непрерывного процесса: ослабление главенствования в сознании общепринятых значений понятий, обобщение объектов по малосущественным, латентным признакам (формальные обобщения). Если при инертном типе ПД в рамках рекуррентного течения формальные обобщения встречались лишь эпизодически, при ИД число таких ошибок достигало 35% ($p < 0,001$). Больной, например, создав группу «измерительные приборы» (часы, термометр, весы), добавлял к ним шапку («может измерять размер головы»), кровать («может измерять рост тела»). При ЛД число ошибок формального типа возрастало до 54% ($p < 0,001$). Здесь имели место не только поспешные, поверхностные, импульсивные суждения, но и актуализация латентных признаков: «ворона – самолет» (сходство: «поднимаются в воздух под каким-то углом», «тяжелее воздуха» и т.д.).

Динамика расстройств ПД при данном типе течения состояла в следующем: выход в ремиссию сопровождался значительной редуцией динамических расстройств (замедленность, инертность, ускорение, лабильность). Возрастала интеллектуальная продуктивность. Однако, она не достигала преморбидного уровня. В ремиссии по сравнению

с острым эпизодом число больных, безошибочно выполнявших серийный отсчёт, возрастало с 12,5% до 32,6% ($p < 0,001$), задания с пробой Коса – с 18,6 до 53,5% ($p < 0,001$). Число больных, запоминавших все слова, увеличилось с 16,0 до 70,2% ($p < 0,001$). С обобщенным этапом классификации предметов соответственно справлялись 26,1 и 93,9% ($p < 0,001$).

Выход в ремиссию сопровождался достоверным улучшением и качественных характеристик ПД. Число ошибок конкретного типа уменьшилось в классификации предметов с 83 до 48 ($p < 0,001$), в исключении предметов – с 45 до 22 ($p < 0,001$), определении пословиц – с 41 до 26 ($p < 0,001$), сравнении понятий – с 32 до 25 ($p < 0,005$). Уменьшилось и число ошибок, связанных с формальными обобщениями на основе латентных признаков в классификации предметов – с 192 до 43 ($p < 0,001$), в исключение 4-го предмета – с 53 до 22 ($p < 0,001$), определении пословиц – с 23 до 5 ($p < 0,001$), сравнении понятий – с 58 до 25 ($p < 0,001$). В тоже время, как следует из приведённых данных, и в ремиссии качественные особенности ПД, особенно связанные с формальными обобщениями, полностью не редуцируются.

Обсуждение результатов

В процессе исследования установлено, что различные типы течения шизофрении сопровождаются различными по структуре патопсихологическими синдромами нарушенных познавательных функций. Рекуррентный тип (инертный, лабильный подвиды ПД) включает в состав: а) нарушение динамического аспекта ПД (замедленность, инертность; ускорение, лабильность); б) нарастающий по мере развития эпизода тотальный дефицит интеллектуальной продуктивности вплоть до полной блокады мыслительной активности. Эти расстройства обратимы и при становлении ремиссии отмечаются лишь некоторая психическая истощаемость и снижение умственной работоспособности.

При непрерывном течении отмечается парциальный тип расстройств ПД. Он проявляется: а) неравномерностью интеллектуальной продуктивности: одни методики выполняются хорошо, другие – несопоставимо плохо; б) операциональный аспект ПД относительно сохранен (память, серийный отсчёт, пространственно-конструктивное мышление). Дефицит выявляется в методиках, связанных с оперированием понятиями. В сознании больных ослабевает главенствование общепринятых существенных связей понятий, растормаживается осознание второстепенных, латентных свойств, что усиливает многозначность (разноплановость) мышления, формализм обобщений. Выраженность парциального типа расстройств ПД напрямую зависит от прогрессивности процесса. При стабилизации состояния в рамках непрерывного течения показатели ПД улучшаются количественно, присущий больным стиль мышления остается неизменным.

Приступообразно-прогредиентная шизофрения совмещает расстройства ПД, свойственные рекуррентному (инертный, лабильный подвиды) и непрерывному течению: формализм отдельных обобщений, актуализация латентных признаков. При становлении ремиссии расстройства ПД, общие с рекуррентным течением, в значительной степени редуцируются. Расстройства ПД, свойственные непрерывному течению, сохраняются и в ремиссии.

Таким образом, различные типы течения шизофрении, отражая важные психопатологические различия процесса, сопровождаются различными по структуре патопсихологическими синдромами нарушенной ПД. Это дает основание полагать, что при исследовании нейробиологических основ шизофрении следует принимать во внимание сопутствующую структуру патопсихологического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Вериги Н.К. Когнитивный дефицит при шизофрении // Российский психиатрический журнал. 2002. № 3. С. 21–24.
2. Вовин Р.Я. Шизофренический дефект (диагностика, лечение) СПб.: Психоневрологический институт им. В.П.Бехтерева, 1991. 171 с.
3. Гурович И.Я., Магомедова М.В. Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на разных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. № 4. С. 31–35.
4. Зейгарник Б.В. Патопсихология. М.: МГУ, 1976. 237 с.
5. Когнитивная психология / Р.Соло. СПб.: Питер, 2006. 589 с.
6. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, обобщение, познание. М.: Изд. Московского университета, 1991. 254 с.
7. Магомедова М.В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с уровнем социальной компетентности у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. Т. 10, № 1. С. 91–98.
8. Наджаров Р.А., Смулевич А.Б. Клинические типы шизофрении. Руководство по психиатрии / Под ред. А.В.Снежневского. М.: Медицина, 1983. С. 304–355 с.
9. Плотников В.В., Плотников Д.В. Расстройства познавательной деятельности при шизофрении. Учебное пособие для студентов и специалистов. Курск: КГМУ, 2015. 264 с.
10. Поляков Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. М.: Медицина, 1974. 168 с.
11. Руководство по психиатрии в 2-х томах / Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 1999. Т. 1. 712 с.
12. Bogerts M. Neurodevelopment and schizophrenia // Schizophr. Bull. 2000. Vol. 7, N 1. P. 2–5.
13. Bryson G.B. Initial and final work performance in schizophrenia. Cognitive and symptoms predictions // J. Nerv. Ment. Dis. 2001. Vol. 191. P. 87–92.
14. Elevang B., Goldberg T.E. Stability of attention deficits in schizophrenia // Schizophr. Res. 1997. Vol. 91, N 3. P. 107–111.
15. Goeldberg T.E., Gold I.M. Neurocognitive deficits in schizophrenia // Schizophrenia // Hirsch. / Wemberger D.R. (Ed.). Oxford Beacwell Science, 1995. P. 146–162.
16. Keefe R.S., Ecsley C.E., Pol M.F. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 688–694.
17. Lille P.F. Schizophrenia syndromes cognitive performance and neurological dysfunction // Psychol. Med. 1987. Vol. 17. P. 49–57.
18. Mayer-Gross W., Roth M. Clinical psychiatry. London, 1960. 873 s.
19. Mechamed S., Paulsen I.S., Leazi O. et al. Generalized cognitive deficit in schizophrenia: a study of first episode. patient // Arch. Cenat. Psychiatry. 1999. Vol. 56. P. 742–754.
20. Neurocognitive function in schizophrenia at a 10 Year Follow-up. A prelinlaty investigation / M.M.Kutz, I.C.Selter, I.K.Fernand et al. // CNS Spectr. 2005. Vol. 10. N 4. P. 277–280.
21. Pun B.K., Hunton S.B., Saced N. A serial longitudinal quantitative MRI study cerebral changes in first- episode schizophrenia using image segmentation and subvoxel registration // Psychiatr. Res. (Ireland). 2001. Vol. 106, N 2. P. 141–150.

ПОЗНАВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

В.В. Плотников, Д.В. Плотников

Сопоставлены клинические состояния больных шизофренией (по типам МКБ-10) с результатами патопсихологического исследования их познавательной деятельности. При разных клинических состояниях описаны инертный, лабильный, диссоциативный, инертный диссоциативный, лабильный диссоциативный типы расстройств познава-

тельной деятельности. Они различались не только по структуре, но и характеризовались различной динамикой течения.

Ключевые слова: шизофрения, познавательная деятельность, методики исследования, варианты нарушений при разных клинических состояниях.

COGNITIVE PERFORMANCE IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH DIFFERENT COURSES OF DISEASE

V.V. Plotnikov, D.V. Plotnikov

The authors look at clinical status of schizophrenic patients (in accordance with ICD-10) and the results of their cognitive testing. For different clinical conditions, the authors describe a number of cognitive impairment types, specifically, inert, labile, dissociated, inert dissociated and labile dissociated ones. They differ both in structure and progress characteristics.

Key words: schizophrenia, cognitive performance, research methods, types of impairments in different clinical conditions.

Плотников Вадим Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии Курского государственного медицинского университета.

Плотников Дмитрий Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, Курский государственный медицинский университет; e-mail: plot1967@yandex.ru

ПСИХОТРАВМИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ГРАНУЛЕМОЙ ГОРТАНИ

А.Е. Зелтынь¹, С.Г. Романенко², О.Б. Ковалевская¹, О.Ф. Серавина¹,
Д.Ю. Вельтищев¹

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

²Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии
им. Л.И.Свержевского ДЗ Москвы

Актуальным направлением междисциплинарных исследований в оториноларингологии является установление провоцирующей роли стрессовых факторов и клинико-патогенетических связей психических расстройств и фонологических заболеваний. Решение этих задач способствует повышению эффективности комплексной терапии и профилактики с улучшением прогноза заболеваний. Известен исследовательский интерес к неорганическим голосовым расстройствам, в частности, фоневрозам (функциональная афония/дисфония, спастическая дисфония), развивающимся в тесной связи с действием психотравмирующих факторов. По данным литературы, частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) среди пациентов с функциональными расстройствами голоса составляет, по разным источникам, от 29 до 57% [5, 7, 13].

Однако, депрессивные расстройства выявляют среди больных органическими голосовыми расстройствами (папилломатоз, гранулема, парезы и параличи гортани) даже чаще (от 35 до 85,9%), чем среди функциональных [6, 7, 13]. Сообщается также, что наиболее выраженные и длительные варианты депрессивных расстройств преобладают при органических голосовых расстройствах [13]. Эти результаты свидетельствуют о тесной связи соматической и психической патологии, а также о нередком развитии голосовой патологии на фоне расстройств тревожно-депрессивного спектра [6].

Среди органических голосовых расстройств особую исследовательскую и клиническую проблему представляет гранулема гортани. Гранулема гортани – опухолеподобное образование, ограничивающее подвижность голосовых связок, характеризуется неспецифическим воспалением – компактной инфильтрацией зрелых и активных мононуклеарных фагоцитов. Заболевание встречается довольно редко в оториноларингологической практике: 0,9–2,7% от

всех голосовых расстройств у взрослых. Особенностью динамики заболевания является высокая частота рецидивов после хирургического лечения. Недостаточная изученность этиологических механизмов, рецидивирующий характер заболевания, отсутствие значимых предикторов выздоровления или возможного рецидива, необходимость повторных оперативных вмешательств – всё это делает гранулему гортани актуальной проблемой междисциплинарных исследований [1]. К наиболее частым факторам, провоцирующим рост гранулемы, в настоящее время отнесены – гиперфункциональное использование голоса, интубация при хирургическом вмешательстве и гастроэзофагальный рефлюкс [9], однако связь с психическими расстройствами остается малоизученной. Следует отметить, что травма гортани после операционной интубации в настоящее время является редким провоцирующим фактором. В этой связи, широко используемый в прошлом термин «контактная гранулема гортани» упоминается все реже. Условность отнесения гранулемы гортани к органическим заболеваниям отмечал Р.Мoses [14], определивший эту болезнь как «невроз» голосовых связок. В своих работах он указывал, что «эмоциональные конфликты часто идут рука об руку с этим заболеванием» и акцентировал особую роль тревожных особенностей характера. Другие авторы отмечали значимость ананкастных и депрессивных личностных особенностей, алекситимии и низкой экстраверсии, а в провокации заболевания подчеркивали значимость служебных стрессовых факторов в виде перегруженности работой [10, 16]. Кроме того, больных гранулемой можно отнести к психосоматическому функциональному типу, для которого характерно соматическое напряжение при стрессе и неспособность анализировать свои эмоции [12]. Подобные особенности больных с заболеванием, характеризующимся нечеткостью этиологии и прогноза, с

плохо предсказуемыми рецидивами и спонтанными ремиссиями, предполагают значимость стрессовых факторов и психических расстройств [11].

Современные исследования показывают, что хронический стресс умеренной интенсивности приводит к провоспалительным сдвигам в иммунной системе, создавая условия для развития как хронических воспалительных процессов, так и депрессивных и тревожных расстройств [3, 8]. В настоящее время предполагают, что эти нарушения связаны с неадекватной реакцией в системе гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, в частности – синтеза кортизола и норадреналина, имеющих противовоспалительный эффект. Этот обоснованный в настоящее время универсальный механизм может прояснить некоторые звенья патогенеза широкого спектра соматических расстройств, связанных с хроническим стрессом и воспалением, в том числе, гранулемы гортани.

Прогноз динамики любой психической травмы зависит не только от характера травмирующего события, но в первую очередь, от структуры восприятия (аффективности) и от наличия предшествующей депрессии. В последние годы эти аспекты особо актуальны при рассмотрении двусторонних психосоматических связей депрессии с воспалительными заболеваниями [15], которые прослеживаются при гранулеме гортани.

Таким образом, многочисленные проблемы взаимосвязи психических расстройств и гранулемы гортани остаются недостаточно освещенными, что требует комплексного психопатологического, клинико-психологического и фониатрического анализа для разработки стратегий диагностики, комплексного лечения и профилактики.

Для решения этих проблем необходима разработка диагностических моделей, обобщающих возможности клинико-психопатологической и клинико-психологической диагностики расстройств, развивающихся в условиях стрессовых ситуаций. Одним из таких подходов является аффективно-стрессовая модель расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС). Эта модель основана на комплексной психопатологической и клинико-психологической диагностике с определением тревожной, тоскливой или апатической аффективности, предрасполагающей к развитию различных по структуре тревожных и депрессивных расстройств [2, 3].

Задачей исследования являлось определение вариантов психических расстройств у больных гранулемой гортани на основе аффективно-стрессовой модели.

Методы исследования. Обследованы амбулаторные больные гранулемой гортани обратившиеся за помощью в научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского ДЗ г.Москвы. В комплексном исследовании использованы следующие методы:

Клинико-психопатологический: диагностика психических расстройств с применением полуструктурированного интервью в соответствии с критериями МКБ-10; психопатологическая оценка структуры и динамики психических расстройств. Динамическая оценка характера и выраженности психотравмирующих ситуаций, а также психопатологических симптомов и признаков проводилась с применением карты оценки психотравмирующих ситуаций и структуры РТДС.

Клинико-психометрический метод включал оценку динамики выраженности РТДС: шкала тревоги Гамильтона (Hamilton M., 1959), шкала депрессии Монтомгери-Асберг (Montgomery S.A., Asberg M.A., 1979).

Клинико-психологический метод применялся для определения типа аффективности и оценки когнитивных функций: памяти, концентрации внимания, логического мышления, а также значимости психотравмирующих событий. Применялись следующие методики: «Непосредственное запоминание 10 слов»; опосредованное запоминание при помощи пиктограмм (Лурия А.Р., 1962), проективная методика «неоконченные предложения» (Ковина Т.Е., 1996); рисуночный тест Вартегга (Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М., 1989); методики: «Исключение лишнего», «Простые аналогии», «Сложные аналогии» (Рубинштейн С.Я., 2004), «Классификация предметов» (Зейгарник Б.В., 1962).

Клинико-статистический метод: обработка результатов с применением программы «Statistica 6.0» с использованием параметрических и непараметрических методик.

Характеристика больных. Обследовано 30 пациентов с гранулемой гортани – 26 мужчин и 4 женщины, в возрасте от 33 до 65 лет (средний возраст – $48,04 \pm 8,36$ лет). Средняя длительность заболевания составила $22,8 \pm 25,43$ месяцев. Среди обследованных – 13 пациентов с рецидивом гранулемы гортани после оперативного вмешательства и 17 пациентов с впервые выявленной гранулемой.

Большинство вошедших в исследование пациентов – мужчины, что объективно отражает более частую заболеваемость среди мужчин по данным современной литературы. Среди вошедших в исследование большинство пациентов (83,3%) имели высшее образование, 16,7% – среднее специальное. Большинство пациентов были заняты высококвалифицированным трудом, являясь руководителями среднего звена, превалировали менеджеры компаний и преподаватели ВУЗов. Большинство больных (76%) состояли в браке, 16% были разведены, 4% не состояли в браке, 4% – вдовцы/вдовы. При этом обращает на себя внимание, что из числа пациентов, состоявших в браке на момент обследования, значительная часть ранее пережили развод после первого (а иногда и второго) брака. Всего 62% обследованных пациентов пережили развод.

При оценке голосовой нагрузки пациентов в профессиональной деятельности и в быту, повышенная голосовая нагрузка была выявлена у 23,3% пациентов, средняя – у 26,7%, низкая – у 50,0%.

Таким образом, социодемографические показатели указывают на хорошую социализацию данного контингента пациентов – большую часть обследованных составили больные, имеющие высшее образование, состоящие в браке, занимающиеся высококвалифицированным трудом на руководящих должностях.

Результаты исследования

Среди наиболее частых жалоб больных отмечены соматические симптомы – боль в горле (36,6%), неприятные ощущения, дискомфорт в горле (36,6%), осиплость голоса (20%), утомляемость, слабость голоса (16,6%), ощущение кома в горле (13,3%). Большинство пациентов активно не предъявляли жалоб на плохое психическое состояние. В ходе беседы, при расспросе пациенты чаще всего говорили об общем физическом напряжении, не относя эти жалобы к психическому состоянию. Беспокойство или угнетение, идеаторные и сомато-вегетативные проявления тревожного синдрома, нарушения сна, ощущение перегрузки проблемами, которые испытывали пациенты, зачастую воспринимались ими как нормальная реакция на имеющиеся трудности. Анализ жалоб пациентов показал, что большинство больных испытывало трудности в дифференциации психических и телесных ощущений.

У всех больных, вошедших в исследование, диагностированы психические расстройства тревожно-депрессивного спектра. При анализе распределения диагнозов (МКБ-10) отмечено преобладание хронических, длительно текущих расстройств: дистимии, рекуррентного депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства. Единичные депрессивные эпизоды легкой и умеренной выраженности также характеризовались средней длительностью более года (таблица).

В подавляющем большинстве случаев гранулема гортани развивалась на фоне психического расстройства ($n=26$; 86%).

В соответствии со структурными признаками РТДС определен тип ведущего аффекта – тревоги, тоски или апатии [4], определяющего синдромальную оценку РТДС. Среди пациентов преобладал ведущий аффект тревоги (67%). Ведущий аффект тоски выявлен в 24%, апатия – в 9%. Тревога в качестве ведущего аффекта выявлена во всех случаях генерализованного тревожного расстройства. Высокий удельный вес тревоги определен и при других РТДС: депрессивном эпизоде (68,8%) и дистимии (56,2%). Ведущий тоскливый аффект чаще определялся при рекуррентном депрессивном расстройстве, апатический – при дистимии.

Различные когнитивные нарушения часто выявляют при тревожных и депрессивных расстройствах,

эти нарушения во многом определяют терапевтическую тактику. У 7 из 30 (23,3%) пациентов выявлены различные варианты легкого когнитивного расстройства (ЛКР), среди которых доминировали нарушения мышления в виде искажения процессов обобщения, непоследовательность суждений (85,7%), менее значимы нарушения концентрации внимания (57,1%), ассоциативной (28,5%) и механической памяти (14,2%).

Средний возраст группы больных с ЛКР составил $58,2 \pm 11,2$ лет, что на 10 лет больше среднего возраста больных без ЛКР. В группе с ЛКР преобладали больные с высшим образованием (71,4%), при этом 57,1% работали, а 14,2% являлись пенсионерами. Длительность гранулемы гортани не имела статистически достоверных отличий, в то время как длительность психических расстройств в группе с ЛКР была больше, чем в группе без ЛКР ($p < 0,01$).

При психологической оценке аффективности выявлено равномерное распределение апатического (36%), тоскливого (32%) и тревожного (32%) типа. Эти результаты свидетельствуют о неоднородности предрасположения к развитию РТДС у больных гранулемой гортани, что влияет на прогноз и сказывается в различной терапевтической тактике.

Анализ психопатологической структуры синдрома и типа аффективности, позволил выделить следующие варианты РТДС.

1. Тревожный вариант (32%) был характерен для больных с тревожной аффективностью и характеризовался генерализованным тревожным угнетением настроения, выраженность которого находилась в зависимости от влияния внешних травмирующих факторов. На высоте выраженности тревога принимала диффузный характер даже при выявлении конкретного психотравмирующего фактора. Тревога не носила витального характера, не отмечалось наличия фобий или панических приступов. Определены часто не осознаваемое больным психическое напряжение,

Расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных гранулемой гортани и их средняя длительность

Диагноз (МКБ-10)	n (%)	Длительность (М, мес.)
Единичный депрессивный эпизод легкий	2 (6%)	16 ± 14
Единичный депрессивный эпизод умеренный	4 (14%)	14 ± 12
Дистимия	11 (36%)	185 ± 125
Рекуррентное депрессивное расстройство: текущий эпизод умеренной выраженности	7 (24%)	$624 \pm 232,5$
Генерализованное тревожное расстройство	6 (20%)	$132,5 \pm 127,5$
Всего	30 (100%)	$162 \pm 698,6$

непродуктивная суетливость, невозможность удерживать внимание. Выявлены вегетативные проявления тревоги, такие как сердцебиение, потливость, нестабильность артериального давления. Отмечалась выраженная и стабильная фиксация переживаний пациентов на психотравмирующих ситуациях с невозможностью с ними справиться. Характерным являлось избегающее поведение с ограничением контактов, а также откладывание деятельности и решения проблем, вызывающих тревогу.

2. Тоскливый вариант (28%) был характерен для больных с тоскливой аффективностью и характеризовался переживанием витальной тоски, воспринимаемой как тягостное ощущение стеснения, сдавления, тяжести в груди, верхнем плечевом поясе. Отмечалась двигательная и идеаторная заторможенность, проявляющаяся в замедленности речи и двигательных реакций. События и привычные занятия, которые ранее вызывали интерес, не привлекали и не радовали как прежде; отмечалось тягостное чувство потери, болезненное ощущение снижения чувствительности к внешним событиям, идеи собственной вины и малоценности. Отмечались расстройства сна – неглубокий и прерывистый ночной сон и снижение аппетита. Характерными являлись ранние пробуждения с ощущением разбитости и усталости. Облегчение общего состояния и улучшение настроения отмечались в вечерние часы. Тоскливый вариант тревожно-депрессивного спектра характеризовался стабильностью проявлений с тенденцией к формированию циркадной динамики.

3. Тревожно-тоскливый вариант (12%) также был характерен для больных с тоскливой аффективностью. Нередко тоскливый синдром был маскирован более выраженной тревогой, придавая сходство данного варианта с тревожным, однако чаще выявлялся беспредметный характер тревоги. Характерным являлась связь выраженности тревоги с переживаниями чувства вины и утраты.

4. Тревожно-апатический вариант (19%) характерен для апатической аффективности и характеризовался наличием тревоги, ограниченной по своему содержанию, преимущественно связанной с обстоятельствами заболевания. Тревога преимущественно переживалась как чувство внутреннего напряжения, скованность, опасения за своё психическое здоровье или потери контроля. В анамнезе у таких пациентов нередко отмечались панические приступы или фобии, на высоте которых возникал витальный страх смерти или потери контроля. У таких пациентов отмечалось повышенное внимание к собственному здоровью, аггравация как соматической, так и психической патологии (оформленные жалобы на «депрессию», «тревогу», либо просьба о консультации психиатра). При психопатологическом обследовании выявлялась психическая анестезия (бесчувствие) без оттенка болезненности, безразличие к окружающему, в том числе безразличие в средствах для достижения

поставленной цели. Как правило, апатия не носила глобального характера, то есть безразличие не проявлялось во всех сферах, в частности, отсутствовало безразличие к своему здоровью.

5. Апатический вариант (9%) встречался лишь при апатической аффективности и характеризовался доминированием в клинической картине психической анестезии, которая в отличие от тоскливого варианта, не носила болезненного оттенка. В этой связи выявлялось безразличие к окружающему и ограничение круга мотиваций. Пациенты почти не предъявляли жалоб на психическое состояние, не были заинтересованы в оценке расстройства, в проведении обследования и возможном лечении. В целом данный вариант характеризовался стабильностью проявлений апатии. Корреляционные связи типа аффективности с симптомами РТДС позволили объединить выделенные варианты в апатический, тревожный и тоскливый диапазоны.

При анализе стрессовых (психотравмирующих) факторов учитывалось наличие индивидуальной негативной значимости событий, что проявлялось в виде эмоциональных реакций, выявляемых в результате беседы и при анализе содержания значимых ассоциаций при проведении клинико-психологического обследования. Анализировались стрессовые факторы, действовавшие в течение 12 месяцев перед появлением симптомов, как гранулемы гортани, так и РТДС. Кроме того, оценивалась длительность событий с условным выделением острых и хронических факторов. С учетом специфики заболевания, анализ психотравмирующих факторов, предшествующих РТДС и гранулеме гортани, включал наличие хронического стресса в виде повышенной голосовой нагрузки, обусловленной профессиональным или другими факторами.

Повышенная голосовая нагрузка отмечена у трети (36,6%) больных. При этом лишь треть из них имела голосовые профессии (преподаватели высших и средних учебных заведений, диспетчеры). Для большинства пациентов было характерно неправильное использование голоса, не соответствующее их потребностям и возможностям, что может быть связано с мышечным напряжением, характерным для психомоторных проявлений тревоги, доминировавшей в большинстве случаев.

При анализе психотравмирующих факторов выявлено, что значимость для больных ситуации диагностики гранулемы гортани с неясным прогнозом или неопределенность диагноза (13,8%) гораздо менее значимы для больных, чем другие психотравмирующие факторы. Именно в этих случаях психическое расстройство развивалось одновременно с появлением первых симптомов заболевания. Анализ анамнестических данных показал, что большая часть больных (63,3%) не связывала начало возникновения голосовых нарушений с психотравмирующим событием, в то время как более трети (36,6%) находили

временную связь между появлением первых симптомов гранулемы гортани и хроническими стрессовыми событиями.

Среди психотравмирующих факторов, предшествующих развитию гранулемы гортани, доминировали длительные психотравмирующие ситуации в виде социальных стрессовых ситуаций (28,5%) и семейных конфликтов (20,0%). Травмирующие факторы, связанные с течением какого-либо другого соматического заболевания (диагностика, неясный исход, операции) наблюдались в 19,0%.

Психотравмирующие факторы, предшествующие развитию психических расстройств, оценивались по результатам клиничко-психопатологического и клиничко-психологического обследования. Чаще всего РТДС предшествовали семейные конфликты (23,8%), утрата близкого человека (19,1%) и смена социального статуса (19,1%).

Психотравмирующие факторы, предшествующие психическим расстройствам, были разделены в зависимости от длительности воздействия на острые, острые с последующим переходом в хронические и хронические. Результаты показывают, что наибольшую значимость для провокации РТДС имели хронические психотравмирующие факторы и их обострение (90,0%), что подтверждает значимую роль хронических психотравмирующих факторов в развитии депрессивных расстройств.

Стрессовые факторы, связанные с постановкой диагноза, включавшие: необходимость исключения онкологического заболевания, неясность прогноза, возможное оперативное вмешательство – были характерны для пациентов с впервые выявленной гранулемой гортани, прошедших ряд дополнительных обследований. Чаще всего эти ситуации служили дополнительной психической нагрузкой на фоне хронического неблагополучия.

Анализ провоцирующих факторов также учитывал механизм личностного конфликта, характерного для различной аффективности. По результатам анализа, значимым для пациентов являлось восприятие психотравмирующих ситуаций в виде препятствия в достижении цели (36,6%), нарушения внешних регулирующих рамок (33,4%) и этического конфликта со значимостью интерперсональных связей (30%). Изменение социального статуса чаще воспринималось как конфликт потери или нарушения внешних регулирующих рамок. Семейные конфликты и соматическое неблагополучие чаще препятствовали достижению поставленной цели. Этический конфликт был преимущественно связан с переживаниями чувства вины при нарушении межличностных отношений. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преобладании хронических стрессовых факторов в провокации и динамике как гранулемы гортани, так и РТДС.

Клиничко-терапевтический анализ результатов кратковременного курса терапии проведен у 15 паци-

ентов с РТДС при гранулемах гортани. Назначали преимущественно антидепрессанты (сертралин, миансерин, амитриптилин) и нейролептики с антидепрессивным действием (флупентиксол, сульпирид) в виде монотерапии в небольших начальных суточных дозах. Кроме того, всем пациентам проводились индивидуальные психотерапевтические занятия, основанные на диагностике аффективности и направленные на решение конфликта. Данный подход позволил выделить уязвимые личностные черты и разработать стратегию преодоления негативных жизненных ситуаций, соответствующую данной аффективной структуре. Выбор терапевтической тактики строился, как на синдромальной психопатологической диагностике РТДС, так и на определении типа аффективности. Исследование показало хорошие результаты кратковременного курса монотерапии антидепрессантами с положительным влиянием как на депрессивный, так и тревожный синдромы ($p < 0,001$). Выраженная, статистически значимая редукция тревожной и депрессивной симптоматики проявлялась со второй недели терапии ($p < 0,001$). Значительная редукция тревожной симптоматики способствовала уменьшению мышечного напряжения, в том числе мышц гортани, что в свою очередь способствовало улучшению голосовой функции. В ходе лечения не отмечено выраженных побочных и нежелательных эффектов, как и несовместимости с терапией, получаемой больными по поводу гранулемы гортани. Следует отметить, что у 10 из 15 пациентов (67%) после окончания курса лечения отмечалось снижение интенсивности перифокального воспаления, а также тенденция к приостановлению роста гранулемы. Кроме того, у большинства пациентов, успешно прошедших курс психофармакотерапии, наблюдалась стойкая ремиссия при плановом осмотре через 6 месяцев.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали тесную связь гранулемы гортани с психическими расстройствами тревожно-депрессивного спектра, выявленными у всех обследованных больных. При этом развитие воспалительного фонарического заболевания у большинства больных происходило на фоне психического расстройства. Психопатологическая структура РТДС характеризовалась высокой частотой и выраженностью тревожного синдрома с психомоторными нарушениями, отражающимися на голосовой функции. Кроме того, психические расстройства отличались длительным, зачастую хроническим течением, существенно затрудняя повседневную адаптацию. Эти наблюдения подтверждают современные концепции о двусторонней связи тревожных и депрессивных расстройств с хроническими воспалительными заболеваниями, обусловленной влиянием хронических стрессовых факторов. Психотравмирующие факторы, предше-

ствующие психическому расстройству, отличались хроническим действием, преимущественно в виде социальных и семейных проблем. Факт диагностики гранулемы гортани и вызванные этим опасения, как правило, не являлись первичным стрессовым фактором, провоцирующим РТДС.

Патопсихологическое обследование и психотерапевтическая работа позволили выделить некоторые тенденции в специфике стрессовых ситуаций и особенностей рефлексии исследуемой группы пациентов. Эти данные не подлежат, на сегодняшний день, строгой верификации, однако могут представлять интерес для дальнейшего изучения особенностей реагирования пациентов с гранулемой гортани.

Прежде всего, необходимо отметить высокую частоту разводов (62%) и организации вторых браков (45%), а нередко и третьих. Можно предположить, что для мужчин с ответственным отношением к семье наличие детей в разных браках усиливает как общее жизненное напряжение, так и уязвимость в восприятии различных социальных стрессоров. Семейные и социальные стрессоры составили большую часть психотравмирующих факторов у обследованных пациентов.

Помимо этого, данные проективных диагностических методик настойчиво сообщают о наличии ситуаций сексуального подавления или унижения у 23 пациентов (76% случаев). В том, что пациенты с гранулемой гортани так часто претерпевают подобное положение, возможно, кроется специфичная составляющая незавершенного хронического

стресса. Данное наблюдение, кроме того, может послужить вектором дальнейшего, более глубокого изучения природы трудностей дифференциации психического и телесного, а также слабой рефлексии стрессовых событий больными, имеющими высшее образование, высокий уровень социализации, и, как показало исследование, с отсутствием выраженных когнитивных нарушений.

Анализ полученных результатов подтвердил, что аффективность больных определяла избирательность восприятия и реагирования на психотравмирующие факторы. Результаты исследования показали равномерное распределение трех типов аффективности в выборке обследованных пациентов. Наличие тревожной, тоскливой или апатической аффективности, во многом определяющей психопатологическую структуру расстройства, предполагает отсутствие единой терапевтической тактики РТДС у больных гранулемой гортани.

При этом исследование показало высокую чувствительность больных к терапии депрессии в плане редукции психопатологической симптоматики и динамики гранулемы. Наиболее значимым результатом является улучшение прогноза гранулемы гортани при успешном лечении РТДС, которое наблюдалось почти у половины больных, прошедших курс психофармакотерапии. Предварительные результаты исследования подтверждают эффективность междисциплинарного подхода, основанного на аффективно-стрессовой модели в диагностике и лечении больных, страдающих гранулемой гортани и расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко Ю.С., Киттель Г. Контактная гранулема гортани // Вестник оториноларингологии. 2006. № 3. С. 13–15.
2. Вельтишев Д.Ю. Аффективная модель стрессовых расстройств: психическая травма, ядерный аффект и депрессивный спектр // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, № 3. С. 104 – 107.
3. Вельтишев Д.Ю., Марченко А.С., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Лисицына Т.А. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. № 5. С. 17–21.
4. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий // Депрессия (психопатология, патогенез) // Труды Московского НИИ психиатрии. 1980. Т. 91. С. 9–16.
5. Стукало А.В., Вельтишев Д.Ю., Романенко С.Г., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. Стрессовые факторы и расстройства органоневротического и тревожно-депрессивного спектра в фониатрической практике: предварительный анализ // Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 3. С. 31–33.
6. Стукало А.В., Романенко С.Г., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф., Вельтишев Д.Ю. Взаимосвязь психических и голосовых расстройств у больных оториноларингологической практики // Психические расстройства в общей медицине. 2012, № 4. С. 14–17.
7. Яхин К.К., Галиуллина Л.К. Пограничные психические расстройства у больных с дисфониями (психосоматические соотношения) // Психические расстройства в общей медицине. 2007. Т. 2. № 2.
8. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress, hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and autoimmunity // Ann. NY Acad. Sci. 2002. Vol. 96, N 6. P. 290–303.
9. Hoffman H.T., Overholt E., Karnell M., McCulloch T.M. Vocal process granuloma // Head Neck. 2001. Vol. 23, N 12. P. 1061–1074.
10. Kiese-Himmel C., Kruse E. Das laryngeale Kontaktgranulom – ein psychosomatisches Störungsbild? // Folia Phoniatr. Logop. 1994. Vol. 46. P. 288–297.
11. Kiese-Himmel C., Pralle L., Kruse E. Psychological profiles of patients with laryngeal contact granulomas // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1998. Vol. 255. P. 296–301.
12. Mans E.J., Kuhn A.G., Lamprecht-Dinnesen A. Persönlichkeitsmerkmale von Patienten mit Kontaktgranulom // Laryngo-Rhino-Otol. 1993. 72. Vol. P. 225–230.
13. Mirza N., Ruiz C., Baum E.D., Staab J.P. The prevalence of major psychiatric pathologies in patients with voice disorders // Er Nose Throat J. 2003. Vol. 82. P. 808–810.
14. Moses P.J. The voice of neurosis. NY.: Grune & Stratton, 1954.
15. Nemeroff C.B. Early-Life adversity, CRF dysregulation, and vulnerability to mood and anxiety disorders // Psychopharmacology Bull. 2004. Vol. 38, Suppl. 1. P. 14–20.
16. Seifert E., Kollbrunner J. Stress and distress in non-organic voice disorders // Swiss Med. Wkly. 2005. Vol. 135. P. 387–397.

ПСИХОТРАВМИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ГРАНУЛЕМОЙ ГОРТАНИ

А.Е. Зелтынь, С.Г. Романенко, О.Б. Ковалевская, О.Ф. Серавина, Д.Ю. Вельтищев

Исследование посвящено комплексному психопатологическому и клинико-психологическому анализу расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) при воспалительном оториноларингологическом заболевании – гранулема гортани. Несмотря на сравнительно невысокую частоту встречаемости, гранулема гортани имеет существенные негативные последствия в связи с частыми рецидивами. У всех обследованных пациентов установлена тесная связь гранулемы гортани с РТДС, имеющими преимущественно хроническое течение. Определена значимая роль психотравмирующих факторов в развитии РТДС, чаще всего предшествующих развитию гранулемы. Подтверж-

дена роль тревоги в структуре РТДС, а также значимость диагностики аффективности для выбора терапевтической тактики. Установлена положительная динамика в плане снижения частоты рецидивов гранулемы при успешной психофармакотерапии РТДС. Результаты исследования способствуют внедрению аффективно-стрессовой модели, основанной на анализе провоцирующих и предрасполагающих факторов при диагностике РТДС в оториноларингологической практике.

Ключевые слова: депрессия, тревога, гранулема гортани, воспаление, психотравмирующие факторы, аффективно-стрессовая модель.

PSYCHOTRAUMATIC FACTORS AND MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH THROAT GRANULOMAS

A.E. Zeltyn, S.G. Romanenko, O.B. Kovalevskaya, O.F. Seravina, D.Yu. Veltischev

This article presents the results of psychopathological and clinical-psychological analysis of anxiety /depression spectrum disorders (ADSD) in patients with throat granulomas. This inflammatory lesion is not common but persistent disorder that often recurs and has negative consequences for the patient. In all cases, the throat granuloma was closely associated with mostly chronic ADSD. The researchers emphasize an important role of psychotraumatic factors in ADSD development that frequently precede granulomas. They also confirm the

role of anxiety in the ADSD structure and the importance of affectivity diagnosis for making treatment decisions. The authors report positive effect of successful ADSD pharmacotherapy for granuloma recurrence: it drops. Results of this investigation promote the affective-stress model based on provoking and predisposing factors in ADSD diagnosis in otorhinolaryngology practice.

Key words: depression, anxiety, throat granuloma, inflammation, psychotraumatic factors, affective-stress model.

Зелтынь Артур Евгеньевич – научный сотрудник отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: artzeltyn@mail.ru

Романенко Светлана Георгиевна – руководитель отдела микрохирургии гортани и фониатрии Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И.Свержевского

Ковалевская Оксана Борисовна – научный сотрудник отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Серавина Ольга Феликсовна – научный сотрудник отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Вельтищев Дмитрий Юрьевич – руководитель отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

ДИНАМИКА АМБУЛАТОРНЫХ КОНТИНГЕНТОВ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Н.Г. Шашкова, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, Я.А. Сторожакова

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

Масштабные реформы, проводимые в последнее время в области здравоохранения, напрямую коснулись и психиатрической службы. Основным направлением реформирования стало смещение акцентов оказания психиатрической помощи в сторону усиления ее внебольничного звена [3–7, 11, 12]. Сокращаются коечный фонд и сроки пребывания в стационаре, совершенствуются стационарозамещающие формы амбулаторной психиатрической помощи, что позволяет купировать обострения психических расстройств в щадящих условиях, без госпитализации больных, в привычной микросоциальной среде и с меньшими затратами, что соответствует мировым тенденциям развития психиатрических служб [4, 5, 11]. Кроме того, в рамках перехода к полипрофессиональной бригадной форме ведения больных успешно внедряется психосоциальное реабилитационное направление, базирующееся на современных научных разработках. В частности, большое внимание уделяется проблеме нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией [7, 9]. С учетом этого основным звеном для проведения лечебно-реабилитационной работы становится психоневрологический диспансер (ПНД), на базе которого разворачиваются как стационарозамещающие структуры в форме дневного стационара и отделения интенсивного оказания помощи, так и отделения реабилитации. При этом ПНД, работающие в структуре подразделения психиатрической больницы по участковому принципу в условиях максимальной приближенности к месту проживания пациентов, обязаны выполнять и свою основную функцию – первичного звена в оказании психиатрической помощи, осуществляющего выявление, диагностику, терапию, динамическое наблюдение и консультативную помощь различным контингентам психически больных [15].

К сожалению, процесс реформирования системы психиатрической помощи сопровождается и некоторыми негативными тенденциями [3, 4, 13]. За период 2005–2014 годов в результате объединения и централизации существенно уменьшилось число психиатрических учреждений, как амбулаторных, так и стационарных [8]. Наблюдаются дефицит числа врачей-психиатров и психотерапевтов, высокий коэффициент совместительства.

Показатели психического здоровья населения России в течение последнего десятилетия (2005–2014) при некоторой тенденции к улучшению в целом остаются неблагоприятными. Хотя снизились число зарегистрированных на конец года психически больных (в расчете на 100 тыс. нас. на 5,6%) и показатель выявляемости психических расстройств (на 25,9%), сохраняется рост числа лиц с инвалидностью в связи с психическими расстройствами: за 10 лет их количество увеличилось на 5,2%, но при этом показатели первичной инвалидизации медленно, но неуклонно сокращаются. По-видимому, имеет место тенденция накопления психически больных-хроников с инвалидностью в общей популяции при том, что в целом обращаемость, и особенно первичная, стали меньше. Наблюдаемое увеличение на 26,2% числа врачебных посещений произошло за счет профилактических осмотров, при этом частота выявления психических расстройств снизилась. Увеличение числа врачебных посещений на фоне сокращения показателей кадровой обеспеченности свидетельствует о значительном сокращении времени на обслуживание одного пациента, снижении терапевтической активности участковых врачей-психиатров.

За последние годы в России отмечается стойкая тенденция неуклонного снижения числа психи-

чески больных, находящихся на диспансерном наблюдении [3]. Их доля на 2015 год составляла 42,2% за счет роста контингента больных психическими расстройствами, получающих консультативную помощь (57,8%). Эти цифры касаются, в первую очередь, лиц, страдающих шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра как наиболее многочисленного контингента больных группы диспансерного наблюдения. По мнению большинства исследователей, число лиц с данной патологией относительно стабильно в популяции и определяется, в основном, выявляемостью заболевания, которая в настоящее время в России в 2 раза меньше результатов, полученных в международных эпидемиологических исследованиях [8]. Продолжение сокращения числа больных шизофренией в группе диспансерного наблюдения может свидетельствовать скорее о том, что какая-то часть их уходит из поля зрения участкового психиатра, не попадает в ПНД. Как следствие, эти больные длительное время не получают адекватной помощи, обращаясь в диспансер уже на отдаленных этапах заболевания с утяжелением и хронификацией психопатологической симптоматики и выраженными социальными потерями [8]. Исследования последних лет показывают, что формирование дефицитарных расстройств, и в первую очередь – явлений когнитивного дефицита, происходит наиболее интенсивно во время первых психотических эпизодов и в первые следующие за ними годы [1, 7]. Поэтому отсутствие наблюдения специалистов и комплексной помощи на ранних этапах заболевания может напрямую способствовать развитию более грубых дефицитарных расстройств, нарушению социальной адаптации, росту числа лиц с инвалидностью по психическому заболеванию.

Целью настоящего исследования являлось выявление основных проблем, определяющих состояние и качество наблюдения в ПНД контингента больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Материал и методы

Работа проводилась на базе филиала №1 ГЗУ ПБ №3 им. В.А.Гиляровского г.Москвы (в настоящее

время – филиал ГЗУ ПБ №4 им. П.Б.Ганнушкина ПНД №8). Методом сплошного невыборочного обследования была проанализирована динамика контингентов больных с диагнозом шизофрения и расстройствами шизофренического спектра за 2012–2015 годы. С учетом того, что начало заболевания, период первого психотического эпизода и выхода из него, качество лечебно-реабилитационной помощи в этот период являются определяющими для прогноза, особое внимание уделялось больным, впервые взятым под наблюдение ПНД. Дополнительно были изучены больные, снятые с диспансерного наблюдения или не взятые на него после выписки из психиатрического стационара в 2015 году. Также были детально обследованы все больные с этими диагнозами, наблюдавшиеся на одном из участков ПНД в 2012–2015 годы. Кроме того, были изучены все больные ПНД исследуемых нозологических групп, впервые признанные инвалидами за этот период времени. Было проведено сравнение двух групп больных, впервые признанных инвалидами в течение 3-х лет с момента обращения в ПНД – взятых на диспансерное наблюдение в течение года с момента обращения в ПНД и не взятых на него.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета компьютерных программ Statistica 7.

Результаты

Анализ динамики контингентов больных в группах диспансерного наблюдения за четыре последних года показал продолжающееся общее снижение количества больных в группах как диспансерного наблюдения в целом, так и в группах больных с диагнозами шизофрения и расстройствами шизофренического спектра (табл. 1, 2), что соответствует общей тенденции, отмеченной другими авторами [3, 8]. Особенно показательным оказалось снижение количества больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, взятых под диспансерное наблюдение в течение года.

Выраженной тенденции в изменении числа больных, не состоявших под диспансерным наблю-

Таблица 1

Динамика контингентов больных, находившихся под диспансерным наблюдением ПНД в 2012–2015 годах (всего с психическими расстройствами)

Годы	Взято под наблюдение в отчетном году	Из них с впервые в жизни установленным диагнозом	Снято с наблюдения в отчетном году		Состоит под наблюдением пациентов на конец отчетного года	В том числе ранее получавших помощь в ПНД вне диспансерного наблюдения
			Всего	Из них в связи с выздоровлением		
2012	165	103	175	18	3261	46
2013	195	131	163	10	3364	143
2014	87	41	184	12	2944	67
2015	42	16	161	6	2801	23

дением (2012–2015), выявить не удалось (табл. 3). О некоторых сторонах их наблюдения в течение 2015 года можно косвенно судить по данным табл. 4: 12 больных (5,0%), впервые поступивших в ПБ, не посетили ПНД после выписки из стационара; 65 пациентов (27,2%) после снятия с диспансерного наблюдения сразу же прекратили обращаться в диспансер; 57 больных (23,8%) посетили ПНД не более одного-двух раз в течение года и только 97 человек (40,6%) посещали ПНД чаще 2 раз в год. Отсутствовали сведения о 8 пациентах (3,4%).

Наиболее многочисленными в группе больных, не состоящих на диспансерном наблюдении (табл. 4), оказались больные параноидной шизофренией (74 больных; 32%). Второй по численности была группа с шизотипическим расстройством (71 больной; 30,7%), третьей – группа пациентов с острыми и транзиторными психотическими расстройствами с симптомами шизофрении (30 больных; 13%). Контингент больных параноидной шизофренией, как и других ее форм, оказался неоднородным: наряду с преобладающими больными с большим стажем заболевания на этапе стабилизации состояния присутствовали и недавно заболевшие пациенты преимущественно молодого возраста. Группа пациентов с острыми и транзиторными психотическими расстройствами с симптомами шизофрении, как и группа с аффективно-бредовым расстройством с неконгруэнтным аффекту бредом, в подавляющем большинстве случаев представляла собой первый психотический

эпизод в манифестном течении шизофренического процесса, где диагноз шизофрении обычно сразу не ставился, в том числе и в реабилитационных целях. Именно они, а также больные из группы пациентов с диагнозом «шизофрения, период наблюдения менее года» представляли особый интерес в плане дальнейшей динамики состояния как наиболее нуждающиеся в проведении лечебно-реабилитационных мероприятий. Тем не менее, среди них процент пациентов, не явившихся в диспансер после выписки из психиатрического стационара, а также не посещавших ПНД или посетивших его не более 1–2 раза в течение года и отказавшихся от наблюдения и лечения, оказался весьма высок. Обращает на себя внимание и высокий процент молодых больных в возрасте до 30 лет в этой группе, которые, по сути, выпали из поля зрения участковых психиатров.

Для выяснения причин продолжающегося последовательного уменьшения количества больных в диспансерной группе изучено движение контингентов больных с диагнозами шизофрения и расстройства шизофренического спектра, находящихся под диспансерным наблюдением на одном из участков ПНД в 2012–2015 годы (табл. 5).

Из 8 больных, первично взятых на диспансерное наблюдение, трое имели диагноз шизотипического расстройства, при этом один имел вторую группу инвалидности по психическому заболеванию и находился на активном диспансерном наблюдении после совершения правонарушения, двое других длительно

Таблица 2

Динамика контингентов больных, находившихся под диспансерным наблюдением ПНД с диагнозами шизофрения и расстройства шизофренического спектра в 2012–2015 годы

Годы	Взято под наблюдение в отчетном году	Из них с впервые в жизни установленным диагнозом	Снято с наблюдения в отчетном году		Состоит под наблюдением пациентов на конец отчетного года	В том числе ранее получавших помощь в ПНД вне диспансерного наблюдения
			Всего	Из них в связи с выздоровлением		
2012	51	33	82	8	1832	15
2013	88	47	87	5	1895	74
2014	53	24	93	4	1871	33
2015	25	10	96	4	1803	13

Таблица 3

Динамика контингентов больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, не состоявших под диспансерным наблюдением (2012–2015)

Годы	Обратились впервые в течение года	Из них с впервые в жизни установленным диагнозом	Перестали обращаться за помощью	Из них в связи с выздоровлением или стойким улучшением	Пациенты, которым продолжает оказываться помощь	В том числе переведено в течение года из группы пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением
2012	43	31	87	78	397	38
2013	39	29	182	160	214	18
2014	55	38	49	39	236	34
2015	41	31	41	38	245	9

Таблица 4

Частота посещения ПНД больными с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, не состоящими под диспансерным наблюдением (2015 г.)

Диагноз (шифр по МКБ-10)	Количество больных (абс./%)								
	Всего					Из них в возрасте до 30 лет			
	Не посетили ПНД после выписки из ПБ (первичные)	Не обращались в ПНД в течение года	Обращались 1-2 раза в течение года	Обращались более 2-х раз в течение года	Всего	Не пришли после выписки из ПБ первичные	Не обращались в ПНД	Обращались 1-2 раза в течение года	Обращались более 2-х раз в течение года
Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения (F20.01, F20.02)	1 8,3	10 15,3	18 31,6	23 23,7	52 22,5	1 11,1	4 13,8	7 22,6	6 18,8
Шизофрения параноидная, непрерывный тип течения (F20.00)	1 8,3	2 3,1	8 14,0	11 11,3	22 9,5	1 11,1	1 3,4	2 6,5	3 9,4
Шизофрения других типов (F20.2, F20.3, 20.6, F20.8, F20.9)	-	3 4,6	7 12,3	10 10,3	20 8,7	-	1 3,4	3 9,7	4 12,5
Остаточная шизофрения (F20.5)	-	3 4,6	1 1,8	1 1,0	5 2,2	-	-	-	-
Шизофрения с периодом наблюдения менее года (F20.x9)	2 16,7	1 1,5	2 3,5	2 2,1	7 3,0	2 22,2	1 3,4	2 6,5	2 6,3
Шизотипическое расстройство (F21)	3 25	19 29,5	21 36,8	28 28,9	71 30,7	2 22,2	10 34,5	10 32,3	10 31,3
Шизоаффективное расстройство (F25)	1 8,3	13 20,0	8 14,0	6 6,2	28 12,1	-	2 6,9	3 9,7	2 6,3
Аффективно-бредовое расстройство с неконгруэнтным аффекту бредом (F33.34)	1 8,3	2 3,1	2 3,5	1 1,0	6 2,6	1 11,1	1 3,4	1 3,2	1 3,1
Острые и транзиторные психотические расстройства с симптомами шизофрении (F23.1, F23.2)	3 25,0	8 12,3	8 14,0	11 11,3	30 13,0	2 22,2	9 31,0	3 9,7	7 21,9
Паранойя (F22.8)	-	4 6,1	3 5,3	4 4,1	11 4,8	-	-	-	-
Всего	12 100	65 100	57 100	97 100	231 100	9 100	29 100	31 100	35 100

Таблица 5

Динамика диспансерного наблюдения больных с диагнозом шизофрения и расстройства шизофренического спектра (2012–2015)

Годы	Амбулаторные карты сданы в архив с диспансерного наблюдения					Взято на диспансерное наблюдение первично	Взято на диспансерное наблюдение повторно после предыдущей передачи карты в архив	Переведено на диспансерное наблюдение из числа лиц, ранее получавших помощь в ПНД вне данной группы
	Смена адреса	Нет сведений	Смерть	Переведено в ПНИ	Всего			
2012	4	-	8	1	13	4	-	-
2013	5	-	9	2	16	4	1	3
2014	1		4	2	7	-	-	7
2015	2	1	6	2	11	-	1	8
Всего	12	1	27	7	47	8	2	11

не работали и нуждались в направлении на МСЭК; трое больных трудоспособного возраста с диагнозом параноидной шизофрении были социально дезадаптированы, продолжительное время не работали и не учились; одна пациентка до обращения в диспансер находилась в периоде неустойчивой трудовой адаптации, еще один больной с диагнозом острого психического расстройства с симптомами шизофрении также не работал. Бесспорным аргументом в пользу необходимости взятия этих больных на диспансерное наблюдение являлось то, что практически все они нуждались не только в качественной продолжительной медикаментозной терапии, но и активных психосоциальных реабилитационных мероприятиях, в том числе – оформлении группы инвалидности. С 2014 года уже не отмечалось случаев, когда больные сразу после выписки из стационара были взяты на диспансерное наблюдение, зато возросло число случаев быстрого перевода в нее пациентов, ранее наблюдавшихся вне группы диспансерного наблюдения.

Среди больных с диагнозом шизотипического расстройства, снятых с диспансерного наблюдения, но продолжающих наблюдаться в ПНД, 9 человек работали; из них только 4 после снятия с диспансерного наблюдения эпизодически продолжали посещать ПНД и получать терапию. Остальные 9 пациентов имели 2 группу инвалидности, но большинство из них на момент перевода не принимали препаратов, отмечали улучшение состояния и перестали посещать ПНД сразу после оформления группы инвалидности; после снятия с диспансерного наблюдения эпизодически обращались только 2 пациента. Один больной молодого возраста категорически отказался от лечения и оформления группы инвалидности. Из 4 больных параноидной шизофренией 3 человека пенсионного возраста с длительным стажем заболевания и стабильным дефектом имели инвалидность второй группы и не получали антипсихотической терапии. Одна больная с диагнозом недифференцированной шизофрении и один больной с шизоаффективным расстройством находились в состоянии стойкой ремиссии, продолжали рабо-

тать по специальности без снижения квалификации, фактически не посещали диспансер и не получали терапии. Таким образом, подавляющее большинство снятых с диспансерного наблюдения больных к этому моменту не посещали ПНД.

2013 год был отмечен массовой ревизией амбулаторных карт в соответствии с требованиями Приказа № 566н. В архив были отправлены карты 39 больных, большая часть которых в течение нескольких лет не обращалась в диспансер. Из них 4 сменили место регистрации; один умер; 11 больных имели диагноз шизотипического расстройства (3 чел. из них работали); 1 – простой шизофрении, 9 – параноидной шизофрении (все больные пенсионного возраста, 5 чел. – инвалиды 2 группы), 10 человек страдали шизофренией других форм (из них 5 чел. работали, 3 чел. в дальнейшем обращались в ПНД для получения справок на работу), 1 человек – шизоаффективным расстройством, 2 человека – острым психотическим расстройством с симптомами шизофрении. Все эти больные после снятия с диспансерного наблюдения не посещали ПНД (21 чел. из них были пенсионного возраста). Таким образом, с наблюдения снимались преимущественно больные на отдаленных этапах заболевания с наличием признаков стабилизации состояния, не нуждающиеся в постоянной антипсихотической терапии, не желающие посещать диспансер или имеющие трудности с его посещением.

Из 11 больных, первично наблюдавшихся амбулаторно (вне группы диспансерного наблюдения) в течение 2012–2015 годов, 3 пациента с диагнозом параноидной шизофрении имели временную регистрацию и вскоре прекратили посещать ПНД. Из 4 больных с диагнозом недифференцированной шизофрении двое не пришли в диспансер после выписки из психиатрического стационара, а 1 больная была переведена на диспансерное наблюдение, также как один из 2 больных с шизотипическим расстройством (второй эпизодически обращался за помощью), 1 больная была переведена в психоневрологический интернат, 1 больной с шизоаффективным расстройством работал и после выписки из ПБ категорически отказался наблюдаться в ПНД. Таким образом,

Таблица 6

Динамика показателей первичной инвалидности больных с диагнозами шизофрения и расстройства шизофренического спектра в ПНД за 2012–2015 годы

Годы	Диспансерное наблюдение		Амбулаторная помощь вне группы диспансерного наблюдения		Всего	
	Количество больных	% от общего числа больных диспансерной группы	Количество больных	% от общего числа больных данной группы	Количество больных	%
2012	57	3,1	6	0,2	63	1,3
2013	71	3,7	3	0,1	74	1,5
2014	45	2,4	1	0,04	46	1,0
2015	28	1,2	1	0,04	29	0,6
Всего	201	-	11	-	212	-

причины, определившие тактику врача при установлении группы наблюдения больным, были различными и были обусловлены не только их клиническим состоянием.

Первичная инвалидизация психически больных является одним из важнейших показателей эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. В этой связи была изучена динамика ее показателей в группе больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Как свидетельствуют данные по диспансеру (табл. 6), за исследуемый период показатели первичной инвалидности больных с диагнозами шизофрения и расстройствами шизофренического спектра демонстрируют тенденцию к снижению, что соответствует показателям по России в целом. В значительной степени это можно связать с развертыванием активной социально-реабилитационной работы в стационарах и амбулаторных подразделениях, но с другой стороны, это отражает и общее уменьшение количества впервые обратившихся пациентов с наличием признаков снижения трудоспособности и социальной дезадаптацией.

Для выяснения влияния диспансерного наблюдения на уровень первичной инвалидизации были сформированы две группы пациентов больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра из числа признанных инвалидами в течение первых 3 лет с начала наблюдения в ПНД: 1) взятых на диспансерное наблюдение не позднее года с момента обращения в диспансер (как правило, после выписки из стационара); 2) взятых на диспансерное наблюдение после достаточно продолжительного периода (не менее года) лечения в ПНД, нередко после повторной госпитализации (табл. 7).

Как видно из таблицы, отмечаются существенные различия между этими двумя группами больных. Больные, не взятые в течение года на диспансерное наблюдение, достоверно чаще не являлись в ПНД

после выписки из стационара, повторно госпитализировались, в том числе – в недобровольном порядке, отказывались от посещения ПНД и медикаментозной терапии, нарушали схему медикаментозного лечения, что способствовало неблагоприятной динамике расстройств и нарастанию социальной дезадаптации. При анализе клинических характеристик больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, первично признанных инвалидами, отмечено значительное количество лиц (73%) с наличием длительного (не менее 2–3 лет) периода нелеченного заболевания (период с момента появления первых признаков расстройства до момента обращения к специалисту). Значительной оказалась и группа с манифестными психотическими формами процесса и нарушением комплаентности (45%), когда после выписки из стационара после перенесенного острого психоза больные отмечали улучшение состояния с исчезновением основной массы продуктивных расстройств, при этом они не обращались в ПНД или переставали его посещать, нарушали режим терапии, прекращали ее. В то же время остаточная симптоматика в виде рудиментов продуктивных симптомов, аффективных и дефицитарных расстройств сохранялась, хронифицировалась, препятствуя компенсации состояния и социальной реабилитации. Это относилось, в первую очередь, к больным вне группы диспансерного наблюдения, но имело место и в последней, когда часть больных активно уклонялись от контактов с ПНД.

Обсуждение

Диспансерное наблюдение дает работникам психиатрической службы правовые возможности контактировать с больными и контролировать их состояние и лечение, является важной составляющей успешности лечебно-реабилитационных мероприятий, особенно при отсутствии комплаенса с больным и его родственниками и критики к состоянию у боль-

Таблица 7

Характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, впервые признанных инвалидами в течение первых трех лет после обращения в ПНД, в зависимости от особенностей наблюдения в ПНД

Характеристики	Количество больных, взятых на диспансерное наблюдение в течение первого года, N=32 (Абс./%)	Количество больных, взятых на диспансерное наблюдение после 1 года лечения в ПНД N=21 (Абс./%)	Общее количество больных N=53 (Абс./%)
Длительный период нелеченного заболевания	19/59,37	9/42,86	28/52,83
Повторные госпитализации	8/25,0	17/80,95*	25/41,17
Нерегулярное посещение ПНД	9/28,1	16/76,19*	25/41,17
Прекращение приема препаратов	9/28,1	14/66,67 *	23/43,40
Нерегулярный прием лекарств	11/34,37	18/85,71**	29/54,72
Отказ от посещения ПНД	4/12,5	10/47,62*	14/26,41
Неявка в ПНД после выписки из стационара	-	11/52,38**	11/20,75
Повторные недобровольные госпитализации	4/12,5	10/47,62*	14/26,41

Примечания: * – $p \leq 0,01$; ** – $p \leq 0,001$.

ного. Данные проведенного исследования показали актуальность проблемы сокращения группы диспансерного наблюдения ПНД, что обусловлено тем, что часть наиболее нуждающихся в помощи больных выпадает из поля зрения амбулаторной психиатрической службы, когда диспансерное наблюдение или не назначается при первичном обращении в ПНД, или больные снимаются с него после отказа посещать ПНД. Как показали результаты исследования, в 2015 году первичные пациенты, выписанные из ПБ, не обратившиеся после этого в диспансер и не взятые на диспансерное наблюдение, составляли около 6% больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра; среди них 3,9% – молодые пациенты в возрасте до 30 лет; 91% больных перенесли острые манифестные психозы, после которых, согласно клиническим рекомендациям, необходим период наблюдения с поддерживающей психофармакотерапией в сочетании с комплексной психореабилитационной работой. Не посещали диспансер в течение года из числа снятых с диспансерного наблюдения 12% больных в возрасте до 30 лет. Посетили диспансер 1–2 раза в год, то есть практически не лечились или отказались от наблюдения в ПНД – 17,2% больных, из них подавляющее большинство – молодые люди в возрасте до 30 лет (13,4%). Фактически продолжали регулярно обращаться (более двух раз в год) всего 42% из всей группы вне диспансерного наблюдения.

Это достаточно тревожные цифры, показывающие, что значение регулярного наблюдения специалистов в настоящее время недооценивается как населением, так и врачами-психиатрами. Одна из причин

этого – опасения стигматизации психиатрическим диагнозом и ограничения прав пациента. С другой стороны, этому способствуют также недостаточная информированность больных и их родственников о течении, прогнозе и проявлениях психического заболевания в сочетании с неполной критикой пациентов к своему состоянию или отсутствием ее. Этими же причинами объясняются наблюдающиеся в настоящее время поздние обращения больных в психиатрическую службу – спустя годы после начала заболевания с наличием выраженных психических нарушений и социально-трудовой дезадаптации [8].

Таким образом, настоящее исследование показало, что среди контингента больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра имеется группа пациентов, которая нуждается в особом внимании. Это больные, выписанные из психиатрического стационара после первых психотических эпизодов и не взятые на диспансерное наблюдение. Они нуждаются в регулярном наблюдении, получении своевременной адекватной комплексной медикаментозной и психосоциальной помощи. Дифференцированный подход к ранней выписке некомплаентных больных с несформировавшейся ремиссией и направлению их в полустационарные подразделения, а также дальнейшее развитие и совершенствование психосоциальной работы, в частности, психообразовательных групп для занятий с больными и их родственниками еще в условиях психиатрического стационара могут способствовать улучшению комплаенса, формированию ответственного отношения больных к лечебно-реабилитационному процессу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бригадное полипрофессиональное оказание психиатрической помощи / Под ред. И.Я.Гуровича М.: Медпрактика. М., 2011. 520 с.
2. Винидиктова Г.И., Висневская Л.Я. Дифференциация контингентов больных и замещающая госпитализацию больных функция дневного стационара // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 2. С. 29–32.
3. Гурович И.Я. Направления совершенствования психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 1. С. 5–9.
4. Гурович И.Я., Краснов В.Н., Шмуклер А.Б. Современное состояние психиатрической помощи: неотложные и долговременные задачи // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. С. 5–9.
5. Гурович И.Я., Ньюфельд О.Г. (ред.) Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи. М.: Медпрактика-М., 2007. 356 с.
6. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., Фурсов Б.Б. Международный опыт реформы психиатрической помощи и дальнейшее развитие психиатрической службы в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 1. С. 5–19.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М. Медпрактика. М., 2004. 402 с.
8. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и исследовательская группа Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 3. С. 5–9.
9. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчикова М.В., Фурсов Б.Б., Зайцева Ю.С., Голланд Э.В. Помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях медико-реабилитационного отделения: нейропсихологические, мотивационные, социально-когнитивные аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 3. С. 5–13.
10. Приказ от 17 мая 2012 года №566н. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 58 с.
11. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова, А.Б. Шмуклера. М.: Медпрактика-М., 2007. 260 с.
12. Резолюция XVI Съезда психиатров России совместно с научно-практической конференцией «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». 23–26 сентября 2015 г. г. Казань // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 1. С. 5–13.
13. Шендеров К.В., Винидиктова Г.И., Костюк Г.П., Михалев М.А., Белицын Д.Н., Висневская Л.Я., Воробьев А.М., Лапшин А.О., Петрухина Н.С., Сегренева-Воробьева Н.М., Шашкова Н.Г. Сравнительный анализ контингента и используемых лечебно-реабилитационных подходов в полустационарных подразделениях психоневрологического диспансера (по материалам однодневной переписи) // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. № 1. С. 5–13.
14. Шендеров К.В., Шашкова Н.Г., Лапшин А.О. Отделение интенсивного оказания психиатрической помощи: особенности контингента и оценка эффективности комплексного лечения // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. С. 33–39.
15. Шмуклер А.Б. Внебольничная психиатрическая помощь в психоневрологическом диспансере. Практическое руководство. М.: Медпрактика-М., 2016, 143 с.

ДИНАМИКА АМБУЛАТОРНЫХ КОНТИНГЕНТОВ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Н.Г. Шашкова, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, Я.А. Сторожакова

Методом сплошного невыборочного исследования изучена динамика контингентов больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, наблюдающихся в одном из ПНД г. Москвы. Установлено общее снижение числа больных, в первую очередь за счет уменьшения их в группе диспансерного наблюдения, в том числе и впервые взятых на него.

Показано, что диспансерное наблюдение необходимо части больных с продуктивной симптоматикой, с нарушениями критики и комплаенса, что относится, прежде всего, к больным с первыми манифестными психотическими эпизодами. Установлено, что среди пациентов,

признанных инвалидами в течение трех лет с момента обращения в психиатрическую службу, в группе не взятых на диспансерное наблюдение достоверно чаще имели место отказ от посещения ПНД, терапии или нарушения ее схемы, повторные госпитализации. Показано, что диспансерное наблюдение играет существенную роль в обеспечении условий адекватной психосоциальной терапии больным на начальных этапах заболевания после первого психотического эпизода.

Ключевые слова: шизофрения и расстройства шизофренического спектра, амбулаторные больные, динамика контингентов, диспансерное наблюдение, лечебно-реабилитационная помощь.

ALTERATIONS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS OUTPATIENT POPULATIONS AND CURRENT SITUATION WITH DISPENSARY OBSERVATION

N.G. Shashkova, E.M. Kiryanova, L.I. Salnikova, Ya.A. Storozhakova

The authors have studied the alterations with schizophrenia / schizophrenia spectrum disorders population in one of psychoneurological dispensaries in the city of Moscow. The authors report decrease of the total number of such patients, primarily due to decrease of the number of patients in dispensary observation group including new cases.

The article emphasizes the role of dispensary follow-up and guidance for some patients with positive psychotic symptoms, lack of insight and compliance problems, especially for those with first psychotic episode. Among the patients recognized as disabled due to mental disease

within the first three years of seeking psychiatric care, those not on dispensary observation show significantly higher rates of refusals to visit psychoneurological dispensary, withdrawal from pharmacotherapy or irregular taking medication, and repeated hospitalizations. Dispensary observation happens to be important for adequate psychosocial treatment, especially at initial stages of the disease following the first psychotic episode.

Key words: schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, outpatients, population changes, dispensary observation, treatment and rehabilitation of patients with first psychotic episode

Шашкова Нина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: ngshashkova@gmail.com

Кирьянова Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Сальникова Людмила Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: lsalnikova@gmail.com

Сторожакова Янина Абрамовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ КСЕПЛИОН БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

М.С. Зайцева¹, А.Ю. Кузьменко¹, Г.П. Костюк¹, М.В. Курмышев¹,
А.Н. Ханнанова², Е.М. Холодова², Э.О. Гукасян²

*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*

С момента появления первых антипсихотических средств прошло более 50 лет, но проблема эффективной терапии шизофрении до сих пор является одной из наиболее актуальных в современной психиатрии. Целью терапии шизофрении является минимизация выраженности симптоматики, снижение рисков обострения и возврат пациента к исходному уровню функционирования. В то же время, в литературе указывается, что большинство пациентов не достигает полного выздоровления из-за сохраняющихся психотических симптомов, когнитивного дефицита и снижения уровня социализации [17]. Было показано, что повторные обострения ведут к формированию терапевтической резистентности и ухудшению прогноза заболевания [9, 27]. Наиболее частой причиной обострений является частичный или полный отказ от поддерживающего лечения. Именно поэтому после первого психотического эпизода особенно важно обеспечить достижение полной ремиссии и приверженности пациентов к лечению [7–9]. Антипсихотики пролонгированного действия являются «золотым стандартом», включенным в клинические рекомендации РФ, Великобритании и США при лечении шизофрении у некомплаентных пациентов с непрерывной формой течения шизофрении и длительным стажем заболевания. Однако многие авторы пишут о том, что применение пролонгов также имеет большое значение при терапии пациентов с недавно диагностированной шизофренией, когда максимум усилий должно быть приложено к предотвращению прогрессирования заболевания [8, 9, 23]. Применение антипсихотиков пролонгированного действия у пациентов с впервые выявленной шизофренией помогает улучшить приверженность к лечению, снизить риск обострений и улучшить долгосрочный прогноз.

Именно поэтому А.Малла и соавт. [18] в руководстве для практикующих врачей предлагают использовать антипсихотики пролонгированного действия в качестве терапии первой линии лечения недавно диагностированной шизофрении. В руководстве Всемирной федерации общества биологической психиатрии даны рекомендации по применению пролонгов при лечении первого психотического эпизода [14]. Однако на сегодняшний день практикующими психиатрами в терапии первого эпизода шизофрении антипсихотики пролонгированного действия применяются сравнительно редко.

Целью исследования был анализ эффективности и безопасности длительной терапии палиперидоном с режимом дозирования 1 раз в месяц в повседневной психиатрической практике.

Материалы и методы

На первом этапе исследования были проанализированы случаи назначения препарата Ксеплион в психоневрологических диспансерах (ПНД) №8 и №15 г.Москвы за двухлетний период. Из 48 пациентов, получивших иницирующие инъекции для терапии шизофрении, у 31 (64,6%) заболевание было диагностировано менее 5 лет назад. Подобные результаты достаточно легко объяснить тем, что для терапии первого эпизода чаще выбирают именно атипичный антипсихотик, выбор которого ограничен рисперидоном и палиперидоном, так как на сегодняшний день они являются единственными атипичными антипсихотиками пролонгированного действия, доступными на территории РФ. Палиперидон, как вещество, обладающее меньшей седацией, чаще назначается пациентам с менее выраженной дефицитарной симптоматикой и меньшим стажем заболевания.

На втором этапе исследования в группу наблюдения были включены пациенты с диагнозом «Шизофрения», установленным в соответствии с критериями МКБ-10, с давностью заболевания не более 5 лет. Каждые 3 месяца в течение года проводились оценка выраженности психотической симптоматики по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) и качества жизни и социального функционирования по шкале личностного и социального функционирования (PSP).

При необходимости допускался прием сопутствующей терапии (корректоры, антидепрессанты, нормотимики и др.). При госпитализации пациентов в стационар пациент мог продолжить участие в исследовании, если базисная терапия после выписки не менялась. Критерием исключения был отказ пациентов от участия в исследовании.

В наблюдательный период были включены 36 пациентов. 8 из них выбыли из исследования в течение года: 4 потребовалась замена препарата из-за развития побочных эффектов метаболического характера, 2 из-за обострения состояния, 1 сменил место жительства и один отказался от терапии. Данные выбывших пациентов не включались в итоговый анализ. Завершили годовой период наблюдения 28 пациентов. Клинико-демографические характеристики пациентов, вошедших в итоговый анализ, приведены в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

Большей части пациентов (20 больных; 71,4%) инициирующие инъекции были проведены в стационаре перед выпиской. Причины перевода на Ксеплион отображены в табл. 2. Наиболее распространённой причиной назначения Ксеплиона был неудовлетворительный, с точки зрения врача, комплаенс у пациента. На втором месте было удобство терапии, что особенно важно для работающих больных. Эти же причины были ведущими при назначении Ксеплиона в исследовании R.Emsley и соавт. [10]. В то же время, при анализе причин перевода на пролонгированный

антипсихотик при исследовании длительной терапии препаратом Рисполепт Конста в исследовании e-STAR на европейской популяции, основной была названа недостаточная эффективность предыдущей терапии, что может быть объяснено выборкой пациентов с более длительным стажем заболевания [21]. У большей части пациентов терапия начиналась со средних доз (табл. 3). Дозировки хорошо переносились, обладали достаточной эффективностью и у большей части пациентов их коррекции не требовалось. Снижение дозировки происходило, в основном, у пациентов, получавших изначально дозы 150 мг и 100 мг. К концу 12-месячного наблюдения более половины пациентов получало дозу 75 мг.

В процессе длительного лечения Ксеплионом происходила оптимизация сопутствующей терапии (табл. 4) и рост доли пациентов, получающих монотерапию данным препаратом (с 14,3 до 42,%). В начале терапии обращает на себя внимание большой процент пациентов, получавших вместе с Ксеплионом другие атипичные антипсихотики. Скорее всего, это объясняется тем, что в данную группу входит азалептин, который широко применяют в рутинной практике в субтерапевтических дозах в качестве снотворного средства [2]. За счет хорошей переносимости уже через 3 месяца терапии заметно снижение потребности в корректорах и транквилизаторах. В течение года происходила стабилизация аффективной симптоматики и снижение частоты

Таблица 2

Основания для назначения Ксеплиона

Причина	Количество пациентов	
	Абсолютное число	%%
Низкий комплаенс	18	64,3
Удобство терапии	5	17,9
Неудовлетворительный эффект прежнего лечения	2	7,1
Плохая переносимость лечения	2	7,1
Выбор пациента и/или его семьи	1	3,6

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики группы

Показатели	Количество пациентов	
	Абсолютное число	%%
Возраст (лет)	24,8±2,6	
Пол:		
Мужчин	17	60,7
Женщин	11	39,3
Длительность заболевания (лет)	2,8±1,4	
Работа:		
Да	12	42,9
Нет	16	57,1
Семейное положение:		
Одинокий	20	71,4
Женат/замужем	8	28,6

Таблица 3

Дозы Ксеплиона

Показатели	Количество пациентов			
	В начале лечения		В конце лечения	
Доза Ксеплиона в начале лечения	Абс.	%	Абс.	%
150 мг	4	14,3	2	7,1
100 мг	12	42,9	9	32,1
75 мг	12	42,9	16	57,1
50 мг	0	0	1	3,6
Увеличение дозы за период наблюдения	—	—	1	3,6
Снижение дозы за период наблюдения	—	—	9	32,1
Неизменная доза за период наблюдения	—	—	18	64,3

Сопутствующая фармакотерапия

Лекарства	Начало лечения, n(%)	3 мес. n(%)	6 мес. n(%)	9 мес., n(%)	12 мес. n(%)	P
Атипичные антипсихотики	11 (39,3%)	11 (39,3%)	10 (35,7%)	7 (25%)	6 (21,4%)	<0,05
Традиционные антипсихотики	2 (7,1%)	3 (10,7%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	>0,05
Антидепрессанты	12 (42,9%)	11 (39,3%)	9 (32,1%)	6 (21,4%)	5 (17,9%)	<0,05
Нормотимики	10 (35,7%)	11 (39,3%)	10 (35,7%)	9 (32,1%)	10 (35,7%)	>0,05
Транквилизаторы	9(32,1%)	6 (21,4%)	4 (14,3%)	4 (14,3%)	3 (10,7%)	<0,01
Корректоры	13 (46,4%)	6 (21,4%)	5 (17,9%)	4 (14,3%)	4 (14,3%)	
Монотерапия Ксеплионом	4 (14,3%)	6 (21,4%)	8 (28,6)	11 (39,3%)	12 (42,9%)	>0,05
Соматотропные препараты	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	

назначения антидепрессантов с 42,9 до 17,9%. Частота назначения нормотимиков была достаточно высокой и не менялась за период лечения.

Клинический эффект лечения Ксеплионом отражен в динамике баллов шкалы PANSS (рис. 1–4).

В течение 12 месяцев наблюдения происходила постепенная стабилизация состояния, редукция позитивной и негативной симптоматики и постепенное углубление ремиссии. Динамика суммарного балла по шкале PANSS показана на рис. 1.

На рис. 1 показано, что редукция психотической симптоматики у пациентов, получавших Ксеплион, наиболее интенсивно происходит в первые 6 месяцев терапии, а затем выходит на плато. Через 3 месяца терапии происходило статистически значимое снижение суммарного балла оценки PANSS относительно исходного уровня (с $78,3 \pm 18,2$ до $64,9 \pm 11,5$; $p < 0,05$). Через 6 месяцев терапии суммарный бал снизился до $54,8 \pm 13,6$, соответствуя уровню редукции. При последующих оценках выраженность психотической симптоматики по суммарному

баллу PANSS оставалась примерно на одном уровне ($53,6 \pm 12,5$ через 9 мес., $50,9 \pm 11,1$ через 12 мес.).

Приведенные данные соотносятся с данными других мультицентровых исследований, в которых показано выраженное улучшение по шкале PANSS при длительной терапии у пациентов с недавно диагностированной шизофренией [10, 22]. Так, в работе R.Emsley и соавт. [10] было продемонстрировано, что у 79,2% пациентов суммарный балл по шкале PANSS улучшился $\geq 20\%$, а у 47,2% $\geq 50\%$.

Динамика выраженности позитивной, негативной и общей 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 [13, 16]. Выраженность симптоматики, оцененная по отдельным кластерам шкалы PANSS в группах представлена на рис. 2–4.

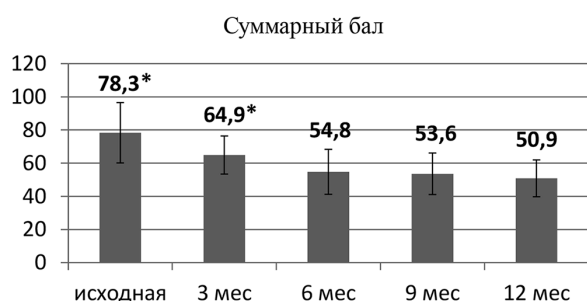


Рис. 1. Динамика редукции суммарного балла по шкале PANSS
Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с оценкой 3 месяца назад.

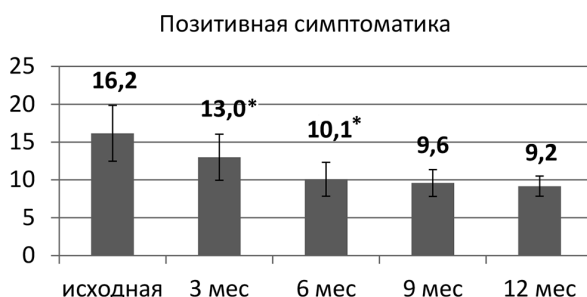


Рис. 2. Динамика редукции позитивной симптоматики по шкале PANSS
Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим показателем.

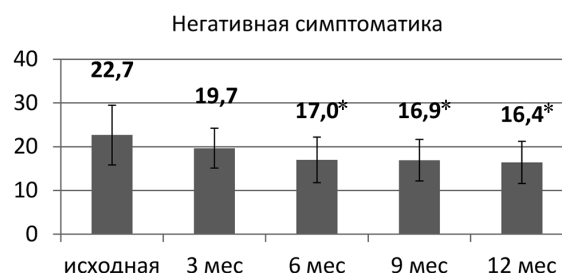


Рис. 3. Динамика редукции негативной симптоматики по шкале PANSS
Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем на исходном уровне оценки.

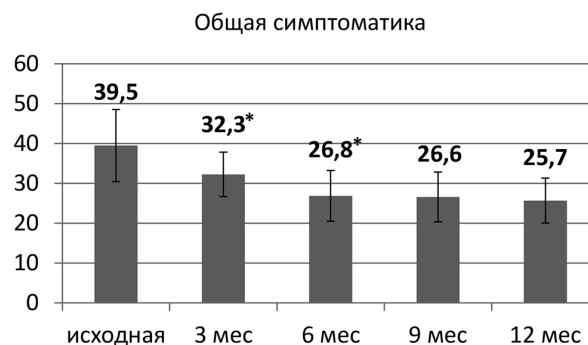


Рис. 4. Динамика редукции общей симптоматики по шкале PANSS
Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим показателем.

Наиболее выраженная редукция позитивной симптоматики происходила в первые 6 месяцев терапии Ксеплионом: с $16,2 \pm 3,7$ до $13,0 \pm 3,0$ ($p < 0,05$) через 3 месяца и с $13,0 \pm 3,0$ до $10,1 \pm 2,2$ ($p < 0,05$) через 6 месяцев, выходя при последующих оценках на плато ($9,6 \pm 1,8$ через 9 мес., $9,2 \pm 1,3$ через 12 мес.).

Редукция негативной симптоматики происходила более плавно ($22,7 \pm 6,8$ на исходном уровне; $19,7 \pm 4,6$ через 3 мес. терапии) и достигала статистической значимости только через 6 месяцев терапии Ксеплионом ($17,0 \pm 5,2$). В дальнейшем выраженность негативной симптоматики выходит на плато ($19,6 \pm 4,8$ через 9 мес.; $16,4 \pm 4,8$ через 12 мес. терапии). Отчасти подобную динамику можно объяснить максимальной редукцией к 6 месяцу терапии позитивной симптоматики и, как следствие, вторичной негативной.

При обсуждении методологии исследований неоднократно обсуждалась целесообразность оценки негативной симптоматики именно после наступления ремиссии [3, 5]. Положительная динамика негативных расстройств соотносится с описанным ранее в работах антинегативным влиянием палиперидона [4, 12]. Улучшение негативных функций характеризовалось, прежде всего, повышением общего уровня активности. Пациенты лучше вовлекались в социальные взаимодействия, становились более общительными и инициативными. Многие отмечали улучшение в ассоциативной сфере: легче концентрировались, реже регистрировались нарушения мышления (ментизм, соскальзывание, разноплановость).

При оценке общей симптоматики по шкале PANSS в первые 3 месяца терапии произошло статистически значимое снижение выраженности баллов с $39,5 \pm 9,1$ до $32,3 \pm 5,6$. На визите через 6 месяцев вновь выявлено статистически значимое улучшение до $26,8 \pm 6,4$ баллов. В дальнейшем также происходила постепенная редукция общих симптомов, но ее динамика не достигала статистической значимости ($26,6 \pm 6,3$ через 9 мес., $25,7 \pm 5,6$ через 12 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», «нарушения внимания». Ранее в исследованиях также было показано улучшение общей симптоматики шкалы PANSS при переводе пациентов на терапию палиперидоном [12, 20].

Параллельно с редукцией выраженности позитивной и негативной симптоматики происходило улучшение личностного и социального функционирования. Динамика баллов шкалы PSP представлена на рис. 5.

Рост баллов по шкале социального функционирования наблюдался с момента начала терапии (с $56,6 \pm 12,3$ на исходном уровне до $60,8 \pm 11,7$ через 3 мес.), но через 3 месяца еще не достигал статистической значимости. Через 6 месяцев происходило

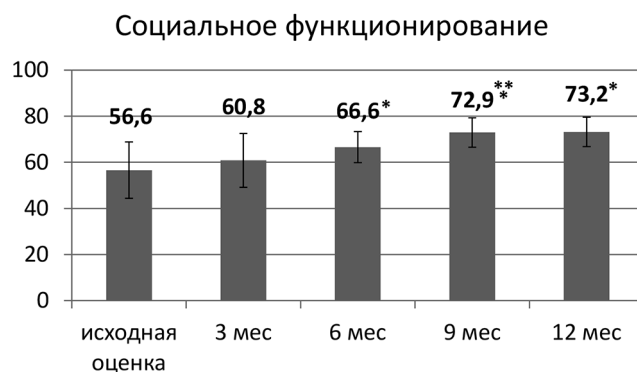


Рис. 5. Динамика баллов по шкале PSP

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем на исходном уровне оценки; ** – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим показателем.

статистически значимое улучшение личностного и социального функционирования по сравнению с исходным уровнем ($66,6 \pm 6,7$ через 6 мес. $72,9 \pm 6,4$ через 9 мес., $73,2 \pm 6,4$ через 12 мес.). Наиболее выраженная динамика наблюдалась между 6 и 9 месяцами терапии ($p < 0,05$).

Полученные данные подтверждаются опубликованными ранее исследованиями, где показано постепенное улучшение социального функционирования при длительном применении Ксеплиона у пациентов с недавно диагностированной шизофренией [10, 24]. Таким образом, улучшение социального функционирования, продемонстрированное в многоцентровых клинических исследованиях, также было подтверждено при назначении Ксеплиона в рамках рутинной практики.

В более ранних работах по длительному применению рисперидона было показано, что улучшение социального функционирования определяется редукцией позитивных и негативных расстройств [19, 26]. В данном исследовании динамика роста баллов по шкале PSP коррелировала со снижением выраженности негативной симптоматики.

Получаемая терапия хорошо переносилась, о чем свидетельствует невысокая частота нежелательных явлений.

Таблица 4

Нежелательные явления на фоне приема Ксеплиона

Нежелательное явление	Количество больных	
	Абс.	%
Гиперпролактинемия	10	35,7
Набор веса	7	0,25
Экстрапирамидные нарушения	2	7,1
Аменорея	3	10,7
Нарушения сна	1	3,6

Наиболее частым побочным эффектом была гиперпролактинемия (10 пациентов, 35,7%), которая в 7 случаях сопровождалась набором веса и в 3 аменореей. Частота гиперпролактинемии была выше, чем в аналогичных зарубежных наблюдательных исследованиях, где данный побочный эффект реги-

стрировался у 5–10% пациентов [10, 24]. Однако подобная частота гиперпролактинемии соотносится с исследованиями, где проводился скрининговый метод анализа уровня пролактина у всех пациентов [1]; 8 из 10 пациентов с гиперпролактинемией были женщинами, что также соответствует данным литературы, где данному побочному эффекту подвержены в основном женщины [6]. Экстрапирамидные нарушения были зарегистрированы у 2 пациентов и купированы в одном случае добавлением в схему корректоров, а в другом – снижением дозировки. Частота нарушения сна соответствует описанной в инструкции к палиперидону и данным, приведенным в других исследованиях [15].

За время наблюдения была зарегистрирована единственная госпитализация, в результате которой пациенту потребовалась смена терапии, и он был выведен из исследования. Подобная статистика доказывает, что применение Ксеплиона снижает риск регоспи-

тализаций. Ранее в литературе также было описано, что применение пролонгированных антипсихотиков снижает риск повторных госпитализаций пациентов с первым эпизодом шизофрении [11, 23].

Выводы

Длительное (12 мес.) лечение препаратом Ксеплион в повседневной практике способствует постепенному клиническому улучшению и функциональному восстановлению пациентов с недавно диагностированной шизофренией. Применение Ксеплиона у данной когорты больных предотвращает повторные госпитализации, минимизирует вероятность формирования резистентности и способствует восстановлению социального функционирования. Хорошая переносимость и высокая эффективность препарата Ксеплион у лиц с недавно диагностированной шизофренией позволяет рекомендовать его к назначению среди пациентов с первым психотическим эпизодом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринная дисфункция и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика, 2007. 312 с.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика, 2003. 263 с.
3. Данилов Д.С. Современные психофармакотерапевтические подходы к коррекции негативных расстройств у больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2014. № 3. С. 69–79.
4. Колоцкая Е.В., Смулевич А.Б. Палиперидона пальмитат (ксеплион) при поддерживающей терапии больных шизофренией: результаты натуралистического исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013. Т. 13, № 11. С. 50–53.
5. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А., Ханнанова А.Н. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. Т. 109. № 11. С. 101–106.
6. Bushe C., Yeomans D., Floyd T., Smith S.M. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // J. Psychopharmacol. 2008. N 2 (Suppl). P. 56–62.
7. Caseiro O., Pérez-Iglesias R., Mata I. et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study // J. Psychiatr. Res. 2012. Vol. 46, N 8. P. 1099–1105.
8. Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Harvey B.H. The nature of relapse in schizophrenia // BMC Psychiatry. 2013. P. 13–50.
9. Emsley R., Chiliza B., Asmal L. et al. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review // Early Interv. Psychiatry. 2013. Vol. 7, N 3. P. 247–254.
10. Emsley R., Hargarter L., Bergmans P. Once-monthly paliperidone palmitate in early stage schizophrenia - a retrospective, non-interventional 1-year study of patients with newly diagnosed schizophrenia // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2017. Vol. 13. P. 2261–2269.
11. Emsley R., Medori R., Koen L. et al. Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis: a preliminary study // J. Clin. Psychopharmacol. 2008. Vol. 28, N 2. P. 210–213.
12. Franza F., Fasano V., De Guglielmo S., Solomita B. Management of primary negative symptoms in schizophrenia: an one-year observational study // Psychiatr. Danub. 2015. Suppl. 1. P. 245–249.
13. 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 Trial // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166. P. 110–114.
14. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // World J Biol Psychiatry. 2013. Vol. 14, N 1. P. 2–44.
15. Janssen Cilag. Paliperidone palmitate summary of product characteristics. Janssen Cilag; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf. Accessed July 12, 2017.
16. 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. 205. P. 137–142.
17. Lieberman J.A., Perkins D., Belger A. et al. The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches // Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 50, N 11. P. 884–897.
18. Malla A., Tibbo P., Chue P. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians // Can. J. Psychiatry. 2013. Vol. 58, N 5. P. 30–35.
19. Moller H.J., Llorca P.M., Sacchetti E., Martin S.D. 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.
20. Nasrallah H.A., Gopal S., Gassmann-Mayer C. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35, N 10. P. 2072–2082.
21. Peuskens J., Olivares J.M., Pecanak J. 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. N 3. P. 501–509.
22. Schreiner A., Adamsoo K., Altamura A.C. et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // Schizophr. Res. 2015. Vol. 169. P. 393–399.
23. Subotnik K.L., Casaus L.R., Ventura J. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia // A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2015. Vol. 72, N 8. P. 822–829.
24. Sun L., Zhou T., Lei T. Efficacy and safety of paliperidone ER in the treatment of adolescent patients with first-episode schizophrenia // Chinese J. New Drugs. 2011. Vol. 9. P. 9.
25. 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. Vol. 9. P. 685–694.
26. Wiersma D., Nienhuis F.J., Slooff C.J. Natural course of schizophrenic disorders: A 15-year followup of a dutch incidence cohort // Schizophr. Bull. 1998. Vol. 24, N 1. P. 75–85.

АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ КСЕПЛИОН БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

**М.С. Зайцева, А.Ю. Кузьменко, Г.П. Костюк, М.В. Курмышев,
А.Н. Ханнанова, Е.М. Холодова, Э.О. Гукасян**

Был проведен анализ эффективности и безопасности длительного лечения препаратом Ксеплион пациентов с недавно диагностированной шизофренией (28 пациентов) в рамках рутинной практики. В процессе исследования в течение 12 месяцев проводилась клинично-динамическая оценка психопатологической симптоматики по шкале PANSS и оценка качества жизни по шкале PSP. Результаты исследования показали, что при терапии Ксеплионом в течение всего периода наблюдения происходило углубление ремиссии, отражавшееся в статистически значимой

редукции баллов шкалы PANSS в кластерах позитивной, негативной и общей симптоматики и улучшение качества жизни по шкале PSP. Госпитализация за период наблюдения была единичная, побочные эффекты редки. Хороший профиль переносимости и эффективности дает возможность рекомендовать Ксеплион для назначения пациентам с первым психотическим эпизодом.

Ключевые слова: шизофрения, палиперидон, пролонгированные инъекционные антипсихотики, первый психотический эпизод.

ANALYSIS OF XEPLION LONG-TERM TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS

**M.S. Zaytseva, A.Yu. Kuzmenko, G.P. Kostyuk, M.V. Kurmyshev,
A.N. Khannanova, EM. Kholodova, E.O. Gukasyan**

Effectiveness and safety analysis of Xeplion long-term treatment of patients with recently diagnosed schizophrenia was conducted. 28 patients were given Xeplion as regular treatment. During the 12-month research dynamics of clinical symptoms were assessed by PANSS and quality of life was assessed by PSP scale. The research results showed that during Xeplion treatment remission was of better quality, that was reflected in significant reduction of PANSS scores in positive, negative and general scales, and

in quality of life improvement, assessed by PSP scale. There was the only one hospitalization during the observation period, side effects were seldom. Good tolerance and effectiveness profiles allow to recommend Xeplion for prescribing to patients with first psychotic episode.

Key words: schizophrenia, paliperidone, long-term injected neuroleptics, first psychotic episode.

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: kuzmenkoai83@mail.ru

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: kgr@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

Ханнанова Ангелина Наилевна – к.м.н., заведующая отделением ГБУЗ ПКБ №4 «Психиатрический стационар им.В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: a.khannanova@gmail.com

Холодова Елена Михайловна – врач-психиатр филиала «Психоневрологический диспансер №8» ГБУЗ ПКБ №4 им.П.Б.Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: elenakholodova@yandex.ru

Гукасян Эвелина Омаровна – заместитель главного врача по медицинской части филиала «Психоневрологический диспансер №8» ГБУЗ ПКБ №4 им.П.Б.Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: gukasyan_evelina@mail.ru

УДК 613.24(616-07+616-08)

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова, А.А. Антонова,
Е.В. Бачило, М.А. Деева, С.В. Сизов, М.А. Гусева

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И.Разумовского» Минздрава России

Нервная анорексия и нервная булимия, традиционно рассматриваемые в фокусе расстройств пищевого поведения, достаточно распространены в популяции, особенно среди женского населения. Так, по данным различных авторов, распространенность нервной анорексии колеблется от 0,3 до 1%, нервной булимии – от 0,9 до 1,5% [2]. При этом следует отметить, что реальная заболеваемость расстройствами пищевого поведения несколько выше, не только ввиду диссимулятивного статуса такого рода пациентов, но и в связи с тем, что они часто попадают в стационары соматического профиля с соответствующими жалобами, а их психическое состояние остается для лечащего врача неизвестным.

Пациент с расстройством пищевого поведения в фокусе внимания врача терапевтического звена

Обращаясь к проблеме нервной анорексии, стоит отметить тот факт, что пациенты с данным расстройством редко приходят с жалобами непосредственно на нарушения приема пищи. Врач-соматолог должен быть готов к диссимуляции такого рода пациентов, стандартными жалобами которых будут аменорея, дискомфорт в животе, метеоризм или трудности опорожнения кишечника, периферические отеки. Можно попытаться уточнить пищевой статус косвенными вопросами о том, что пациент принимал в пищу, считает ли себя достаточно худым, доволен ли своим внешним видом и т.п. Если речь идет о несовершеннолетнем пациенте, родители обычно достаточно подробно могут описать пищевые привычки ребенка и значительные колебания массы тела в анамнезе, дневную гиперактивность или бессонницу [29, 58].

С учетом действующих диагностических критериев МКБ-10 можно ожидать, что всякий пациент с нервной анорексией будет обнаруживать признаки истощения и нарушения менструального цикла. Нисколько не умаляя значимость этих критериев, хочется подчеркнуть, что значение индекса массы

тела (ИМТ) не всегда отражает тяжесть заболевания. Так, у пациентов с преморбидно более высоким весом аменорея наступает при более высоком индексе массы тела; почти 39% пациентов отмечают прекращение менструаций на фоне ИМТ, укладывающегося в возрастные рамки [8]. Помимо этого, до 25% пациентов с нервной анорексией вообще не имеют нарушений менструального цикла и проблем с фертильностью [55].

При физикальном осмотре чаще всего обнаруживается гипотензия и брадикардия; могут присутствовать пушковые волосы на теле (лануго), периферические отеки. Последнее может быть как следствием дефицита белков на фоне длительного голодания, так и – значительно чаще – длительного злоупотребления диуретиками или слабительными препаратами. Применяя их с целью «очищения» или быстрого снижения массы тела, пациенты часто доводят количество таблеток до абсурда (десятки за прием). Постоянная стимуляция диуретиками ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к псевдоидиопатическим отекам, формируя «порочный круг» – бесконтрольное употребление мочегонных препаратов поддерживает постоянную активность РААС, которая, в свою очередь, влияет на водный баланс [5]. Описаны случаи летального исхода у пациентов с длительной историей злоупотребления петлевыми диуретиками с исходом с псевдо-Бартеровский синдром с нефрокальцинозом [56].

Нередки нарушения и со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, ортостатическая гипотензия, пролапс митрального клапана, поскольку потеря веса приводит к несоответствию размеров левого желудочка и митрального клапана. Наблюдаясь у 37% пациентов, пролапс компенсируется по мере набора веса [31]. Имеются данные о том, что около 20% всех летальных случаев у пациентов с анорексией являются исходом жизнеугрожающих аритмий на фоне электролитных нарушений и пролонгации интервала QT [62].

Лабораторные исследования в обязательном порядке должны включать общий и биохимический анализы крови (в частности, уровень глюкозы, альбумина, креатинина и мочевины), исследование электролитов крови (калий, кальций, фосфор); для оценки причин аменореи целесообразно измерение уровня ФСГ, ЛГ, пролактина и ТТГ. Из инструментальных исследований в первую очередь необходима ЭКГ, так как не редкостью являются метаболические нарушения в миокарде; в ряде случаев может быть показана костная денситометрия для оценки тяжести деструкции костной ткани, что особенно актуально для пациентов, злоупотребляющих петлевыми диуретиками.

Нервную булимию зачастую обнаружить тяжелее, нежели анорексию, поскольку вес таких пациентов обычно не выходит за пределы нормы, и внешне они могут выглядеть относительно здоровыми [11, 47]. Нередко такие пациенты обращаются к стоматологам с жалобами на множественные эрозии эмали в связи с постоянно вызываемой рвотой. Внешне могут определяться отеки околоушной слюнной железы, хриплость голоса в связи с ослаблением кардии и гастро-эзофагиальным рефлюксом. Достаточно часто в литературе упоминаются так называемые «знаки Рассела» – мозоли на костяшках пальцев из-за трения их о зубы при вызывании рвоты. Периферические отеки, кровотечения из прямой кишки и анальные трещины в связи с хроническими запорами также могут быть жалобами первой линии у таких пациентов при обращении к врачам терапевтического профиля [58].

При подозрении на булимию клиницисты обязательно должны уточнить минимальный и максимальный вес пациента, менструальный анамнез, собрать данные об употреблении психоактивных веществ и алкоголя, а также слабительных, мочегонных препаратов или средств для похудения. К другим факторам, которые косвенно могут быть связаны с развитием нервной булимии, относятся сексуальное насилие в анамнезе, жестокое обращение в детстве или депрессии в течение жизни. Отягощенный анамнез по алкоголизму и аффективным нарушениям также часто встречается в семейной истории таких пациентов [49].

Лабораторные исследования при предполагаемой булимии в целом будут призваны уточнить те же показатели, что и у пациентов с анорексией. Ввиду частого нарушения кислотно-основного равновесия из-за злоупотребления рвотой изучение электролитного состава крови позволяет выявить гипокалиемию, гипохлорию и метаболический алкалоз.

За рубежом для уточнения пищевого статуса пациентов с нервной булимией такие вопросы, как «Принимали ли Вы когда-либо пищу втайне от окружающих?» и «Насколько Вы удовлетворены своим питанием?» считаются достаточно чувствительными при попытках косвенно выявить наличие булимии врачом первичного звена. Группой исследователей

под руководством J.M.E. Walsh [58] был разработан опросник SCOFF (табл. 1), состоящий из 5 вопросов по нарушениям пищевого поведения. По результатам исследований, проведенных в группе из 116 пациентов с пищевыми расстройствами и группе контроля из 96 человек, положительные ответы хотя бы на 2 вопроса этого опросника показали 100% чувствительность и высокую специфичность (87,5%) в отношении выявления нервной анорексии или булимии [58].

Таблица 1

Вопросы скрининговой шкалы по расстройствам пищевого поведения*

Вопросы
Чувствуете ли Вы себя больным из-за Вашего внешнего вида?
Тревожит ли Вас потеря контроля над своим питанием?
Потеряли ли Вы более 6 кг в течение последних 3 месяцев?
Считаете ли Вы себя полным, даже когда окружающие говорят Вам обратное?
Можете ли Вы сказать, что еда занимает доминирующее положение в Вашей жизни?

Примечания: * – Morgan J.F., Reid F., Lacey J.H. The SCOFF questionnaire: a new screening tool for eating disorders // West. J. Med. 2000. Vol. 172, N 3. P. 164-165.

Лечение пациентов с расстройствами пищевого поведения: общие принципы

Так или иначе, лечение пациентов с нарушениями пищевого поведения должно быть основано на совместных действиях лечащего врача соматического профиля, психиатра, психотерапевта и диетолога. В нашей стране достаточно редко можно увидеть слаженную работу всех специалистов, поскольку зачастую предпочтение отдается «этапной» схеме – от нормализации соматического состояния в соматическом стационаре с дальнейшим переходом под контроль психиатра и психотерапевта в соответствующих лечебных учреждениях.

Прежде всего, перед лечащим врачом пациента с расстройством пищевого поведения встает вопрос о необходимости госпитализации. Это решение должно быть основано на совокупности психических и соматических факторов, включая настоящую массу тела и ее продолжающееся снижение, выраженные нарушения витальных функций и сопутствующую психиатрическую патологию. Сам по себе дефицит массы тела не может служить облигатным показанием для госпитализации или выписки пациента из стационара. Пациенту необходимо не только набрать вес, но и сохранить его до выписки и после нее, поскольку при отсутствии должной мотивации высок риск рецидива заболевания и возвращения к прежним пищевым привычкам сразу после выписки [3]. Это особенно актуально для пациентов с нервной анорексией, которых порой характеризует своеобразная «амбивалентность» по отношению к своей болезни [61]. Часто пациенты рассматривают патологию пищевого поведения и как часть

своей индивидуальности, и как болезнь. Иными словами, нарушения пищевого поведения, в отличие от большинства психических расстройств, вызывают положительные эмоции у их носителей. Многие нездоровые пищевые принципы функционируют в контексте системы убеждений пациента, позволяя им чувствовать себя особенными, приобретать иллюзию контроля и защищенности [46].

Тем не менее, большинством исследователей допускается терапия нервной анорексии и нервной булимии в амбулаторных условиях с учетом контроля за их посещением психотерапевтических сессий и выполнением всех условий лечения. Недобровольная госпитализация при расстройствах пищевого поведения необходима при категорическом отказе пациента от лечения, когда его состояние представляет серьезную угрозу для жизни, в том числе из-за суицидальных тенденций. Учитывая высокий уровень летальности при данной категории расстройств вследствие соматических причин и значительного числа самоубийств [7, 12, 14], стационарное лечение при подобных рисках должно быть начато незамедлительно.

Очевидно, что непосредственные мероприятия по лечению как нервной анорексии, так и нервной булимии должны быть направлены на нормализацию питания и восстановление здорового отношения к пище. Лучшие результаты по нормализации пищевого поведения наблюдаются при восстановлении веса по мере вовлечения пациента в индивидуальную и семейную психотерапию; при этом необходимо помнить, что эффективная психотерапия затруднительна, если пациент находится в режиме голодания [58].

Немаловажной частью восстановления здорового отношения к пище может стать ведение пациентами пищевого дневника, контроль за которым должен осуществляться диетологом, либо, при его отсутствии, остальными врачами. Использование пищевых дневников целесообразно не только для оценки качества получаемой пищи с позиций ее нутритивного статуса и объема, но и для уточнения пациентом и его лечащим врачом отношения к самому приему пищи, колебаний настроения на этом фоне, страха еды. При нервной анорексии точный учет съеденного позволяет специалистам вносить коррективы для более эффективного набора массы тела; кроме того, у пациентов с нервной булимией пищевые дневники могут стать важной частью когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Упоминая психотерапевтические методики как важный компонент терапии расстройств пищевого поведения, следует признать, что они демонстрируют гораздо больший эффект в отношении нервной булимии, нежели анорексии. Ни одна психотерапевтическая модель так и не стала стандартом лечения этого пищевого расстройства. Таким пациентам показана семейная и индивидуальная терапия; причем, семейная терапия более эффективна у больных молодого возраста.

В терапии нервной булимии когнитивно-поведенческая терапия является наиболее эффективной, даже по сравнению с другими методами лечения, включая фармакологическое. Булимия без сопутствующей депрессии может вестись на начальных этапах только на когнитивно-поведенческой терапии; препараты добавляются при недостаточной эффективности и продолжающихся эпизодах переедания и очищения. При сравнении когнитивно-поведенческой терапии и с психодинамически-ориентированной поддерживающей терапией, КПТ продемонстрировала большую эффективность в снижении числа эпизодов переедания или очищения. Присоединение психофармакотерапии (флуоксетин или имипрамин) повышало ее эффективность [58].

Даже в неосложненных случаях нервной булимии продолжительность психотерапии должна составлять не менее 25 сеансов с частотой не менее 1 сеанса в неделю. В более сложных случаях, сопровождающихся сопутствующей патологией, психотерапевтическое вмешательство должно осуществляться гораздо дольше [29].

Нервная анорексия: специфика вмешательства

Кроме общих вопросов и целей лечения пищевых расстройств, терапия нервной анорексии отличается рядом особенностей. Очевидно, что для врачей важно достижение у пациентки целевого веса, при котором возможен нормальный менструальный цикл. Из-за страха пациентов перед увеличением веса целесообразно осуществлять набор массы постепенно. Зарубежные исследователи в этом вопросе сходятся во мнении, что пациент должен набирать от 300 до 500 грамм в неделю в амбулаторных условиях и взвешиваться на каждом визите к врачу. Как правило, взвешивание проводится один раз в неделю, в одно и то же время. Перед взвешиванием предпочтительно снять верхнюю одежду и опорожнить мочевой пузырь. Врач должен сам контролировать вес, не доверяя в этом вопросе пациентам, склонным к завышению цифр во избежание продолжения терапии [45, 58].

При терапии в стационарных условиях наиболее оптимальной считается прибавка массы тела от 500 до 1 500 г в неделю; если пациент в течение недели набирает больший вес, это может быть следствием задержки жидкости или рефидинг-синдрома. В США считается, что начальный калораж пищи для достижения оптимальной прибавки веса должен составлять 30–40 ккал/кг, постепенно увеличиваясь до 70–100 ккал/кг [45]. Если при подобном рационе пациент продолжает плохо набирать массу тела, не исключено диссимулятивное поведение (выбрасывание пищи, прибегание к рвоте или физическим упражнениям). Физическая нагрузка не является абсолютным противопоказанием для пациентов с нервной анорексией, однако по энергопотреблению она должна быть компенсирована суточным калоражем. Пациенты

со значительным дефицитом массы тела должны быть ограничены в нагрузке из-за возможных сердечно-сосудистых осложнений и снижения минеральной плотности костей. Всем пациентам назначаются поливитамины с железом и кальцием, при необходимости – калий. Добавки цинка в суточной дозе 50 мг (15 мг элементарного цинка) хорошо переносятся, способствуя увеличению веса и, по некоторым данным, стабилизации аффективного состояния (уровень доказательности В) [6]. Метоклопрамид и другие прокинетики также могут назначаться, особенно при жалобах пациента на дискомфорт и вздутие живота после приемов пищи.

В руководстве по терапии расстройств пищевого поведения, принятой в США, подробно рассматриваются вопросы динамики психического состояния больных в ходе коррекции их питания и набора массы тела. Если на первых этапах восстановления веса астеническая симптоматика, апатия и сонливость имеют тенденцию к уменьшению, то по мере осознания пациентом факта набора веса возможно усиление депрессивной и тревожной симптоматики, а также раздражительности, вплоть до возникновения суицидальных мыслей. Часто аффективная патология и обсессивно-компульсивные включения в клинике нарушений пищевого поведения не купируются полностью, однако их интенсивность обычно снижается в ходе терапии и набора веса [45].

Фармакотерапия нервной анорексии

Изучение воздействия психотропных препаратов на клинику и динамику нервной анорексии является предметом многочисленных дискуссий. Во всем мире проводятся клинические исследования, посвященные разработке эффективных терапевтических схем при расстройствах пищевого поведения, однако анорексия продолжает оставаться заболеванием, тяжело поддающимся лечению. Среди факторов, связанных с относительно благоприятным исходом, выделяют начало заболевания в подростковом возрасте (в отличие от дебюта пищевого расстройства после 20 лет) и более короткую продолжительность болезни. Это отличает нервную анорексию от заболеваний психотического спектра, раннее начало которых говорит о плохом прогнозе. Анорексия у взрослых, начиная с двадцатилетнего возраста, часто невосприимчива к терапевтическому вмешательству [60].

Исследования показывают, что среди подростков, получающих лечение от нервной анорексии, полная или частичная ремиссия в течение года наблюдалась в 75% случаев. Однако во взрослом возрасте перспективы лечения часто довольно неутешительны. Ни фармакотерапия, ни психосоциальные вмешательства не являются достаточно эффективными; более того, высока вероятность рецидива – до 50% взрослых пациентов требуют повторной госпитализации в течение года. Смертность среди молодых женщин по меньшей мере в 6 раз превышает ожидаемую

смертность для их возраста, оставаясь самой высокой среди всех психических расстройств; вероятность смерти возрастает с увеличением продолжительности болезни [53].

Терапия сопутствующих анорексии расстройств когнитивно-поведенческой терапией и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, которые успешно применяются в терапии нервной булимии, также малоэффективны у больных с анорексией [60].

Нередко фармакотерапия пациентов с нервной анорексией начинается с назначения анксиолитиков. Снижая беспокойство перед увеличением веса и приемами пищи, их применение облегчает у пациентов тревогу и страх потери контроля над собой. В отечественной практике с этой целью в первые недели лечения пациентам назначаются низкие дозы транквилизаторов бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам), а также атаракс (гидроксизин) [1, 4]. Алпразолам считается недостаточно эффективным препаратом в отношении купирования тревожной симптоматики у пациентов с анорексией [52].

Депрессия при нервной анорексии часто возникает вторично на фоне астении; аффективное состояние улучшается с возобновлением нормального питания. При дальнейшем сохранении эмоциональных нарушений могут быть назначены антидепрессанты. История их применения в терапии нервной анорексии достаточно многообразна. Так, в 1980-х годах была исследована способность амитриптилина и кломипрамина стимулировать увеличение веса. В целом эти препараты не показали значимой эффективности. Несмотря на то, что кломипрамин в начале терапии стимулировал чувство голода и, соответственно, приводил к увеличению потребляемого калоража, однако на общий результат терапии повлиял незначительно, хотя и зарекомендовал себя как препарат, положительно влияющий на редукцию обсессивно-компульсивной симптоматики. Амитриптилин в рамках данных исследований никак не повлиял на изменение веса или снижение фона настроения. Следует отметить, что данные исследования были недостаточно продолжительными для того, чтобы полностью реализовать антидепрессивный потенциал препаратов [9, 33].

После подтверждения эффективности флуоксетина в лечении нервной булимии [25, 36, 37], было проведено аналогичное исследование для уточнения его воздействия на симптоматику нервной анорексии. Пациенты получали флуоксетин в дозе 60 мг/сут. в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией. В результате исследования статистически значимых различий между приемом флуоксетина и плацебо обнаружено не было [29]. Впоследствии еще несколько исследований продемонстрировали его недостаточную эффективность в терапии анорексии [51, 59]. В зарубежной литературе упоминаются клинические исследования с небольшой выборкой

пациентов, продемонстрировавшие положительное влияние на симптоматику нервной анорексии сертралина [50] и циталопрама [19].

Наиболее часто в лечении расстройств пищевого поведения и анорексии в частности применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [6, 39]. В исследовании по фармакотерапии нервной анорексии за период между 1997 и 2009 годы, в котором приняли участие более 500 женщин в исследовательском центре Массачусетса, почти 83% всех пациентов, получавших антидепрессанты, принимали именно СИОЗС [20]. Однако при их назначении необходимо помнить, что достаточно часто прием СИОЗС сопровождается такими побочными эффектами, как тошнота, головная боль, и, по ряду данных, уменьшение минеральной плотности костей, обычно при сроках приема препарата свыше 6 месяцев, что особенно актуально в свете нарушений костно-минерального обмена у пациентов с анорексией в рамках основного заболевания [26].

Несмотря на частоту сопутствующих депрессий, тревожного и обсессивно-компульсивного расстройств при нервной анорексии, антидепрессанты нельзя назвать достаточно эффективной группой препаратов в терапии анорексии; в последние годы их влияние даже на коморбидную депрессию ставится под сомнение [16, 21, 30].

Применение антипсихотиков в терапии нервной анорексии вызывает бурную полемику. Более того, в связи со способностью некоторых препаратов этой группы пролонгировать интервал QT (галоперидол, тиоридазин и др.), их применение в лечении пациентов с нарушениями пищевого поведения может быть небезопасно. Несмотря на то, что существует ряд работ, по результатам которых галоперидол в низких дозах продемонстрировал эффективность в терапии тяжелой терапевтически резистентной нервной анорексии [13, 39], представители первого поколения нейролептиков не зарекомендовали себя в качестве эффективного средства при лечении расстройств пищевого поведения. В нескольких исследованиях с немногочисленной выборкой пациентов авторами было отмечено влияние сульпирида на увеличение массы тела у пациентов с анорексией, однако никаких изменений со стороны поведения отмечено не было, и общий терапевтический эффект не достигал уровня статистической значимости [18, 57].

С появлением нейролептиков второго поколения, которые лучше переносились пациентами, появилась заинтересованность в их применении при лечении расстройств пищевого поведения в целом и нервной анорексии в частности; не последним аргументом в данном вопросе явилась способность атипичных препаратов влиять на динамику веса. Кроме того, учитывая нейробиологические особенности анорексии, связанные с изменением не только серотониновых, но и дофаминовых путей в головном мозге, антидофаминэргическая активность этих препаратов

может более эффективно способствовать редукции психопатологической симптоматики [38].

Немало работ посвящено возможностям применения оланзапина в комплексной терапии пациентов с анорексией. Ряд исследований продемонстрировали эффективность оланзапина в качестве средства аугментации терапии у взрослых пациентов, указывая на нестабильное влияние в отношении собственно повышения веса, однако довольно выраженный положительный эффект на симптомы депрессии и обсессивно-компульсивные проявления [38]. Международное общество по биологической психиатрии (WFSBP) указывает, что основным эффектом оланзапина у пациентов с анорексией заключается во влиянии на динамику массы тела (доказательность класса B), в то время как остальные антипсихотики второй генерации имеют еще более низкий уровень доказательности [6]. Данные по применению кветиапина в терапии анорексии довольно противоречивы [10, 17, 44]; рисперидон не зарекомендовал себя как эффективный препарат в отношении лечения данного расстройства [27].

Несколько проведенных мета-аналитических исследований ставят под сомнение эффективность атипичных антипсихотиков на редукцию симптоматики нервной анорексии в целом, однако вопрос об их назначении должен быть индивидуализирован для каждого клинического случая [32, 35].

В последние годы все больше работ посвящается роли агонистов дофамина в терапии анорексии [22] и, в частности, аripипразола как препарата, обладающего частичным агонизмом к дофаминовым рецепторам мезокортикального пути. Имеются сведения о его эффективности в отношении редукции симптоматики анорексии у пациентов разных возрастных групп, в том числе и подросткового возраста [23, 24, 54].

До настоящего времени изучению эффективности сочетанного применению СИОЗС и атипичных нейролептиков у пациентов с расстройствами пищевого поведения посвящено лишь незначительное количество исследований. Антипсихотики второго поколения широко используются для аугментации в случаях тяжелых депрессий и обсессивных симптомов. В работе E. Margola и соавт. [38] показано, что специфического влияния на симптоматику анорексии нейролептики второго поколения не оказывают, однако являются препаратами выбора в случаях недостаточного ответа на СИОЗС либо в случаях выраженной тревоги или депрессии.

Фармакотерапия нервной булимии

Большинство исследований медикаментозной терапии нервной булимии касаются использования антидепрессантов, в частности, СИОЗС. Флуоксетин как представитель этого класса препаратов является единственным средством, рекомендуемым FDA для лечения нервной булимии. Его эффективность в дозе

60 мг/сут сроком не менее 4 недель подтверждена многочисленными исследованиями [25, 36, 37].

Имеются данные о положительном влиянии на редукцию булимической симптоматики циталопрама. Мало уступая по эффективности флуоксетину, он несколько лучше купировал депрессивные расстройства, тогда как флуоксетин оказался более действенным в отношении направленных на себя эмоций гнева («introjected, expressed-in anger») [37]. В некоторых исследованиях сообщается об эффективности и хорошей переносимости сертралина и флувоксамина в уменьшении эпизодов переедания [42, 43]. Дулоксетин, как представитель класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, также рассматривается в последние годы как эффективный в отношении нервной булимии препарат, особенно в случаях длительного течения заболевания, резистентного к традиционной терапии, а также при его коморбидности с тревожным или обсессивно-компульсивным расстройством. Достаточный терапевтический эффект дулоксетина описан при средних дозах 60 мг/сут.; есть также сведения об успешном лечении нервной анорексии очистительного типа с сопутствующей тяжелой

депрессией и обсессивно-компульсивными проявлениями на дозировке 180 мг/сут., однако применение столь высоких доз антидепрессанта сопряжено с определенными рисками [15, 28, 48].

Все возрастающую роль в терапии пищевых расстройств и нервной булимии занимают нормотимики. Имеются указания на положительное влияние карбамазепина и препаратов вальпроевой кислоты на течение нервной булимии, особенно при выраженных колебаниях настроения [41].

Заключение

Несмотря на значительный арсенал психотропных препаратов и длительную историю изучения, в области терапии расстройств пищевого поведения остается больше вопросов, чем ответов. Сложности выявления случаев нервной анорексии и нервной булимии, позднее врачебное вмешательство и сопротивление больных терапии часто приводят к неудовлетворительным результатам лечения, особенно у пациентов более старшего возраста. Все это актуализирует дальнейшее изучение эффективных методов воздействия на симптоматику расстройств пищевого поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балакирева Е.Е. Лечебная тактика ведения больных с расстройствами пищевого поведения // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 3–4. С. 23–26.
2. Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Деева М.А., Гусева М.А. Нервная анорексия и нервная булимия: от истории к современности // Российский психиатрический журнал. 2016. № 3. С. 36–45.
3. Мазаева Н.А. Основные принципы ведения больных с расстройствами приема пищи // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 2. С. 4–11.
4. Онегина Е.Ю. Клинические варианты и динамика аффективных нарушений при нервной анорексии и нервной булимии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2010. 24 с.
5. Прокопенко Е.И., Будникова Н.А. Злоупотребление диуретиками: взгляд нефролога // Врач. 2012. № 6. С. 12–16.
6. Aigner M., Treasure J., Kaye W., Kasper S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders // World J. Biol. Psychiatr. 2011. Vol. 12, N 6. P. 400–443.
7. Arcelus J., Mitchell A.J., Wales J., Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: a meta-analysis of 36 studies // Arch. Gen. Psychiatr. 2011. Vol. 8, N 7. P. 724–731.
8. Berner L.A., Feig E.H., Witt A.A., Lowe M.R. Menstrual cycle loss and resumption among patients with anorexia nervosa spectrum eating disorders: Is relative or absolute weight more influential? // Int. J. Eat. Dis. 2017. doi: 10.1002/eat.22697
9. Biederman J., Herzog D.B., Rivinus T.M., Harper G.P. et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychopharmacol. 1985. Vol. 5, N 1. P. 10–16.
10. Bosanac P., Kurlender S., Norman T., Hallam K. et al. An open label study of quetiapine in anorexia nervosa // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2007. Vol. 22, N 4. P. 223–230.
11. Bulik C.M., Marcus M.D., Zerwas S., Levine M.D. et al. The Changing “Weightscape” of Bulimia Nervosa // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169, N 10. P. 1031–1036.
12. Bulik C.M., Thornton L., Pinheiro A.P., Plotnicov K. et al. Suicide attempts in anorexia nervosa // Psychosom. Med. 2008. Vol. 70, N 3. P. 378–383.
13. Cassano G.B., Miniati M., Pini S., Rotondo A. et al. Six-month open trial of haloperidol as an adjunctive treatment for anorexia nervosa: A preliminary report // Int. J. Eating Dis. 2003. Vol. 33, N 2. P. 172–177.
14. Chesney E., Goodwin G.M., Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review // World Psychiatry. 2014. Vol. 13, N 2. P. 153–160.
15. Christensen R.C., Averbuch R.N. The use of duloxetine in chronic bulimia nervosa: a case report // Psychiatry. 2009. Vol. 6, N 8. P. 27–28.
16. Claudino A.M., Silva de Lima M., Hay P.P.J., Bacaltchuk J. et al. Antidepressants for anorexia nervosa // Coch. Database Syst. Rev. 2006. Vol. 1. P. 1–34.
17. Court A., Mulder C., Kerr M., Yuen H.P. et al. Investigating the effectiveness, safety and tolerability of quetiapine in the treatment of anorexia nervosa in young people: A pilot study // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44, N 15. P. 1027–1034.
18. Faltus F., Jiráček R., Pavlovský P. Sulpiride in psychiatric practice // Ceskoslovenska psychiatrie. 1989. Vol. 85, N 3. P. 145–149.
19. Fassino S., Leombruni P., Daga G., Brustolin A. Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: a pilot study // Eur. Neuropsychopharmacol. 2002. Vol. 12, N 5. P. 453–459.
20. Fazeli P.K., Calder G.L., Miller K.K., Misra M. et al. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009 // Int. J. Eating Dis. 2012. Vol. 45, N 8. P. 970–976.
21. Ferguson C.P., La M.C., Via P., Crossan J., Kaye W.H. Are serotonin selective reuptake inhibitors effective in underweight anorexia nervosa? // Int. J. Eating Dis. 1999. Vol. 25, N 1. P. 11–17.
22. Frank G.K.W. Could Dopamine Agonists Aid in Drug Development for Anorexia Nervosa? // Frontiers Nutrition. 2014. Vol. 1. P. 19.
23. Frank G.K.W. Aripiprazole, a partial dopamine agonist to improve adolescent anorexia nervosa – A case series // Int. J. Eating Dis. 2016. Vol. 5, N 49. P. 529–533.
24. Frank G.K.W., Shott M.E., Hagman J.O., Schiel M.A. et al. The partial dopamine D2 receptor agonist aripiprazole is associated with weight gain in adolescent anorexia nervosa // Int. J. Eat. Dis. 2017. doi: 10.1002/eat.22704
25. Goldstein D.J., Wilson M.G., Thompson V.L., Potvin J.H. et al. Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group // Br. J. Psychiatr. 1995. Vol. 166, N 5. P. 660–666.
26. Haney E.M., Chan B.K., Diem S.J., Ensrud K.E. et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men // Arch. Int. Med. 2007. Vol. 167, N 12. P. 1246–1251.
27. Hagman J., Gralla J., Sigel E., Ellert S. et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study // J. Am. n Acad. Child Adolesc. Psychiatr. 2011. Vol. 50, N 9. P. 915–924.
28. Hazen E., Fava M. Successful treatment with duloxetine in a case of treatment refractory bulimia nervosa: a case report // J. Psychopharmacol. 2006. Vol. 20, N 5. P. 723–724.
29. Herpertz S., Hagenah U., Vocks S., von Wietersheim J. et al. The diagnosis and treatment of eating disorders, // Dtsch Arztebl Int. 2011. Vol. 108, N 40. P. 678–685.

30. Holtkamp K., Konrad K., Kaiser N., Ploenes Y. et al. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy // *J. Psychiatr. Res.* 2005. Vol. 39, N 3. P. 303–310.
31. Johnson G.L., Humphries L.L., Shirley P.B., Mazzoleni A. et al. Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia // *Arch. Int. Med.* 1986. Vol. 146, N 8. P. 1525–1529.
32. Kishi T., Kafantaris V., Sunday S., Sheridan E.M. et al. Are antipsychotics effective for the treatment of anorexia nervosa? Results from a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatr.* 2012. Vol. 73, N 6. e757–766. doi: 10.4088/JCP.12r07691
33. Lacey J.H., Crisp A.H. Hunger, food intake and weight: the impact of clomipramine on a refeeding anorexia nervosa population, // *Postgraduate Med. J.* 1979. Vol. 56. P. 79–85.
34. Leble N., Radon L., Rabot M., Godart N. Depressive symptoms during anorexia nervosa: State of the art and consequences for an appropriate use of antidepressants // *L'Encephale*. 2016. Vol. 43, N 1. P. 62–68.
35. Lebow J., Sim L.A., Erwin P.J., Murad M.H. The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Eating Dis.* 2013. Vol. 46, N 4. P. 332–339.
36. Levine L.R. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992. Vol. 49. P. 139–147.
37. Leombruni P., Amianto F., Delsedime N., Gramaglia C. et al. Citalopram versus fluoxetine for the treatment of patients with bulimia nervosa: a single-blind randomized controlled trial // *Advan. Ther.* 2006. Vol. 23, N 3. P. 481–494.
38. Marzola E., Desedime N., Giovannone C., Amianto F. et al. Atypical Antipsychotics as Augmentation Therapy in Anorexia Nervosa // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, N 4. e0125569. doi.org/10.1371/journal.pone.0125569
39. Mauri M., Mariani M.G., Ciberti A. et al. Haloperidol for severe anorexia nervosa restricting type with delusional body image disturbance: a nine-case chart review // *Eating Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2013. Vol. 18, N 3. P. 329–332.
40. Mayer L.E., Walsh B.T. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders // *J. Clin. Psychiatry*. 1998. Vol. 59. P. 28–34.
41. McElroy S.L., Guerdjikova A.I., Martens B., Keck P.E.Jr. et al. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders // *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23, N 2. P. 139–156.
42. Milano W., Putrella C., Sabatino C., Capasso A. Treatment of bulimia nervosa with sertraline: a randomized controlled trial // *Advan. Therap.* 2004. Vol. 21, N 4. P. 232–237.
43. Milano W., Siano C., Putrella C., Capasso A. Treatment of bulimia nervosa with fluvoxamine: a randomized controlled trial // *Advan. Therapy*. 2005. Vol. 22, N 3. P. 278–283.
44. Powers P.S., Klabunde M., Kaye W. Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in Anorexia Nervosa // *Eur. Eating Dis. Rev.* 2012. Vol. 20, N 4. P. 331–334.
45. Practical Guideline for treatment of patients with eating disorder. Third edition. Part A // *Am. J. Psychiat.* 2006. Suppl. 163. P. 54.
46. Riva G. Out of my real body: cognitive neuroscience meets eating disorders // *Frontiers Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 236.
47. Rotella F., Castellini G., Montanelli L., Rotella C.M. et al. Comparison between normal-weight and overweight bulimic patients // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2013. Vol. 18, N 4. P.389–393.
48. Safer D.L., Arnou K.D. Suprathreshold duloxetine for treatment-resistant depression, anorexia nervosa binge-purging type, and obsessive-compulsive disorder: a case report // *Innovations Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 9, N 3. P. 13–16.
49. Salafia E.B., Haugen E., Erickson S. Perceptions of the causes of eating disorders: a comparison of individuals with and without eating disorders // *J. Eating Diss.* 2015. Vol. 3 P. 32.
50. Santonastaso P., Friederici S., Favaro A. Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: an open controlled trial // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 11, N 2. P. 143–150.
51. Sebaaly J.C., Cox S., Hughes C.M., Kennedy M.L. et al. Use of fluoxetine in anorexia nervosa before and after weight restoration // *Ann. Pharmacother.* 2013. Vol. 47, N 9. P. 1201–1205.
52. Steinglass J.E., Kaplan S.C., Liu Y., Wang Y. et al. The (lack of) effect of alprazolam on eating behavior in anorexia nervosa: a preliminary report // *Int. J. Eating Dis.* 2014. Vol. 47, N 8. P. 901–904.
53. Steinglass J.E., Walsh B.T. Neurobiological model of the persistence of anorexia nervosa // *J. Eating Dis.* 2016. Vol. 4. P. 19.
54. Trunko M.E., Schwartz A., Duvvuri V., Kaye W.H. Aripiprazole in anorexia nervosa and low-weight bulimia nervosa: Case reports // *Int. J. Eating Dis.* 2011. Vol. 44, N 3. P. 269–275.
55. Uher R., Rutter M. Классификация расстройств приема пищи: обзор доказательных данных и предложения для МКБ-11 // *World Psychiatry*. 2012. Vol. 11. P. 80–92.
56. Unuma K., Tojo A., Harada K., Saka K. et al. Autopsy report on pseudo-Bartter syndrome with renal calcification induced by diuretics and diet pills // *BMJ case reports*. 2009. Vol. 2009. bcr1220081380
57. Vandereycken W. Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa. A double-blind placebo-controlled study with sulpiride // *Br. J. Psychiatry*. 1984. Vol. 144, N 3. P. 288–292.
58. Walsh J.M.E., Wheat M.E., Freund K. Detection, evaluation, and treatment of eating disorders // *J. Gen. Int. Med.* 2000. Vol. 15, N 8. P. 577–590.
59. Walsh B.T., Kaplan A.S., Attia E., Olmsted M. et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial // *Jama*. 2006. Vol. 295, N 22. P. 2605–2612. doi: 10.1001/jama.295.22.2605
60. Walsh B.T. The enigmatic persistence of anorexia nervosa // *Am. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 170, N 5. P. 477–484.
61. Williams S., Reid M. Understanding the experience of ambivalence in anorexia nervosa: the maintainer's perspective // *Psychology Health*. 2010. Vol. 25, N 5. P. 551–567. doi: 10.1080/08870440802617629
62. Yahalom M., Spitz M., Sandler L., Heno N. et al. The significance of bradycardia in anorexia nervosa // *Int. J. Angiology*. 2013. Vol. 22, N 2. P. 83–94.

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

**Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова, А.А. Антонова, Е.В. Бачило,
М.А. Деева, С.В. Сизов, М.А. Гусева**

Расстройства пищевого поведения представляют собой значительный пласт современной психиатрии, главным образом, ввиду большого количества соматических последствий и значительной летальности по различным причинам. В связи с этим расширение подходов к терапии нервной анорексии и нервной булимии является

актуальным вопросом, нацеленным на преодоление диагностических сложностей и повышение эффективности проводимого лечения на всех этапах медицинского вмешательства.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения, нервная анорексия, нервная булимия, диагностика, терапия.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EATING DISORDERS: MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Yu.B. Barylnik, N.V. Filippova, A.A. Antonova, E.V. Bachilo, M.A. Deyeva, S.V. Sizov, M.A. Guseva

Eating disorders represent a significant group of disorders in current psychiatry also because of their numerous somatic consequences and significant mortality rate due to various causes. For that reason, development of new treatment approaches for anorexia nervosa and bulimia nervosa appear to be a very important task. New knowledge is expected to help to

resolve diagnostic problems and improve the efficacy of treatment in all stages of medical intervention.

Key words: eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, diagnosis, treatment.

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России»; e-mail: julijab@yandex.ru

Филиппова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России»; e-mail: natdoc@mail.ru

Антонова Анастасия Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России»; e-mail: 64antonova@gmail.com

Бачило Егор Вячеславович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России»; e-mail: 64antonova@gmail.com

Деева Маргарита Александровна – ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России»; e-mail: margaritadeeva@yandex.ru

Сизов Сергей Владимирович – ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России»; e-mail: svsizoff64v@yandex.ru

Гусева Мадина Ахмедовна – клинический ординатор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России»; e-mail: inq.aglaya@hotmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В.Н. Краснов

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал
«Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и
наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России*

В последние годы мы являемся свидетелями и вольными или, даже в большей мере, невольными участниками радикальных изменений в психиатрической диагностике, соответственно – в классификации психических расстройств. Классификация собственно психических расстройств мало-помалу становится классификацией поведенческих расстройств, в которых психопатологический компонент не всегда фиксируется и все реже подвергается феноменологическому анализу. Тем самым отдельные аномальные признаки в высказываниях/жалобах либо в невербальном поведении пациента в лучшем случае остаются симптомокомплексами либо только симптомами, не достигая уровня синдрома как целостного, иерархически организованного и имеющего те или иные динамические тенденции (упрощения, усложнения, трансформации) образования.

В отличие от систематики как строго следующих единому порядку таксонов, соотнесенных с рабочей гипотезой и имеющимися на данный момент научными знаниями, классификация – суть продукт консенсуса, отражающего различные влияния – не только клинические, но и социокультуральные, правовые, организационные. Именно организационные потребности и меняющиеся возможности помощи психически больным являются сегодня первостепенными факторами, определяющими периодические изменения классификаций в психиатрии, обычно раз в два десятилетия. Показательно, что многочисленные и разнообразные нейробиологические достижения последнего времени, вопреки определенным надеждам, не повлияли существенно на диагностику психических расстройств и не нашли отражения в новых классификационных подходах. В качестве примера можно сравнить осуществлявшуюся специально в рамках подготовки новой классификации программу международных научных исследований [1] и опубликованную в 2013 году Американскую

диагностико-статистическую номенклатуру психических расстройств [3]. Здесь мы не найдем указаний на безусловно доказательные нейробиологические маркеры или даже отдельные факты, дифференцирующие клинически близкие, но на практике требующие различных терапевтических и реабилитационных подходов. А декларируемые в качестве новых дополнительных объективирующих параметров выраженности или тяжести расстройств предлагаются условные ранговые величины – дименсии.

Последние по времени классификации психических и поведенческих расстройств (DSM-5 и проекты ICD-11) демонстрируют явные тенденции к упрощению диагностических категорий и даже к сокращению в части случаев до минимума операциональных критериев постановки диагноза. Есть достаточно оснований связывать эти тенденции с увеличением во многих странах числа врачей общей практики, как правило, проходящих более или менее основательную подготовку по проблемам психического здоровья. Во многих странах врач общей практики обладает правом первичной диагностики и назначения некоторых психотропных средств, прежде всего антидепрессантов последних поколений. Обладая знаниями и навыками выявления сложных и затяжных психических расстройств, тем более психотических состояний, врач общей практики направляет больных с такого рода состояниями в специализированную психиатрическую службу. При таком взаимодействии врачу общей практики достаточно знаний первичной диагностики и кратковременных несложных лечебных мероприятий в рамках своей компетенции. Работа в первичном звене здравоохранения, безусловно, создает условия для более эффективной и менее затратной работы высококвалифицированного врача-психиатра и собственно психиатрических учреждений. Важно отметить, что врач общей практики неотягощен пресловутой психиатрической стигмой и изначально не вызывает опасений и недо-

верия, с которыми нередко сталкиваются врачи-психиатры. А это, в свою очередь, обеспечивает своевременное оказание необходимой помощи. В известной мере диагностические функции могут выполнять также клинические психологи, но без прав на биологическую терапию. Тем самым, в современных условиях полипрофессиональной помощи рациональное упрощение диагностической процедуры (разумеется, без потери валидности объекта диагностики) может играть и положительную роль. Простота и практичность (utility) поддерживается ВОЗ как отвечающие различным кадровым ресурсам в разных странах, особенно там, где недостаток психиатров восполняется деятельностью других специалистов либо даже парамедиков. Наконец, сегодня можно считать общепризнанным, что лечение психических расстройств наиболее перспективно при установлении партнерских отношений с пациентом и его родственниками, а это тоже требует определенной понятности для больного определения его заболевания, разумеется, без вульгаризации и замены традиционных терминов «политкорректными» обозначениями.

В качестве наиболее показательного примера клинически неадекватного и даже опасного (применительно к выбору терапии) упрощения является устранение типов шизофрении и сведения их к единственному варианту, независимо от психопатологической структуры, течения и исходов. Такая диагностика шизофрении уже закреплена в DSM-5, причем диагноз шизофрении определяется всего лишь пятью операциональными критериями: бред (без принципиальной дифференциации на острый чувственный и интерпретативный виды, с исключением критериев К.Шнайдера), галлюцинации, дезорганизованная речь, дезорганизованное поведение, негативная симптоматика. Из этого перечня относительно патогномонична для шизофрении лишь негативная симптоматика. Впрочем, в последнем по времени проекте ICD-11, при очевидном сходстве с аналогичным разделом DSM-5, присутствуют 7 признаков, в том числе переживания воздействия/овладения. Кроме того, при выявлении в структуре шизофренического эпизода, например, кататонических включений, предусмотрены специальные дополнительные указания (qualifiers), в таком случае диагноз может быть сформулирован как «шизофрения с кататоническими признаками». Разумеется, это не меняет очевидного сходства, иногда дублирования некоторых категорий, а главное – общих принципов обеих классификаций, строящихся на эксплицитном подходе к диагностике.

Эксплицитная диагностика опирается на очевидные проявления патологии, на жалобы и поведенческие особенности, не требующие сложного клинко-психопатологического анализа. Эта поддерживаемая ВОЗ и организациями здравоохранения в большинстве стран мира позиция, по-видимому, оправдывается с прагматических позиций масштабной органи-

зацией помощи. Однако отказ от внимания к нюансам феноменологии и вообще к структурно-динамическим особенностям психических расстройств лишает психиатра ориентиров в выборе гибкой терапевтической тактики, а организаторов помощи – в дифференциации организационных форм помощи. Несомненен и ущерб, который будет нанесен учебному процессу, который никогда не будет полноценным без знания психопатологии. Стоит вспомнить, что еще в 2007 году одна из лидеров Американской психиатрической ассоциации N.Andreassen опубликовала вызвавшую широкий резонанс статью под названием «DSM и смерть феноменологии в Америке» [2]. Автор предлагала обратиться к богатому опыту европейской психиатрии, полагая ущербными упрощенческие тенденции в клинической психиатрии США. Однако последующее десятилетие показало, что ее голос не был услышан.

Наряду с упрощением диагностики и сокращением ряда привычных и достаточно понятных подготовленному специалисту клинических категорий в новых классификациях появились считающиеся самостоятельными клиническими формами по существу социально-психологически обусловленные поведенческие аномалии. Выразительным примером здесь является Hoarding, чрезмерное накопительство, коллекционирование ненужных вещей, что может быть симптомом ряда психических расстройств (резидуальная шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, деменция, личностное расстройство), но весьма часто выявляется у практически здоровых лиц – как характерный феномен «общества потребления», косвенным проявлением которого могут явиться бессмысленное накопительство и так называемый шопоголизм. Другим примером сомнительной клинической самостоятельности является действительно болезненное, но гетерогенное поведенческое нарушение – Skinpicking (патологические экскориаии), выделяемое в качестве варианта обсессивно-компульсивного расстройства (хотя в клинике это нарушение может встречаться при тяжелой умственной отсталости, дефектных состояниях шизофренической природы, патохарактерологических реакциях). Такого рода квазинозологические феномены никак не соотносятся с конкретными терапевтическими подходами.

Нельзя не отметить и некоторые положительные тенденции, намеченные в новых классификациях. В частности, они касаются приближения в части разделов к построению функционального диагноза. Специальное внимание уделяется возможностям социального функционирования, особенно в ремиссии.

Вместе с тем обнаруживаются все более активные (разумеется, исходящие не от психиатров) попытки включения в психиатрическую классификацию социально-психологических проблем, требующих перво-степенного участия в их разрешении различных

государственных структур – юридических, правоохранительных, педагогических, экономических, служб социальной поддержки и т.п.; именно такие тенденции очевидны при сравнении весьма скромного по объему упоминания проблем, «заслуживающих внимания психиатров», в DSM-IV и необычайно расширенного подобного раздела в DSM-5, посвященного состояниям (по существу – проблемам), связанным с насилием над детьми, насилием в семье, трудностями родительских отношений, разводами, сексуальным насилием, экономическими трудностями, безработицей, бездомностью и т.п.; это намерение переложить на психиатрию решение немедицинских проблем хорошо знакомо отечественным психиатрам, которые приложили немало усилий, чтобы изжить клеймо политического злоупотребления психиатрией и предотвратить любое немедицинское вмешательство в ее деятельность.

Складывающиеся тенденции являются, по-видимому, обратной стороной безусловно прогрессивных изменений в психиатрии последних десятилетий, а именно – процессов деинституционализации с предоставлением все большей автономии (и одновременно ответственности) пациентам и их родственникам, а также распространению и развитию полипрофессиональной системы работы в психиатрии со все большим участием клинических психологов в оказании помощи лицам с психическими расстройствами. Вместе с тем итогом этих процессов оказалось существенное численное доминирование психологов в полипрофессиональных группах помощи, а также появление неспециалистов, выполняющих менеджерские или иные вспомогательные функции (пока эта ситуация не характерна для отечественной психиатрии). Многократный количественный перевес клинических психологов уже дает о себе знать в выделении и формулировании некоторых диагностических категорий в североамериканской, отчасти британской и иных англоязычных психиатрических школах. Принадлежность некоторых новых классификационных категорий к собственно психиатрической (клинической) нозографии либо сомнительна либо чрезмерно расширительна. Психологические формулировки и интерпретации эксплицитных данных применительно к некоторым аномальным либо акцентуированным поведенческим актам легко принимаются за констатацию болезни страховыми компаниями, а увеличение нозографических единиц очевидно стимулирует активность фармацевтических компаний в расширении показаний уже известных терапевтических средств.

Уязвимость позиции врачебного сообщества и других специалистов (включая и действительно клинически ориентированных и расположенных к врачебно-психологической кооперации) заключается в том, что практически любая терапия в психиатрии является симптоматической, а вновь

появляющиеся в психиатрической номенклатуре формы как раз наиболее доступны психологическим методам воздействия. Тем самым повышается роль клинической психологии (соответственно – востребованность деятельности клинических психологов) в расширяющихся границах психиатрической нозографии.

Биологическая терапия до настоящего времени неспецифична. Все нейромедиаторные и нейрорецепторные концепции в психофармакологии дают лишь частичное объяснение действия тех или иных препаратов, особенно на начальных этапах их применения. Дифференцирующими ориентирами во врачебных назначениях зачастую служат не присутствующие в официальных рекомендациях показания, а известные нейро- и соматотропные побочные эффекты, которых важно избежать при проведении активной терапии. Между тем соматотропные эффекты (включая и положительное действие) психотропных средств, особенно их сочетаний, в целом мало изучены. Задача так называемой персонализации (точнее говоря – индивидуализации) терапии пока в большинстве случаев остается декларативной.

Психологические методы помощи, даже будучи эклектичными и не имеющими строгих доказательств, в значительно большей мере индивидуализированы, поскольку опираются на интерперсональное взаимодействие специалиста, как правило, клинического психолога, и пациента, при этом вовлекают пациента в терапевтическую работу. Не отдавая приоритета ни врачу-психиатру, ни клиническому психологу, правомерно упомянуть о действенности и собственно личностно-ориентированных немедикаментозных подходов. Обозначенные выше процессы совпадают по времени или напрямую сопряжены с последовательной утратой – по мере развития высокоразрешающих исследовательских технологий – «биологической» доказательности прежней нозологической системы с сохранением ее лишь как условной дидактической конструкции. Надежды на повышение надежности диагностики за счет все более широкого применения дифференциальных подходов связаны, прежде всего, с не лишенными субъективизма ранговыми характеристиками. О доклинической диагностике на основе биологических показателей, имеющих многократно доказанную в независимых исследованиях значимость биомаркеров, пока говорить преждевременно: если они и выявляются, то лишь в части случаев и при клинически уже очевидном развитии заболевания.

Кризис в развитии классификации психических расстройств выражается в выделении ряда якобы самостоятельных клинических форм – по существу симптомокомплексов или симптомов – на основе регистрации очевидных проявлений, без анализа их возможной включенности в более сложный психопатологический контекст. То есть вместо традиционного феноменологического и динамического анализа

(пусть и не имеющего нейробиологических или общефизиологических подтверждений, но учитывающего изменения социального функционирования как необходимого критерия болезни) используется упрощенная эксплицитная диагностика (при этом вполне произвольная, как будто и не требующая

доказательств). Все более очевидным становится конфликт между «устаревающей», но пока не имеющей полноценной замены врачебной (психопатологической) диагностикой, и ищущей своих классификационных обозначений клинико-психологической диагностикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Research agenda for DSM-V / D.Kupfer, M.First, D.Regier (Eds.). Am. Psychiatric Assoc. Washington, 2002.
2. Andreasen N. DSM and the death of phenomenology in America: An example of unintended consequences // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 1, N 1.P. 108–112.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM- 5. Am. Psychiatric Assoc. Washington, 2013.

СОВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В.Н. Краснов

В статье обсуждаются происходящие в настоящее время изменения в классификации психических расстройств. Осуществляется критический анализ современных диагностических подходов в психиатрии,

рассматриваются причины существующих в этом отношении тенденций.
Ключевые слова: классификация, диагностика, психические расстройства, расстройства поведения, DSM-5, ICD-11.

PRESENT-DAY CHANGES IN MENTAL DISORDERS DIAGNOSTIC AND CLASSIFICATION PRINCIPLES

V.N. Krasnov

Present-day changes in classification of mental disorders are discussed in the article. Critical analysis of modern diagnostic approaches in psychiatry is done, the reasons of current tendencies are considered.

Key words: classification, diagnostics, mental disorders, behavior disorders, DSM-5, ICD-11

Краснов Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail:valery-krasnov@mail.ru

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ – ПОПЫТКА ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДЕСЯТИЛЕТИЯ С УЧЕТОМ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ

В.А. Розанов

Санкт-Петербургский государственный университет

Психическое здоровье детей и подростков является предметом особого внимания прежде всего в силу особого отношения к подрастающему поколению, что присуще любому цивилизованному обществу. У этой проблемы есть и более прагматичное измерение, поскольку речь может идти о нарастании нарушений психического здоровья по мере взросления и, соответственно, повышения заболеваемости взрослого трудоспособного населения, об экономических и моральных потерях и т.д. [71]. На настоящий момент ВОЗ в глобальном масштабе оценивает долю детей с теми или иными проблемами психического здоровья примерно в 20%, а проведенные недавно в Европе специальные исследования дают оценки в пределах 14–23% в зависимости от возрастной группы и пола [3, 28, 53, 54]. На этом фоне выделяются данные из США, согласно которым четверть подростков имеют нарушения психического здоровья за последний год, и треть – в течение жизни [44]. Что касается диагнозов, то на первом месте в США у подростков выявляются тревожные расстройства, далее следуют поведенческие расстройства (в т. ч. гиперактивность и дефицит внимания), нарушения аффективной сферы и потребление психоактивных веществ [44].

В данной статье мы не затрагиваем интеллектуальный дефект, аутизм, психотические расстройства и другие состояния, в которых биологический компонент играет решающую роль и которые, как например, шизофрения, остаются в популяциях примерно на одном уровне в течение длительного времени [6]. Речь пойдет о «нарушениях психического здоровья» или о «психопатологиях», под которыми скрываются различные субклинические проявления психологического неблагополучия, депрессивные, тревожные и психосоматические проявления, поведенческие расстройства, нарушающие социальное функционирование, а также личностные расстройства и саморазрушающие тенденции, представляющие

угрозу самому подростку. Именно эта категория расстройств, наиболее массовая в подростковой среде, часто ассоциированная с рискованном поведением, аддикциями, самоповреждениями, нарушениями пищевого поведения, суицидальными тенденциями становится в последние десятилетия важной социальной и медицинской проблемой во многих странах и вызывает серьезные опасения. Как утверждает во многих источниках, распространенность этих расстройств («психопатологий») в последние 40–50 лет среди подростков и молодых людей растет [29, 64].

Мы ранее обсуждали этот вопрос в контексте психического здоровья населения в целом [7], но новые убедительные данные и гипотезы являются основаниями для более детального анализа. Однако возникает вопрос – действительно ли мы наблюдаем рост проблем психического здоровья в подростковой среде, или под влиянием тревожных сообщений ВОЗ, уточнения и расширения диагностических критериев, увеличения числа подготовленных специалистов и давления фармацевтических компаний изменилось отношение к данной проблематике во врачебной среде и возросла готовность к постановке диагнозов? Для того, чтобы обоснованно ответить на этот вопрос, необходимо сконцентрироваться на эпидемиологических исследованиях, целенаправленно охватывающих как можно большие периоды времени (как минимум, десятилетия, а в идеале и больше) и использующих сопоставимые диагностические критерии. В противном случае эмоциональные формулировки будут непрерывно влиять на психиатрическое сообщество, не говоря уже о СМИ и о более широкой общественности. При этом оценка распространенности проблем может опираться и на иные критерии – например, на показатели нагрузки на службы психического здоровья, на всю систему педиатрического здравоохранения или на субъективные жалобы подростков.

Данные отдельных когортных исследований

Необходимо отметить, что когортные исследования, посвященные непосредственно подросткам, достаточно редки, и охват временных интервалов, к сожалению, небольшой. Первые сообщения тревожного характера о росте нарушений психического здоровья среди молодежи появились в конце 90-х годов прошлого века в Великобритании. Речь шла о депрессии, поведенческих расстройствах с преобладанием антисоциальных проявлений, аддикциях (алкоголь и наркотики), нарушениях пищевого поведения и суицидальности [29, 30]. Рост различных проявлений тревоги и депрессии детей и подростков в Западном мире в период с середины XX века до 90-х годов отмечается в работе J.M.Twenge [64]. Автор подчеркивает, что самоубийства среди подростков увеличились с 5,2 на 100 000 в 60-х до 13,2 на 100 000 в 90-х годах. Благодаря внедрению новых антидепрессантов к началу XXI века в экономически развитых странах наметилось ограничение числа подростковых суицидов, однако психосоматические расстройства продолжали расти. При этом тревожные расстройства оставались на исторически высоких цифрах и не проявляли тенденции к снижению [64]. Интересно также, что за указанный период времени благодаря такому стандартизованному психологическому инструменту, как MMPI, удалось обнаружить изменения в личностном профиле молодых людей, в частности выявлен рост значений ряда клинических шкал (депрессия, тревога, психопатия, гипомания, паранойя) [65]. Причину наблюдаемых негативных изменений J.M.Twenge усматривает в изменяющейся культуре общества, в частности, в нарастающем тренде индивидуализма, нарциссизма и социальной дезинтеграции [65].

Очень близкие результаты приводятся в работе S.Callishaw и соавт. из Великобритании [24]. Этим автором проанализирована распространенность нарушений эмоциональной сферы, поведенческих расстройств и проявлений гиперактивности среди подростков. Данные получены в ходе последовательных обследований больших контингентов молодежи с применением стандартизованных инструментов, охвачен период с 1974 по 1999 годы. Результаты анализа показали, что за 25-летний период в Великобритании наблюдался значительный рост нарушений психического здоровья подростков примерно в 1,5 раза. При этом гиперактивность существенно росла в течение всего периода, в то время как эмоциональные нарушения росли преимущественно с 1986 по 1999 год, а затем их рост прекратился. Рост «психопатологий» наблюдался как среди юношей, так и среди девушек, у представителей всех социальных классов и всех типов семей. Авторы специально подчеркивают, что наблюдаемый рост не является артефактом, обусловленным какими-либо недостатками регистрации расстройств в прошлом, улучшением регистрации с годами или изменившимися диагностическими критериями [24].

Национальные исследования в Западном мире, охватывающие самые последние десятилетия, подтверждают некоторые перечисленные выше тенденции второй половины 20 века, с теми или иными специфическими особенностями. Так, в ходе повторного исследования в Великобритании оценено состояние психического здоровья репрезентативных выборок молодых людей (16–17 лет) за 20-летний период (1986–2006) с использованием стандартных инструментов (Malaise Inventory и General Health Questionnaire), используемых для оценки выраженности психосоциального стресса, психосоматических симптомов и депрессии [25]. Среди обследованных в 2006 году в 2 раза большее число подростков испытывали тревогу и имели симптомы депрессии. Из отдельных симптомов сильнее всего нарастали беспокойство, раздражительность и чувство усталости. Существенной разницы между подростками из семей, находящихся на разных полюсах социальной структуры общества, выявлено не было, то есть выраженность негативных симптомов не зависела от социального положения семей, охватывая все социальные слои общества [25].

Популяционное исследование в Канаде (более 30 тыс. подростков в возрасте 10–15 лет), проведенное с использованием стандартизованных инструментов, оценивающих поведенческие нарушения, гиперактивность, непрямую агрессию, депрессию, тревогу и суицидальное поведение, показало, что в течение 15-летнего цикла наблюдений (1994–2009) имело место в основном нарастание признаков гиперактивности у самых молодых (10–13 лет), в то время как остальные симптомы оставались стабильными или даже снижались [43].

Данные из США за период 2001–2014 годы свидетельствуют от том, что среди подростков в возрасте 12–17 лет за указанный период достоверно выросла частота депрессивных эпизодов (с 8,7 до 11,3%), соответственно большее число лиц сообщали о снижении своего психологического благополучия [45, 46].

В то же время, исследование, проведенное в Португалии, в котором эмоциональные и психосоматические симптомы, ряд психологических характеристик, а также потребление психоактивных веществ подростками в возрасте 10–17 лет были оценены трижды за период с 1998 по 2006 год, в целом выявило общее снижение всех негативных проявлений. При этом отмечены характерные различия между юношами (больше алкоголя и наркотиков) и девушками (больше эмоциональных нарушений) [21].

Таким образом, отдельные исследования дают неоднозначную картину изменений, которые очевидно зависят от множества факторов, включая социо-культурные и этно-национальные. При этом сообщения о катастрофичности происходящего, характерные для второй половины прошлого века, постепенно сменяются более спокойной картиной, в которой, тем не менее, по-прежнему просматрива-

ются отчетливые негативные тенденции, в основном касающиеся молодых представительниц женского пола. В связи с этим очень важно попытаться увидеть обобщающую картину, которую предоставляют мета-анализы и обзорные публикации.

Мета-анализы и систематические обзоры

За последние годы опубликованы два аналитических обзора, посвященных данной проблеме, один из которых соответствует некоторым критериям мета-анализа по тщательности отбора исследований и оценке их качества. Оба обзора обсуждают только те исследования, которые оценивают ситуацию на больших временных интервалах и с использованием стандартизованных инструментов. В обзоре W. Vogt и соавт. авторы после обработки 2 349 источников отобрали 19 наиболее релевантных [18]. Четыре из них (из Нидерландов, Австралии, Финляндии и Германии) касались детей в возрасте от 2–3 до 8–11 лет, три работы (из Дании, Нидерландов и Китая) – детей и подростков в интервале 6–16 лет, остальные 12 (по две из Швеции, США, Великобритании и Шотландии и по одной из Исландии, Китая, Финляндии и Нидерландов) касались непосредственно подростков от 12 до 18 лет. Инструментарий в основном был представлен стандартизованными опросниками для родителей и воспитателей (в случае детей) или часто используемыми шкалами для оценки тревоги (Зунга), депрессии (Бека), общего здоровья и благополучия, или их вариантами (в случае подростков). Авторы группировали все получаемые симптомы таким образом, чтобы представить интегральную оценку выраженности интернализирующих (депрессия, тревога, сниженная самооценка, одиночество, суицидальность) и экстернализирующих расстройств (гиперактивность, поведенческие нарушения, оппозиционное и антисоциальное поведение). Подавляющее большинство исследований были посвящены интернализирующим расстройствам. Временные интервалы наблюдений за подростками в отдельных исследованиях составили от 10 до 20 лет в период с 1984 по 2011 год [18].

По итогам анализа, интегрируя все разнонаправленные изменения, авторы приходят к выводу, что достоверных изменений психического здоровья детей в возрасте 2–3 года и детей раннего школьного возраста (6–8 лет) по данным имеющихся исследований не наблюдается. Что касается подростков, то выраженность экстернализирующих расстройств в большинстве исследований остается практически неизменной, в то время как выраженность интернализирующих отчетливо нарастает среди девушек. Среди юношей наблюдаются разнонаправленные изменения – шотландское исследование выявило подъем, в Финляндии изменений не выявлено, а в Нидерландах обнаружено снижение. Таким образом, объективно подтвержденным феноменом является увеличение распространенности

депрессии и тревоги у девушек, оно выявлено почти во всех странах [18].

В обзоре S. Collishaw обсуждается примерно тот же набор опубликованных за последнее время исследований, однако автор (который сам известен своими когортными исследованиями) сконцентрировался на проблемах оценок, обсуждая возможные скрытые причины наблюдаемых изменений [23]. К ним он относит «медиализацию» симптомов, которые прежде считались нормальными, и в связи с этим обсуждает недостатки когортных исследований (сравнивают ли они на самом деле однотипные расстройства, хотя формально диагнозы совпадают?), репрезентативность выборок, вероятность неадекватного информирования, если речь идет об опросах информантов, например, родителей или школьных воспитателей, а также влияние таких факторов, как нежелание (или наоборот, повышенную готовность) самих подростков взаимодействовать с интервьюерами, которая также может быть подвержена временным (историческим) колебаниям. В отличие от других работ, в данном обзоре отдельно обсуждаются расстройства, «связанные с нейрокогнитивным развитием», куда автор относит синдром гиперактивности и дефицита внимания (СДВГ) и аутизм.

Обсуждая расстройства различного спектра, автор приходит к нескольким интересным заключениям. Так, относительно СДВГ высказывается мысль, что расширение диагностических критериев и повышение уровня диагностики на самом деле являются основными подспудными факторами повсеместно наблюдающегося увеличения распространенности, хотя полностью возможность реального роста не отрицается [23]. В отношении расстройств аффективной сферы делается вывод о том, что наряду с возможным влиянием более активной диагностики, скорее все же имеет место реальный рост данного типа расстройств, который, впрочем, несколько замедлился за последние 10–15 лет. Что касается проявлений, регистрируемых альтернативными структурами (полиция, пенитенциарная система, система регистрации смертных случаев), в частности, таких как суицидальность, криминальность, антисоциальные проявления и «школьный буллинг», приводятся данные о преимущественном росте во многих странах. Отдельно автор высказывает мысль о том, что порой пугающая общественность и профессионалов картина ухудшения психического здоровья молодежи в экономически развитых странах Запада в значительной мере связана с тем, что в этих странах осуществляется больше соответствующих исследований, претендующих на объективность, в то время как в странах «со средним или низким экономическим уровнем» такие исследования крайне редки, в силу чего ситуация в этих странах остается неясной. В то же время, есть много оснований полагать, что эта ситуация не лучше, а в ряде случаев может быть и хуже, чем во внешне благополучном (но, тем не

менее, охваченном проблемами с подростками, судя по исследованиям) западном мире [23].

Оценки, основанные на обращаемости в систему здравоохранения или психологической помощи

В США обращения подростков к врачам, в ходе которых были выявлены признаки депрессии, с 1995 по 2002 год выросли с 1,4 млн в год до 3,2 млн в год [41]. По другим данным, в период с 1995 по 2010 год в США обращаемость к врачам общей практики, по итогам которой ставились психиатрические диагнозы, а также обращаемость к врачам-психиатрам лиц моложе 21 года росла опережающими темпами по сравнению с лицами старше 21 лет, причем этот рост практически совпадал с увеличением назначений психотропных препаратов [49]. Обращаемость по поводу психотерапевтической помощи среди молодых людей за указанный период также росла, в то время, как среди взрослых она снижалась [49].

В Германии наблюдался рост госпитализаций по поводу биполярного расстройства среди подростков в возрасте до 19 лет с 1,13 до 1,90 на 100 000, то есть на 68,5% в период с 2000 по 2007 год [35]. Работа, отражающая ситуацию в Голландии с обращаемостью к врачам общей практики, свидетельствует о том, что 6,6% детей и 7,5% подростков обращаются за помощью в связи с жалобами на психиатрические симптомы [75]. Из числа обратившихся, примерно 15% детей и треть подростков получают назначения психотропных препаратов, главным образом психостимуляторов и антидепрессантов [75]. Наибольших масштабов детская психофармакология достигла в США, где активно назначаются психостимуляторы для контроля гиперактивности и дефицита внимания и антидепрессанты с целью купирования симптомов депрессии [69].

Таким образом, данные по нагрузке на систему здравоохранения и психологической помощи говорят о более высокой обращаемости в последние десятилетия. Уже упоминалось, что в таком же ключе оцениваются данные со стороны правоохранительной и пенитенциарной системы, а также школьной системы в США [23]. В то же время, сравнительное австралийское исследование подростков, находящихся под следствием в 1989 и 2008/2009 годы не выявило существенных различий (при том что в целом выраженность проблем психического здоровья среди этой категории подростков существенно выше, чем в общей популяции) [58].

Самооценка психологического благополучия и субъективные жалобы

Определенный интерес представляют исследования, в которых оценивается массовость субъективных жалоб детей и подростков, отражающие «проблемы психического здоровья» – ощущение

переживания стресса и напряжения, тревоги, отдельные симптомы депрессии, нарушения сна и пищевого поведения, зависимость от интернета (гаджетов) и потребление психоактивных веществ. По национальным шведским данным в период с 1985 по 2005 год жалобы учеников 5, 7 и 9-х классов на свое психическое состояние (куда включены снижение самооценки, депрессия, тревога) существенно выросли [34]. Опросы старших подростков (16–18 лет, общее число 1 027) в Швеции показали, что усталость и грусть ощущали примерно 40% девушек и 20% юношей, в то время как ощущение постоянного напряжения и слишком высокие требования в школе отметили 64% девушек и 39% юношей [73]. Обсуждается также рост проблем психического здоровья среди более старшего контингента. Нарушения психического здоровья студентов – это быстро растущая проблема для университетов, требующая адекватного реагирования со стороны администрации и специально обученного персонала. В качестве возможных причин упоминается исключительно высокая интенсивность учебного процесса, информационные перегрузки, нездоровый стиль жизни, излишняя вовлеченность в интернет-контент и социальные сети [61].

Недавно завершен масштабный проект SEYLE (Saving and Empowering Young Lives in Europe), направленный на изучение психического здоровья подростков, охвативший 11 стран и более 12 000 школьников. Среди наиболее важных опубликованных на данный момент результатов можно отметить высокий процент тревоги и депрессии: 32% детей имели субпороговую и 5,8% – отчетливую тревогу (по шкале Зунга) и 29% детей – субпороговую и 10,5% – отчетливую депрессию (по шкале Бека) [70]. По данным проведенного нами аналогичного исследования, у 23% школьников в возрасте 14–16 лет в г.Одессе наблюдалась субпороговая, а у 7% – выраженная депрессия. При этом число детей с суицидальными попытками за последние 6 месяцев составило около 6% [10].

К сожалению, данный проект не дает возможности судить о динамике субъективных жалоб, хотя используемые в нем инструменты стандартизованы и широко применяются. В то же время, одно интересное наблюдение, полученное в ходе этого проекта, привлекает внимание. Так, было показано, что только 57,8% из более чем 11 тысяч подростков относятся к группе с низкими значениями всех видов рисков поведения, 13,2% имеют выраженные значения этого показателя и явно принадлежат к наиболее уязвимой группе, в то же время 29% составляют так называемую «невидимую группу» – без явных признаков экстернализирующих нарушений, но с высокими значениями патологического использования интернета и ТВ, с сидячим образом жизни и снижением среднего времени сна [20]. Оказалось, что у представителей этой «невидимой» группы

частота клинически выраженной тревоги (8% vs. 9,2%), подпороговой депрессии (33,2% vs. 34%), выраженной депрессии (13,4% vs. 14,7%) и суицидальных мыслей (42,2% vs. 44%) были очень близки к таковым в уязвимой группе. Таким образом, популяция подростков школьного возраста таит в себе большой потенциал в плане увеличения регистрируемых по традиционным критериям нарушений, которые связаны с некоторыми современными особенностями подростковой среды и субкультуры.

Исследования психического здоровья подростков свидетельствуют о значительных трудностях, переживаемых наиболее уязвимой частью подростковой популяции. Эти трудности связаны с проблемами семей, давлением со стороны сверстников, нагрузкой в школе, то есть обусловлены прежде всего психо-социальными факторами. В частности, в исследовании, проведенном в Италии, более 3 000 подростков отвечали на опросники, оценивающие поведенческие нарушения и психологическое состояние. Примерно 10% подростков (девочки чаще, чем мальчики) страдали от тех или иных психологических проблем. Проживание в неполной семье, низкий образовательный уровень матерей и низкие доходы в семье были ассоциированы с большей выраженностью эмоциональных и поведенческих нарушений [32]. По нашим данным, низкий социо-экономический статус семьи существенно сказывается на выраженности у подростков депрессивных симптомов, интенсивности субъективного ощущения стресса, психосоматических симптомах, чувстве одиночества и интенсивности суицидальных мыслей [57].

В определенных ситуациях психо-социальные проблемы и вызываемые ими эмоциональные и поведенческие нарушения могут индуцировать расстройства. Так, обследование младших школьников во Франции показало, что повседневные неприятности и негативные события жизни непосредственно связаны с нарушениями психического здоровья, в частности, с ранним началом курения и потребления алкоголя и формированием соответствующих зависимостей [26]. Эти взаимосвязи существенно зависят от пола и связаны с национально-культурным фактором – среди подростков из семей иммигрантов выраженность психологического дистресса и зависимостей выше [50].

Другие наблюдения

Ряд работ подчеркивает взаимосвязь между показателями физического и психического здоровья детей и подростков. Исследование из США указывает, что рост тревоги и депрессии происходит параллельно с нарастанием таких заболеваний, как астма, аллергии, заболевания респираторной системы и мигрень, причем нарушения психического здоровья в детстве ассоциированы с низкими социо-экономическими показателями во взрослом возрасте (доходы семьи, уровень образования, занятость) [27]. В Финском

исследовании у 70% молодых людей, покончивших с собой, выявлено то или иное физическое заболевание, среди них в 27% случаев встречалось и психическое расстройство. В то же время, среди суицидентов, не имевших соматического заболевания, диагноз психического расстройства встречался всего в 7% случаев [68]. Таким образом, физические заболевания и нарушения психического здоровья постоянно сопутствуют друг другу в детстве и подростковом возрасте, препятствуя полноценному развитию личности. Можно полагать, что в значительной степени это связано с гиподинамией, психосоматическими нарушениями, вовлеченностью в интернет-контент.

Проблема эпидемиологии психических расстройств у детей в Российской Федерации обсуждается в обстоятельном обзоре Л.А.Прониной [5]. Большое внимание уделено факторам риска возникновения данного типа расстройств в детском возрасте, в числе которых упоминаются в основном пре- и перинатальные факторы, семейная дезадаптация, дефекты воспитания. Основной акцент делается на микросоциальное окружение, включая школьный компонент. Обсуждается роль сочетанных нарушений физического и психического здоровья, нарушений развития, влияние экологических факторов, в частности, радиационного. В обзоре приводятся данные о росте распространенности психических болезней среди детей на некоторых территориях РФ с 1970 по 1990 год в 1,5 раза [5].

Автор обсуждает также ряд исследований, посвященных психологическим проблемам детей в образовательных учреждениях «нового типа» (гимназии, лицеи, элитные школы), число которых начало быстро расти после «перестройки». Ряд исследований свидетельствуют о большей распространенности нервно-психических заболеваний среди учащихся этих школ, о значительной выраженности астено-невротических и депрессивных расстройств, фобий и тревожности, а также о большей частоте патохарактерологических подростковых реакций и расстройств личности в целом и о высокой (порядка 70%) интеллектуальной и физической утомляемости. Отмечается также рост суицидальных проявлений среди подростков [5]. Аналогичные результаты получены в масштабном исследовании А.Б.Холмогоровой и С.В.Воликовой [14].

Эти данные, на наш взгляд, отражают то обстоятельство, что с переходом на новые экономические рельсы и социальный уклад происходит ухудшение психического здоровья детей и подростков в России (как и во многих других постсоветских республиках, учитывая общность социально-экономического контекста). К сожалению, как отмечает автор обзора [5], эпидемиологические исследования с применением стандартных методических подходов на постсоветском пространстве почти не встречаются, отдельные исследования анализи-

руют в основном обращаемость и заболеваемость по данным медицинской статистики, охватывая небольшие временные промежутки, что снижает научную ценность этой информации. В ряде источников, в основном социологического характера, сообщается о значительном росте признаков хронического стресса, трудностях материального характера и повышении потребления алкоголя, наркотиков и табака молодежью [5].

Сопоставление с динамикой суицидов

Уровень и динамика самоубийств отражают одновременно и психическое здоровье, и социальное благополучие общества – двух показателей, тесно связанных между собой. Суициды и суицидальные попытки ассоциированы с распространенностью нарушений аффективной сферы и выраженностью психо-социального стресса, которые также существенно зависят от социально-экономических обстоятельств [1]. Уровень самоубийств в специфических возрастных группах, несмотря на неточности регистрации причин смерти, остается одним из немногих объективных показателей, на который можно опираться при обсуждении изменений при значительных временных промежутках.

Нами проведен детальный анализ ситуации с подростковыми и молодежными суицидами по странам и континентам, опираясь на материалы национальной статистики и специальных исследований [9]. Общий вывод сводится к следующему: рост суицидов среди подростков за последние 30–50 лет – глобальное явление, охватившее страны Европы, Северной и Южной Америки, страны бывшего СССР, многие страны Азии и Тихоокеанского региона. Наиболее уязвимыми оказались представители аутохтонных народов, столкнувшиеся с влиянием глобализации и давлением повсеместно распространяющейся западной культуры, несущей консьюмеризм, индивидуализм, конкуренцию, гедонизм, деформацию традиционных ценностей и, как сопутствующее проявление – ухудшение психического здоровья [9]. Примерно с конца 90-х годов прошлого века во многих западных странах рост подростковых самоубийств приостановился (хотя уровни не вернулись к таковым 60-х годов), однако появилось много сообщений о росте в таких странах, как Индия, Китай, Шри Ланка, страны Латинской Америки и постсоветского пространства. Это также можно трактовать как следствие глобального столкновения культур и угрозы идентичности молодых людей. В целом в динамике психологического благополучия, общего и психического здоровья и суицидальности молодежи явно просматривается параллелизм. Так, например, исключительно высокие индексы суицидов среди молодежи традиционных народов Севера совпадают с высокой распространенностью среди них нарушений психического здоровья, в частности, аддикций [12].

Гипотезы и объяснения

Все эти факты требуют рационального объяснения. Как всегда, когда речь идет о психическом здоровье, причины могут лежать в плоскости социальных, психологических и биологических факторов. Мы обратили внимание на то, что в большинстве источников основное внимание уделяется социальным обстоятельствам. Так, в популярной монографии британских авторов R.Wilkinson и K.Pickett рассматривается широкий круг социальных проблем современного западного общества в связи с таким показателем, как индекс Джини – соотношение доходов наиболее богатой и бедной части общества, что отражает социально-имущественное расслоение, неравенство [74]. Авторы приводят многочисленные подтверждения тому, что средняя продолжительность жизни, детская смертность, а также уровень криминогенности, частота рождений детей у несовершеннолетних, уровень доверия в обществе, ожирение и, самое главное, психические расстройства, включая алкоголизм и наркоманию, мало зависят от ВВП на душу населения, но явно связаны прямой корреляционной связью с показателем социального неравенства. Авторы считают главной причиной уровень психо-социального стресса, порождаемого неравенством и борьбой за статус (статус-синдром), причем стресс, согласно их выкладкам, охватывает все слои общества, а не только его беднейшую часть [74].

Роль социального неравенства как фактора психического здоровья подростков детально проанализирована относительно недавно в систематическом обзоре F.Reiss. Автор рассмотрел 55 опубликованных исследований по данной теме, из которых 52 подтверждают обратную зависимость между социально-экономическим статусом семьи и выраженностью проблем психического здоровья подростков. Дети из семей с более низким уровнем социо-экономического благополучия в 2–3 раза чаще имеют то или иное расстройство или проблему, особенно если их статус не меняется в лучшую сторону, более того, снижение статуса провоцирует дальнейшее ухудшение [55].

На аналогичных позициях стоит R.Eckersley [28]. Он, в частности, упоминает такие факторы как бедность, социальная изоляция, стрессовые семейные обстоятельства, негативный стиль родительского воспитания, а также обращает внимание на растущее давление СМИ и информационных технологий, пропагандирующих насилие, соперничество, консьюмеризм, страх и тревогу, социальную маргинализацию и нереалистичные ожидания от будущего у молодежи, что порождает неминуемые фрустрации. Все это происходит на фоне продвижения либеральных подходов к трактовке аддиктивного и самоповреждающего поведения и снижения роли традиционного воспитания и ослабления влияния религии. При этом влияние всех этих обстоятельств в западном мире нарастало относительно постепенно, в то время как на постсоветском простран-

стве после «присоединения» к глобализованному миру их влияние усилилось резко за относительно короткий исторический период. Это сопровождалось деформациями в ценностной сфере – усилением роли индивидуализма, повышением ценности личного успеха в противовес ценностям коллективизма и взаимопомощи, росту гедонизма, прагматизма, морального релятивизма [15].

R.Eckersley [28] также упоминает экологические факторы, например, засилье низкопробного «быстрого» питания, химическое загрязнение окружающей среды, повышение потребления алкоголя и психоактивных веществ. Сюда следовало бы добавить радиационный фактор, часто упоминаемый психиатрами России, Украины и Беларуси – стран, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы. На популяционном уровне R.Eckersley обращает также внимание на личностные изменения, произошедшие среди молодых людей в западном мире за последние десятилетия, в частности, на рост нарциссизма, нейротизма и нарушений такого ключевого механизма саморегуляции как способность контролировать свою импульсивность и склонность к рисковому поведению.

S.Collishaw в своем обзоре, обсуждая круг причин, влекущих за собой неблагоприятную динамику психического здоровья молодежи, рассматривает изменения индивидуальной уязвимости, семейные факторы, факторы внесемейного характера и факторы более широкого (социо-экономического и культурно обусловленного) характера [23]. Говоря о факторе семьи, он упоминает такое явление в западном мире (которое становится все более глобальным), как увеличение доли неполных семей и гражданских браков. Мы считаем, что сюда смело можно добавить нарастающий тренд с экспериментированием в сфере семьи, от уравнивания поло-ролевых моделей до признания однополых браков. Так, попытка продемонстрировать, что отцы столь же эффективны, как и матери по уходу за больным ребенком (что нашло свое применение в практике предоставления больничных в Швеции) приводит к ухудшению психологического благополучия детей [48]. Вслед за ранними исследованиями, провозгласившими, что приемные дети в гомосексуальных семейных парах не отличаются в плане своего психологического и социального развития от детей в традиционных семьях [19, 51], более поздние исследования сообщают о ряде психологических проблем, связанных в частности, с формированием привязанности и повышенной тревожностью детей в таких семьях [31].

Ряд исследований обсуждают возможную связь между ростом нарушений психического здоровья среди подростков с увеличением распространенности аналогичных проблем у их родителей. То, что депрессии, тревожные расстройства и другие проблемы психического здоровья среди взрослого населения за последние десятилетия растут,

подтверждено в обобщающих обзорах [4, 7]. В одной из работ это предположение эмпирически подтверждено – нарастание эмоциональных проблем матерей в демографических когортах между 1986 и 2006 годами совпадало с ростом депрессий у подростков за этот же период времени [59]. Таким образом, поколение лиц с проблемами психического здоровья с большей вероятностью дает жизнь поколению детей с аналогичными проблемами, вследствие чего общая негативная тенденция нарастает.

Одной из возможных причин нарушений психического здоровья среди молодежи может быть увеличивающийся разрыв между поколениями, рост конфликтности во взаимоотношениях отцов и детей и рост уровня насилия по отношению к подросткам. Имеющиеся когортные исследования подтверждают это – рост психологических проблем среди подростков за последние годы ассоциирован с семейными проблемами и частыми ссорами с родителями [62]. В нашей культурной традиции проблемы семей иногда рассматривают под другим углом зрения, так А.М.Карпов обращает внимание на ломку традиций в семейном воспитании, на трансформацию матрицы семьи и смену «патерналистской» (основанной на авторитете фигуры отца) модели семейного воспитания на «менеджерскую». По мнению автора, это может провоцировать рост личностных расстройств. В данном случае подчеркивается взаимосвязь психологического, духовного и микросоциального факторов [2].

Если говорить о внесемейных факторах, то основное внимание привлекает школьная среда. Американские авторы обсуждают конфликтность и буллинг в школах и считают, что академическая среда все чаще выступает как фактор хронического стресса для подростков [72]. В нашем исследовании психического здоровья подростков на первом месте среди субъективных жалоб подростков стоит увеличение академической нагрузки, в то время как школьный буллинг – на втором [11].

В современном мире наблюдаются большие дисбалансы в выраженности и направленности психосоциальных проблем в различных регионах и культурных средах. В регионах, охваченных конфликтами, с высоким уровнем насилия и серьезными ограничениями по безопасности, при значительной смертности взрослого населения, дети и подростки становятся наиболее уязвимой частью населения, что неминуемо отражается на их психическом здоровье [39]. В то же время, спровоцированный конфликтами кризис в бедных регионах мира влечет за собой интенсивную миграцию населения в благополучные страны, причем дети мигрантов, как правило, демонстрируют более высокие показатели нарушений психического здоровья (депрессия, тревога, посттравматические состояния, психосоматические расстройства), особенно при недостаточной родительской заботе [67]. Что касается фактора миграции, то даже

в относительно благополучной обстановке, вне связи с конфликтными ситуациями, переезд семьи, особенно при негативной оценке его последствий подростком, ассоциирован с ухудшением психологического благополучия [13]. В целом движение больших масс населения, отмечаемое в последнее время в глобальном масштабе, безусловно, может вносить вклад в регистрируемое увеличение проблем психического здоровья молодежи.

Все эти явления связаны с социально-экономическими и культурно обусловленными факторами, столь характерными для современного глобального мира. Это становится особенно заметно при оценке ситуации в густонаселенных регионах, лишь недавно вовлеченных в глобальный контекст. Ряд работ из интенсивно развивающихся стран Азиатского региона (Индия, Китай) обсуждают относительно быстрые социальные перемены и связанные с ними урбанизацию, демографические дисбалансы (постарение населения), либерализацию в отношениях между полами, эволюцию семейных ценностей, нарастающее социально-экономическое неравенство, вестернизацию образа жизни, конфликт культур и социальный конфликт с позиций их влияния на психическое здоровье населения, включая молодежь [16, 47, 52]. В то же время, и в западном мире динамика социальных дисбалансов и рост неравенства признается в качестве важного фактора, усиливающего эмоциональный дистресс, выявляемый в когортных исследованиях. Так, по имеющимся данным, за последнюю четверть XX века различия в выраженности эмоционального дистресса между семьями с высоким и низким достатком выросла в 4 раза [33].

О возможной роли эволюционно-биологических механизмов

Признавая многообразие причин нарушений психического здоровья, особенно среди подростков, не следует забывать о возможной роли биологических механизмов. Для человеческой популяции социальная среда является ведущей частью окружающей среды, в связи с чем проблемы адаптации и биологической эволюции можно рассматривать в том числе и с позиций влияния динамичной социальной среды и ее взаимодействия с генотипами и поведенческими (в т.ч. репродуктивными) стратегиями. С точки зрения эволюционной психиатрии [66], представляет интерес, что кардинально (и относительно быстро) изменилось в жизни человека современного общества. Эти изменения могут оцениваться в контексте перехода от аграрного общества к индустриальному и постиндустриальному (информационному).

Можно отметить три важных обстоятельства, отражающих динамику за последние 100–150 лет, особенно в экономически развитых странах – снижение уровня социальной поддержки, изменение характера труда и хронизацию [7]. Первый

фактор обусловлен так называемой демографической модернизацией – уменьшением числа детей в семье и увеличением продолжительности жизни. Следствием становится снижение числа людей в окружении каждого индивидуума, способных оказывать поддержку и сочувствие, за чем закономерно следует одиночество и депрессия [38]. Второй фактор связан с тем, что если еще 100–150 лет назад подавляющее большинство людей на планете были заняты физическим (чаще всего, сельскохозяйственным) трудом, в то время как сегодня основная масса людей занята трудом «в офисе». Это резко повышает нагрузку на нейронные сети и функциональные структуры нервной системы, следствием чего и становится рост заболеваний, «связанных с мозгом». В силу перехода к интеллектуальным видам труда произошли изменения в системе образования, резко усилилась нагрузка на детей и подростков в школах и на молодежь в университетах, что способствует ранним перегрузкам. С другой стороны, снижение физической активности ослабило защитную роль этого фактора относительно деменций, стрессовых расстройств и депрессии.

Все это происходит на фоне хронизации стресса – ситуации, при которой стресс становится глобальным и постоянным и приобретает характер психо-социального стресса. Психо-социальный стресс чаще всего концептуализируется как стресс, связанный с современным циклическим характером труда, несправедливым распределением материальных благ, невозможностью контролировать свою жизнь, видеть перспективы и развиваться, то есть в значительной степени как «субъективно ощущаемый стресс» [22, 40, 63]. Несмотря на значительную роль субъективного фактора психо-социальный стресс реализуется через консервативные биологические механизмы, связанные с нейро-эндокринной регуляцией функций и их генетическим контролем [7, 8]. В настоящее время накапливаются данные о том, что сигналы внешней среды (прежде всего, социальной) через эффекты гормонов стресса способны оказывать влияние на активность генома, затрагивая эпигенетические механизмы – химические модификации ДНК, гистонных белков и синтез некодирующих микро-РНК. Эти изменения, возникая чаще всего на ранних этапах развития под влиянием стрессовых воздействий, формируют долгосрочные функциональные последствия за счет установления устойчивого (на всю оставшуюся жизнь) профиля активности генов [60]. Экспрессия (или торможение активности) генов, как показывают исследования, особенно касаются биологических механизмов реагирования на стресс, родительского поведения в период репродукции, участвуют в консолидации памяти, активности иммунной системы и многих других процессах, имеющих отношения к вероятности возникновения болезней или наоборот, сохранения здоровья, особенно психического [56].

Эпигенетические механизмы, трансформируя сигналы социальной среды в долгосрочные паттерны активности генома, могут также оказывать влияние на созревание мозга, его клеточный состав, межнейрональные контакты и активность различных функциональных структур. В результате оказывается, что факторы внешней среды в конечном итоге важнее для состояния биологических систем, чем гены, поскольку существует динамический посредник между средой и геномом – эпигеном. Формирующееся в условиях хронизации стресса состояние аллостаза (напряженного системно-антисистемного баланса, износа биологических систем, вкуче с эпигенетическими программами, зависящими прежде всего от ранних этапов развития) приводит к тому, что социальные факторы «внедряются под кожу», становятся драйверами повреждений критических мозговых структур, более всего связанных с психическим здоровьем (миндалины, гиппокамп и префронтальной коры) [36, 42].

В последние десятилетия мы являемся свидетелями нарастания стрессового эффекта, связанного с повсеместным давлением информационного потока, приходит новое поколение, родители которых уже выросли в новых стрессовых условиях. Все это укладывается в некую логическую схему, но для того, чтобы лучше объяснить и предупредить негативные тенденции в сфере психического здоровья, нужны прицельные междисциплинарные исследования взаимодействия социальных, психологических и биологических факторов. Эпигенетические механизмы в данном контексте выглядят как приемлемое объяснение тех относительно быстрых нарушений в сфере психического здоровья, которые проявляются в подростковой среде, особенно с учетом возможной трансгенерационной передачи некоторых паттернов генной активности [36, 56, 60].

Вся эта схематизация имеет потенциал для объяснения нарушений психического здоровья, в то же время, все таки большая часть подростковой популяции остается интактной, а определенная часть, несомненно, получает некие выгоды от ускоренного развития, связанного с обогащенной социальной и информационной средой. Мы полагаем, что изменения, произошедшие при переходе от аграрной эпохи к промышленной и далее, к информационной, вполне возможно, влекут за собой нарастание дифференциации в популяционном распределении психического здоровья – увеличение разрыва между теми, кто не только приспособится, но и получит ускоренное развитие, и теми, кто не справится и пополнит ряды пациентов психотерапевтов и психиатров. Так, привлекательно выглядит гипотеза, что рост СДВГ у современных детей – это результат приспособления современных детей к изменившейся обстановке, к информационным перегрузкам, постоянному телевизионному контенту, игровым приставкам, требующих мгновенного реагирования и, в какой-то степени,

итог технологий раннего развития, которые направлены на ускоренное освоение современных информационных потоков [37]. Разумеется, эти нарушения возникнут у тех, кто оказывается наиболее уязвим в таком внешнем воздействии, например, в силу имеющихся предрасположений и личностных особенностей, в то время как кто-то трансформирует это в навыки ускоренного развития.

В то же время, можно предположить, что изменения, связанные с демографической модернизацией, одиночеством и снижением уровня социальной поддержки, вызванные переходом от аграрного к индустриальному обществу, создают некий контекст, предрасполагающий к нарастанию проблем психического здоровья общества в целом. На этом фоне глобальное нарастание социального неравенства, усиление конкуренции при усиливающемся давлении информационных потоков, продвигающих индивидуализм, гедонизм и консьюмеризм, к которым особенно чувствительно молодое поколение, становится фактором, наиболее неблагоприятным для молодежи. Предстоит понять, в какой мере поведенческие стратегии в отношении здоровья, дисбалансы в рождаемости среди групп с различными характеристиками, трансгенерационные эпигенетические эффекты и стресс-индуцированные нарушения вносят свой вклад в популяционные характеристики психического здоровья. Это требует построения соответствующих теоретических моделей и их подтверждения данными соответствующих исследований.

Заключение

Ухудшение психического здоровья молодежи в последние десятилетия является объективной реальностью. Возможно ситуация не столь катастрофична, как об этом порой принято было говорить до начала XXI века, однако объективные исследования, несмотря на методические трудности, говорят о реальном росте распространенности целого комплекса субклинических нарушений, которые во множестве случаев перерастают в диагностируемые расстройства. На первых местах в перечне выявляемых расстройств у подростков и молодых людей стоят тревога и депрессия, аддикции, а также поведенческие расстройства (гиперактивность), что вероятно связано с психо-социальными особенностями данной возрастной группы. Исходя из ряда эпидемиологических данных, создается впечатление, что распространенность нарушений психического здоровья среди молодежи не ниже, а даже выше, чем в общей популяции. На фоне этого растут суицидальные проявления среди подростков. Если самоубийство в конце жизни или в кризисные периоды среднего возраста еще можно иногда оправдать, то самоубийство в начале жизни выглядит особенно катастрофично и явно свидетельствует о нездоровье общества. При этом старшие школьники и студенты – казалось бы наиболее жизнерадостная и благо-

получная часть общества, в значительной своей части (от 30 до 70%) жалуется на постоянный стресс, перенапряжение, депрессию, непрестанную тревогу, страдает соматоформными расстройствами и зависимостями.

Данные тенденции наблюдаются во многих странах мира, по крайней мере, в тех, которые охвачены соответствующими исследованиями. Как правило, это развитые страны с эффективной экономикой и неплохим уровнем жизни. Существует

целый комплекс причин, которые могут приводить к подобным негативным тенденциям, они лежат в плоскости биологических, психологических, социальных и ценностных факторов. Каждая из этих причин вносит свой небольшой вклад, формируя современный тренд. Наличие в подростковой среде «невидимой» для психиатрии и клинической психологии достаточно большой группы потенциально уязвимых лиц, вероятно, является тем резервом, за счет которого этот тренд поддерживается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войцех В.Ф. Клиническая суицидология. М.: Миклош, 2007. 280 с.
2. Карпов А.М. «Семейные» причины роста распространенности расстройств личности // Уральский журн. психиатрии, наркологии и психотерапии. 2014. Т. 2. С. 69–77.
3. Коннор Д. Агрессия и антисоциальное поведение у детей и подростков. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2005. 288 с.
4. Митихина И.А., Митихин В.Г., Ястребов В.С., Лиманкин О.В. Психическое здоровье населения мира: эпидемиологический аспект (зарубежные исследования 2000–2010 гг.) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011. Т. 111, № 6. Р. 4–14.
5. Пронина Л.А. Эпидемиология психических расстройств у детей // Доступно по ссылке: <http://www.otrok.ru/medbook/listmed/epid.htm>
6. Резник А.М., Костюк Г.П., Ханнанова А.Н. Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26, № 3. С. 101–108.
7. Розанов В.А. Рост нарушений психического здоровья в мире – психиатрическая эпидемиология современности // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии. 2015. Т. 3. С. 6–21.
8. Розанов В.А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 1. С. 79–88.
9. Розанов В.А. Самоубийства среди детей и подростков – что происходит и в чем причина? // Суицидология. 2014. Т. 5, № 4. С. 16–31.
10. Розанов В.А., Уханова А.И., Пилягина Г.Я. и соавт. Выявление скрытых аутодеструктивных тенденций у подростков и обоснование возможности организации школьной системы суицидальной превенции // Укр. вісник психоневрології. 2012. Т. 20. С. 219.
11. Розанов В.А., Уханова А.И., Волканова А.С., Рахимкулова А.С., Пизарро А., Бирон Б.В. Стресс и суицидальные мысли у подростков // Суицидология. 2016. Т. 7, № 3. С. 20–32.
12. Семенова Н.Б. Распространенность и факторы риска самоубийств среди коренных народов: обзор зарубежной литературы // Суицидология. Т. 8, № 1. С. 17–39.
13. Уханова А.И., Розанов В.А. Смена места жительства в структуре социально-экономических детерминант психического здоровья старших школьников // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2017. Т. 9, № 3. С. 10 [Электронный ресурс]. URL: <http://mprj.ru/>
14. Холмогорова А.Б., Воликова С.В. Основные итоги исследований факторов суицидального риска у подростков на основе психосоциальной многофакторной модели расстройств аффективного спектра. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. N 2. URL: <http://medpsy.ru>
15. Черкасова А.А. Жизненные ценности студенческой молодежи в России и США: социологический анализ. Автореф. дисс. канд. социол. Наук. Екатеринбург, 2012. 26 с.
16. Aggarwal S., Berk M. Evolution of adolescent mental health in a rapidly changing socioeconomic environment: a review of mental health studies in adolescents in India over last 10 years // Asian J. Psychiatr. 2015. Vol. 13. P. 3–12.
17. Balázs J., Miklósi M., Keresztény A. et al. Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk // J. Child Psychol. Psychiatry. 2013. Vol. 54. P. 670–677.
18. Bor W., Dean A.J., Najman J. et al. Are child and adolescent mental health problems increasing in the 21st century? A systematic review // Aust. NZ J. Psychiatry. 2014. Vol. 48. P. 606–616.
19. Brewaeys A., van Hall E.V. Lesbian motherhood: the impact on child development and family functioning // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 1997. Vol. 18. P. 1–16.
20. Carli V., Hoven C.V., Wasserman C. et al. A newly identified group of adolescents at “invisible” risk for psychopathology and suicidal behavior: findings from the SEYLE study // World Psychiatry. 2014. Vol. 13. P. 78–86.
21. Carvalho M., De Matos M.G. Social Adventure Project Team. Psychosocial determinants of mental health and risk behaviours in adolescents // Glob. J. Health Sci. 2014. Vol. 6. P. 22–35.
22. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress // J. Health Soc. Behav. 1983. Vol. 24. P. 385–396.
23. Collishaw S. Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health // J. Child. Psychol. Psychiatry. 2015. Vol. 56. P. 370–393.
24. Collishaw S., Maughan B., Goodman R., Pickles A. Time trends in adolescent mental health // J. Child Psychol. Psychiatry. 2004. Vol. 45. P. 1350–1362.
25. Collishaw S., Maughan B., Natarajan L. et al. Trends in adolescent emotional problems in England: a comparison of two national cohorts twenty years apart // J. Child Psychol. Psychiatry. 2010. Vol. 51. P. 885–894.
26. Courtois R., Reveilliere C., Paus A. et al. Links between stress factors, mental health and initial consumption of tobacco and alcohol during preadolescence // Encephale. 2007. Vol. 33. P. 300–309.
27. Delaney L. Childhood health: trends and consequences over the life course // Future Child. 2012. Vol. 22. P. 43–63.
28. Eckersley R. Troubled youth: an island of misery in an ocean of happiness, or the tip of an iceberg of suffering? // Early Interv. Psychiatry. 2011. Vol. 5. P. 6–11.
29. Fombonne E. Increased rates of depression: update of epidemiological findings and analytical problems // Acta Psychiatr. Scand. 1994. Vol. 90. P. 145–156.
30. Fombonne E. Increased rates of psychosocial disorders in youth // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 1998. Vol. 248. P. 14–21.
31. Fond G., Franc N., Purper-Ouakil D. Homosexual parenthood and child development: present data // Encephale. 2012. Vol. 38. P. 10–15.
32. Frigerio A., Rucci P., Goodman R. et al. Prevalence and correlates of mental disorders among adolescents in Italy: the PrISMA study // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. 2009. Vol. 18. P. 217–226.
33. Gore Langton E., Collishaw S., Goodman R. et al. An emerging income differential for adolescent emotional problems // J. Child Psychol. Psychiatry. 2011. Vol. 52. P. 1081–1088.
34. Hagquist C. Discrepant trends in mental health complaints among younger and older adolescents in Sweden: an analysis of WHO data 1985–2005 // J. Adolesc. Health. 2010. Vol. 46. P. 258–264.
35. Holtmann M., Duketis E., Poustka L. et al. Bipolar disorder in children and adolescents in Germany: national trends in the rates of inpatients, 2000–2007 // Bipolar. Dis. 2010. Vol. 12. P. 155–163.
36. Jawahar M.C., Murgatroid C., Harrison E.L. et al. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review of novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders // Clin. Epigenetics. 2015. P. 7. P. 122.
37. Jensen P.S., Mrazek D., Penelope M.D. et al. Evolution and revolution of child psychiatry: ADHD as a disorder of adaptation // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1997. Vol. 36. P. 1672–1679.
38. Kirchengast S., Haslinger B. The association between mild geriatric depression and reproductive history – a Darwinian approach // Anthropol. Anz. 2010. Vol. 68. P. 209–220.
39. Lopez-Ibor J.J., Christodoulou G., Maj M. et al. Disasters and mental health. Chichester: Wiley, 2006.
40. Lundberg U. Stress, subjective and objective health // Int. J. Soc. Welfare. 2006. Vol. 15. P. S. 41–S. 48.
41. Ma J., Lee K.V., Stafford R.S. Depression treatment during outpatient visits by US children and adolescents // J. Adolesc. Health. 2005. Vol. 37. P. 434–442.

42. McEwen B.S., Gianaros P.J. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health and disease // *Ann. NY Acad. Sci.* 2010. Vol.1186. P. 190–222.
43. McMartin S.E., Kingsbury M., Dykxhoorn J. et al. Time trends in symptoms of mental illness in children and adolescents in Canada // *CMAJ.* 2014. Vol.186. P. 672–678.
44. Merikangas K.R., Nakamura E.F., Kessler R.C. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2009. Vol.11. P. 7–20.
45. Mojtabai R., Jorm A.F. Trends in psychological distress, depressive episodes and mental health treatment-seeking in the United States: 2001–2012 // *J. Affect. Dis.* 2015. Vol. 174. P. 556–561.
46. Mojtabai R., Olfson M., Han B. National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults // *Pediatrics.* 2016. Vol. 138.
47. Nambiar D., Razzak J., Afsana K. et al. Mental illness and injuries: emerging health challenges of urbanisation in South Asia // *BMJ.* 2017. Vol. 357. j1126.
48. Norstrom L., Lindberg L., Mansdotter A. Could gender equality in parental leave harm offspring's mental health? A registry study of the Swedish parental/child cohort of 1988/1989 // *Int. J. Equity Health.* 2012. Vol.11. P. 19.
49. Olfson M., Blanco C., Wang S. et al. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians // *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71. P. 81–90.
50. Oppedal B., Roysamb E. Mental health, life stress and social support among young Nigerian adolescents with immigrant and host national background // *Scand. J. Psychol.* 2004. Vol. 45. P. 131–144.
51. Patterson C.J. Children of lesbian and gay parents // *Child Dev.* 1992. Vol. 63. P. 1025–1042.
52. Prasad K.M., Angothu H., Mathews M.M. et al. How are social changes in the twenty first century relevant to mental health? // *Indian J. Soc. Psychiatry.* 2016. Vol. 32. P. 227–237.
53. Ravens-Sieberer U., Erhart M., Gosch A. et al. Mental health of children and adolescents in 12 European countries – results from the European KIDSCREEN study // *Clin. Psychol. Psychother.* 2008. Vol. 15. P. 154–163.
54. Ravens-Sieberer U., Wille N., Erhart M. et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents in Germany: results of the BELLA study within the National Health Interview and Examination Survey // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2008. Vol.17. P. 22–33.
55. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review // *Soc. Sci. Med.* 2013. Vol.90. P. 24–31.
56. Rozanov V.A. Epigenetics: Stress and Behavior // *Neurophysiology.* 2012. V. 44. P. 332–350.
57. Rozanov V.A., Reytarova T., Uhanova A., Pilyagina G. Ya., Reytarova A., Rakhimkulova A. Adolescents mental health evaluation with regards of families' socio-economic problems // *Psychiatry and Related Sciences. The First Interdisciplinary Congress (Athens, 29 Nov.-02 Dec, 2012), p.265–266.*
58. Sawyer M.G., Guidolin M., Schulz K. et al. Mental health problems among young people on remand: has anything changed since 1989? // *Aust. NZ J. Public Health.* 2010. Vol. 34. P. 594–597.
59. Schepman K., Collishaw S., Gardner F. et al. Do changes in parent mental health explain trends in youth emotional problems? // *Soc Sci Med.* 2011. Vol.73. P. 293–300.
60. Stankiewicz A.M., Swiergiel A.H., Lisowski P. Epigenetics of stress adaptation of the brain // *Brain Res. Bull.* 2013. Vol. 98. P. 76–92.
61. Storrie K., Ahern K., Tuckett A. A systematic review: Students with mental health problems – a growing problem // *Int. J. Nurs. Pract.* 2010. Vol.16. P.1–6.
62. Sweeting H., West P., Young R., Der G. Can we explain increases in young people's psychological distress over time? // *Soc. Sci. Med.* 2010. Vol. 71. P. 1819–1830.
63. Theorell T., Karasek R.A. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research // *J. Occup. Health Psychol.* 1996. Vol.1. P. 9–26.
64. Twenge J.M. Generational differences in mental health: are children and adolescents suffering more, or less? // *Am. J. Orthopsychiatry.* 2011. Vol. 81. P. 469–472.
65. Twenge J.M., Gentile B., DeWall C.N. et al. Birth cohort increase in psychopathology among young Americans. 1938–2007: a cross temporal meta-analysis of the MMPI // *Clin. Psychol. Rev.* 2010. Vol. 30. P.145–154.
66. Varga S. Evolutionary psychiatry and depression: testing two hypotheses // *Med. Health Care Philos.* 2012. Vol.15. P. 41–52.
67. Vervliet M., Meyer-Demott M.A., Jakobsen M. et al. The mental health of unaccompanied refugee minors on arrival in the host country // *Scand. J. Psychol.* 2014. Vol. 55. P. 33–37.
68. Viilo K.M., Timonen M.J., Hakko H.H. et al. Lifetime prevalence of physical diseases and mental disorders in young suicide victims // *Psychosom. Med.* 2005. Vol. 67. P. 241–245.
69. Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology // *Int. Rev. Psychiatry.* 2008. Vol. 20. P.121–126.
70. Wasserman D. Review of health and risk-behaviours, mental health problems and suicidal behaviours in young Europeans on the basis of the results from the EU-funded Saving and Empowering Young Lives in Europe (SEYLE) study // *Psychiatr. Pol.* 2016. Vol. 50. P.1093–1107.
71. Weissman M.M., Wolk S., Goldstein R.B. et al. Depressed adolescents grown up // *JAMA.* 1999. Vol. 281. P.1707–1713.
72. West P., Sweeting H. Fifteen, female and stressed: Changing patterns of psychological distress overtime // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2003. V.44. P. 399–411.
73. Wiklund M., Malmgren-Olsson E.B., Ohman A. et al. Subjective health complaints in older adolescents are related to perceived stress, anxiety and gender - a cross-sectional school study in Northern Sweden // *BMC Public Health.* 2012. Vol.12. P. 993
74. Wilkinson R., Pickett K. The Spirit Level: Why More Equal Societies Almost Always Do Better. – London: Allen Lane, 2009. Доступно по ссылке: <http://www.equalitytrust.org.uk/resources/spirit-level/mental-health>
75. Zwaanswijk M., van Dijk C.E., Verheij R.A. Child and adolescent mental health care in Dutch general practice: time trend analyses // *BMC Fam. Pract.* 2011. Vol.12. P. 133.

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ – ПОПЫТКА ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДЕСЯТИЛЕТИЯ С УЧЕТОМ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ

В.А. Розанов

Эпидемиологические исследования, а также оценки субъективных жалоб и психологических характеристик подростков, охватывающие большие временные периоды (десятилетия), говорят о реальном росте распространенности целого комплекса субклинических нарушений психического здоровья среди молодежи, которые во множестве случаев перерастают в диагностируемые расстройства. На первых местах в перечне выявляемых расстройств у подростков и молодых людей стоят тревога и депрессия, аддикции, а также поведенческие расстройства, что вероятно связано с психо-социальными особенностями данной возрастной группы. Эти данные не могут быть объяснены только изменившимися критериями постановки диагнозов или повышенной врачебной настороженностью. Наиболее вероятным фактором, провоцирующим ухудшение психического здоровья, является психо-социальный стресс, связанный

с социальным неравенством, информационными перегрузками, глобальными изменениями, усиливающими одиночество и снижение уровня социальной поддержки. Применительно к подростковому возрасту может иметь значение эволюция индивидуальной уязвимости, семейных факторов, факторов внесемейного характера (школа, подростковые сообщества) и факторов более широкого социо-экономического и культурно обусловленного характера. Роль стресса в провоцировании нарушений психического здоровья может происходить за счет вовлечения эпигенетических механизмов с трансгенерационной передачей. Для объяснения наблюдаемых тенденций необходим синтез биологических, психологических и социальных представлений.

Ключевые слова: психическое здоровье детей и подростков, динамика за последние десятилетия, био-психо-социальный подход.

EVOLUTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS MENTAL HEALTH FOR THE LAST DECADES: AN ATTEMPT OF OBJECTIVE EVALUATION BASED ON DIFFERENT APPROACHES

V.A. Rozanov

Epidemiological studies as well as evaluation of subjective complaints and psychological characteristics covering big time periods (decades) testify on growing prevalence of a number of subclinical mental health disturbances in adolescents, which often turn into diagnosed disorders. Most frequent disorders in adolescents and young people are anxiety and depression, addictions, as well as behavioral disorders, which are associated with the psycho-social characteristics of this age group. These data most likely reflect the real growth of prevalence and cannot be explained only by changed diagnostic criteria or increased medical awareness. Most probably they are induced by psychosocial stress, associated with social inequalities, information overload, and other global changes that lead to

loneliness and low level of social support. For adolescents such factors as changes in individual vulnerability, family factors, wider environment (school, reference groups) and even wider social, economic and other factors provoking psycho-social stress may be essential. Psycho-social stress may program mental health disturbances by triggering epigenetic mechanisms that may be a subject of transgenerational propagation. For better understanding of observed tendencies synthesis of biological, psychological and social approaches is needed.

Key words: children and adolescents mental health, last decades changes, bio-psycho-social approach.

Розанов Всеволод Анатольевич – профессор, доктор медицинских наук, профессор психологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: vsevolod.rozanov.53@gmail.com

В ПОИСКАХ «НАСЛЕДСТВЕННЫХ» ФОРМ ДЕПРЕССИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Е.Д. Касьянов¹, Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России

² ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Выявление наследственной отягощённости в процессе клинического опроса – один из обязательных этапов диагностического процесса. Многие психические расстройства могут встречаться у нескольких членов семей в разных поколениях [31], а наличие сходных признаков заболевания у родственников больного может указывать на наследственный характер патологии. Этот факт способствовал проведению первых фундаментальных генетических исследований в области психических расстройств.

Феномен наследственной отягощённости и результаты генетических исследований послужили причиной выделения семейных форм заболеваний не только в соматической медицине, но и в психиатрии. Так, ярким примером является выделение семейной формы болезни Альцгеймера – аутосомно-доминантной семейной болезни Альцгеймера (Autosomal dominant familial Alzheimer's disease) [50], которая характеризуется более ранним началом (43 года), более выраженными двигательными расстройствами и худшим прогнозом, чем «классическая» болезнь Альцгеймера [45]. Как видно из примера, выделение семейных форм предполагает наличие специфического фенотипа, имеющего сходную траекторию развития у членов семьи в разных поколениях. Эти данные позволили не только уточнить патогенетические механизмы, но и выделить определённые группы риска, что дало возможность для ранней профилактики и разработки новых подходов к терапии.

Вместе с тем, не все случаи семейной патологии являются наследственными, так как болезнь может быть обусловлена влиянием на членов семей одинакового вредного фактора (например, чрезмерный стресс, проживание в экологически неблагоприятном районе и др.). В то же время, спорадические случаи, когда заболевание присутствует только у одного члена семьи, не исключают наследственного характера той или иной болезни [63]. В связи с этим, феномен семейной отягощённости требует проведения дополнительных диагностических изысканий

для верификации нозологической принадлежности патологии. При этом сам семейный анализ является полезным инструментом как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

Наследственные формы любого заболевания – наиболее тяжелые, быстро прогрессирующие и «злокачественные», требующие ранней дифференцированной диагностики в целях эффективной, часто специфической и персонифицированной терапии. Однако в систематике психических расстройств такие формы не выделяются, клиническая картина «наследственной» психической патологии слабо дифференцирована, а семейная отягощённость по психическим расстройствам рассматривается вне специфических «наследственных» клинических характеристик заболевания, которые остаются неопределёнными.

Сегодня в психиатрии одним из объектов семейных исследований может рассматриваться депрессия, которая входит в обширный класс мультифакториальных заболеваний полигенной природы с наследственным предрасположением, и генетические факторы играют значительную роль в их формировании, развитии и клинических проявлениях [18]. Патологические механизмы формирования депрессии определяются дисрегуляцией нейро-эндокринно-иммунологических процессов [2], контролируемых генетическими факторами [35, 48].

Считается, что генетический риск развития таких мультифакториальных заболеваний, как депрессия формируется за счет совместного (аддитивного) влияния множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [22, 39]. В случае выявления и валидации наиболее значимых генетических маркеров будет возможен прогноз риска развития таких заболеваний на основе генетического тестирования [39].

Генетический риск – «спектральный» популяционный феномен, каждый индивидум в популяции имеет свой уровень генетического риска – от крайне низкого до крайне высокого. В рамках биопсихосо-

циальной модели этиопатогенеза полигенных мультифакториальных заболеваний, к которым относится и депрессия, реализация генетического риска происходит в процессе взаимодействия трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, причем два последних также имеют свои уровни генетического контроля [1].

Генетическое влияние на черты личности, темперамента и характера оценивается в 55–65% [6], а генетический контроль социального домена осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры [13], социальной адаптации и социального функционирования [47] и составляет до 30–35%. Личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска [1].

С учетом многоуровневого и существенного генетического контроля всех доменов биопсихосоциальной модели, роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

Индивидуальный уровень генетического риска является исходным и врожденным, а его реализация – переход вероятности заболевания в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как «триггеров» или «модификаторов» [1].

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» [1].

Клинические проявления самой депрессии гетерогенны и формируются в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей раннего развития, а также влияния чрезмерного стресса [5], который, вне зависимости от типа стрессора (психологического и/или физического), на нейробиологическом уровне проявляется одинаково [25].

Поиск отдельных подтипов депрессии – сложная задача, попытки решения которой предпринимались на основании выделения специфичности клинической картины [4], вариантов течения [9] и ответа на терапевтические воздействия [3, 41]. Такой подход дал много гипотез, но даже при выделении определенных биологических показателей их генетическая валидность оставалась проблематичной в связи со сложностью патофизиологических механизмов в формировании определенных фенотипов, а также с трудностью доказательств их устойчивости в течении заболевания и наследуемости в семьях.

Рассмотрение семейной депрессии как отдельного подтипа имеет ряд преимуществ. В первую очередь, наследственная предрасположенность уже пред-

полагает наличие определенных генетических или эпигенетических факторов, которые могут определять не только риски развития заболевания, но и его фенотипические особенности. Кроме того, семейная отягощенность является явным, простым и хорошо выявляемым в клинической практике признаком существенного генетического влияния. Подробный сбор семейного анамнеза в отношении изучаемого заболевания и выявление случаев заболевания на клиническом или субклиническом уровнях дают адекватные результаты, особенно при привлечении близких родственников пациента в качестве дополнительного источника информации о семье.

Вместе с тем, для подтверждения рассмотрения семейной депрессии как отдельного подтипа депрессивного расстройства необходимо: 1) выделение клинических характеристик, отличающих семейную депрессию от спорадических случаев заболевания; 2) наличие доказательств о специфическом течении данной патологии, включая особенности траектории развития не только у определенного индивидуума, но и у его родственников; 3) изучение влияния средовых факторов на риски развития депрессии в пределах семьи; 4) доказательства наследуемости в семейных и близнецовых исследованиях; 5) молекулярно-генетическое подтверждение наличия специфических механизмов при формировании семейной депрессии.

Целью настоящего обзора является анализ данных современных клинических, генетических и биологических исследований по вопросу выявления «наследственных» форм депрессии.

Семейные и близнецовые исследования депрессии

В результате проведения в 80–90-е годы прошлого столетия широкомасштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности психических расстройств и рисков их развития среди населения (таблица) было обнаружено, что у индивидуумов с семейной отягощенностью, составляющих группу риска, вероятность развития депрессивных состояний увеличивается более чем в 2 раза. Это дало возможность предположить, что такая семейная агрегация депрессии может иметь генетический характер [19].

Результаты мета-анализа высококачественных семейных и близнецовых исследований показали, что наследуемость депрессии находится в диапазоне от 31 до 42% [48]. При этом распространенность депрессии была выше у дизиготных близнецов (около 69%), нежели монозиготных. Однако доказательств того, что факторы окружающей среды каким-либо образом способствовали семейной агрегации депрессии в анализируемых работах представлено не было.

В другом крупномасштабном близнецовом исследовании наследуемость депрессии составила 38% [29]. Кроме этого, получены данные о том, что потом-

ство родителей с депрессией и коморбидным ей деструктивным расстройством поведения (ДРП), имели более высокие показатели распространенности как депрессии, так и ДРП, и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по сравнению с потомством родителей, у которых наблюдалась только депрессия [21].

Эпидемиологические исследования показывают более высокий уровень распространенности депрессии среди женщин [55], что ставит вопрос о различии наследуемости депрессии в зависимости от пола, а также о различиях во влиянии одних и тех же генетических и средовых факторов на риск развития депрессии у мужчин и женщин.

Два основных исследования, которые рассматривали данные вопросы, имели сходные результаты [19, 28]. Так, в обоих исследованиях наследуемость депрессии была значительно выше у женщин, чем у мужчин (40 против 30% и 42 против 29% соответственно). Вероятно при сравнимом уровне генетического влияния и формирования близких уровней генетического риска развития депрессии, фактор пола способствует большей вероятности манифеста депрессии, выступая сильным «триггером» генетического риска. Более того, половая принадлежность сама по себе является безусловной генетической детерминантой уровня константы, что может способствовать повышенному мультифакториальному риску формирования депрессии у женщин.

Вместе с тем, авторы предполагают [29], что когда индивидуальные генетические варианты, которые влияют на риск развития депрессии, будут окончательно охарактеризованы, значительная часть из них будет относительно специфична по половому признаку и по своему эффекту. При этом вопрос о влиянии пола на эпигенетическую модификацию реализации генетического риска манифеста депрессии остается открытым.

Поиск клинического фенотипа «семейной» депрессии

Клинические исследования семей с повышенным риском развития депрессии также свидетельствуют о явной передаче депрессивных симптомов между поколениями. В частности, в исследовании 62 семей, которое длилось с 1982 по 2015 год, было обнаружено, что биологические дети родителей с наличием депрессии имели двукратное увеличение риска

возникновения данного расстройства, зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и суицидальных мыслей по сравнению детьми, родители которых не страдали депрессивным расстройством [54]. Более того, наиболее высокому риску развития депрессии подвержены потомки двух поколений, ранее страдавших от депрессии [49].

Предпринимались попытки описания особенностей клинического течения депрессивных состояний у пациентов, имеющих семейную отягощенность в отношении депрессии. Так, ранний дебют депрессии (в детском и подростковом возрасте) чаще регистрировался у пациентов, члены семей которых имели историю данного заболевания [60]. Около 60% внуков из депрессивных семей, которым на момент исследования было около 12 лет, уже имели определенные психические нарушения в виде тревожных расстройств, что, по мнению авторов, могло являться ранним проявлением психопатологии детей из семей с отягощенным анамнезом по депрессии. В тех случаях, когда депрессия наблюдалась только у родителей, а дедушки/бабушки были здоровы, определялась более низкая распространенность, а также более поздний возраст манифестации.

Также было выявлено, что для пациентов с семейной отягощенностью в отношении депрессии характерно более тяжелое течение заболевания и более высокая частота рецидивов [30, 33].

Учитывая эти данные, учёные пришли к выводу, что историю депрессии у родственников пациента следует рассматривать как дополнительные критерии диагностики. Более того, наличие родителей с депрессией может способствовать более раннему возрасту манифестации депрессии в следующем поколении, в то же время у потомства с «внеfamilialными» формами депрессии наблюдается более поздний возраст начала заболевания [59].

Стоит отдельно отметить, что повышенная распространенность тревожных расстройств, предшествующих первому депрессивному эпизоду, среди внуков из семей с повышенным риском развития депрессии наблюдалась также у их родителей, когда они были того же возраста. Факт того, что тревожные расстройства у детей из семей высокого риска развития депрессии выступают в качестве предшественника последующей депрессии позволяет предположить, что тревога может рассматриваться как ассоциированное с возрастом проявление единого основного патогене-

Семейные исследования депрессии, проведенные в 80–90 гг. XX в.

Исследование	Страна	Источник пробандов	Заболеваемость у лиц с повышенным риском депрессии	Риск заболеваемости у группы сравнения
E.S.Gershon et al., 1982 [19]	США	Клиника	16,6	5,8
W.Maier et al., 1993 [36]	Германия	Клиника	21,6	10,6
G.Winokur et al., 1980 [62]	США	Клиника	15,2	7,5
M.M.Weissman et al., 1984 [57]	США	Клиника	17,6	5,9
M.M.Weissman et al., 1993 [58]	США	Клиника и общая популяция	21,0	5,5

тического процесса [42, 53, 61] и являться фактором риска развития депрессии в дальнейшем [32, 56].

Полученные данные о специфичности клинической картины депрессивного расстройства, выявляющегося у близких родственников в семьях, способствовали проведению исследований, нацеленных на изучение этиопатогенетических механизмов семейных форм депрессии.

Молекулярно-генетические исследования «семейной» депрессии

Несмотря на убедительные доказательства существенного генетического влияния на этиологию и патогенез депрессии, на сегодняшний день не выявлены генетические варианты, носительство которых увеличивает риск развития депрессии [24]. Так, полногеномный поиск ассоциаций (англ. GWAS, Genome-Wide Association Studies) с использованием когорты более чем 9000 случаев депрессии не смог обнаружить надёжные генетические маркеры на геномном уровне значимости [43]. Считается, что риск формирования депрессии связан с совместным небольшим по значимости влиянием множества генетических вариантов множества генов, возможно, с аддитивным эффектом [18]. Кроме того, клиническая и, вероятно, биологическая гетерогенность депрессии определяет неоднородность выборки, что оказывает влияние на результаты генетических исследований.

Для выявления конкретных генетических маркеров риска развития депрессии требуются очень большие выборки (более 10 000 пациентов и более 20 000 здоровых) и новые подходы к формированию валидных вариантов фенотипов депрессии. Например, в работе, которая считается самым большим исследованием депрессии методом полногеномного поиска ассоциаций на сегодняшний день [24] были изучены геномы 75 607 лиц с клиническим диагнозом депрессия и геномы 231 747 лиц без каких-либо депрессивных симптомов (все участники исследования имели европейское происхождение). Авторы обнаружили 17 независимых однонуклеотидных полиморфизмов (англ. SNP, single-nucleotide polymorphism), достигших геномного уровня значимости (rs10514299, rs1518395, rs2179744, rs11209948, rs454214, rs301806, rs1475120, rs10786831, rs12552, rs6476606, rs8025231, rs12065553, rs1656369, rs4543289, rs2125716, rs2422321, rs7044150). Также важнейшим аспектом является не только клиническая, но и этническая гетерогенность популяций, что может объяснять конфликтность и низкий уровень реплицируемости результатов ассоциативных исследований.

Для выявления «наследственных» форм депрессии наибольший интерес представляют молекулярно-генетические исследования в рамках семейных исследований депрессии, однако их количество невелико и они, как правило, опираются на небольшие выборки.

В рамках дизайна, включающего генетический анализ пациентов из семей с выраженной семейной отягощенностью по депрессии, что должно увеличивать шансы выявления генетических маркеров «наследственной» формы депрессии, не удалось подтвердить существенную роль функционального полиморфизма 5-HTTLPR в гене трансмембранного переносчика серотонина [49]. Этот полиморфизм влияет на экспрессию гена трансмембранного переносчика серотонина и активно изучается в рамках генетических исследований депрессии и эффективности антидепрессантов, однако все больше доказательств подтверждают предположение, что этот полиморфизм имеет отношение к индивидуальной вариативности на уровне реакции на стресс, но не к патогенезу депрессии [26].

Показана связь более высокого уровня депрессивных симптомов в подростковом возрасте с историей депрессии у матери при наличии А-аллеля полиморфизма rs53576 окситоцинового рецептора [51]. Также имеются данные, что полиморфизм rs33990840 гена рецептора аргенина-вазопресина 1В, участвующего в функционировании гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой оси (ГГН-оси), связан с тревогой и депрессией у лиц с попытками суицида и семейной отягощенностью по депрессии [8].

Некоторое количество данных получено в рамках близнецовых исследований. Так, в одном близнецовом исследовании представлены доказательства влияния функционального полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга (англ. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и сопутствующих стрессорных событий на развитие депрессии [12].

При изучении уровня метилирования ДНК периферической крови в геномных локусах у монозиготных близнецов было выявлено, что гипометилирование интрона гена DEPDC7, важного регулятора каскадов передачи сигнала и нейропластичности, связано с различиями в выраженности депрессивной симптоматики в парах монозиготных близнецов [15]. Изменение уровня метилирования в промоторной области гена трансмембранного переносчика серотонина связано с выраженностью депрессивных симптомов у монозиготных близнецов. При этом данная взаимосвязь не зависела от генетических факторов и внешней среды, а генотип по полиморфизму 5-HTTLPR также не модулировал эту ассоциацию [64]. Эти данные свидетельствуют о вовлечении эпигенетических и генетических механизмов в формирование риска развития депрессии, но не дают информации о их специфичности при семейной депрессии, или общей закономерности для депрессии в целом.

Общая картина изучения депрессии согласуется с довольно недифференцированным фенотипом, возникающим как окончательный общий результат гетерогенных процессов. Такой процесс J.Flint и K.S.Kendler обозначили термином «эквивиналь-

ность»[®] [18]. Список возможных путей большой: помимо аномалий метаболизма моноаминов (включая пострецепторные компоненты сигнального пути цАМФ) [17] и нарушения передачи сигналов кортикостероидных рецепторов [23] имеются и более современные гипотезы, включающие участие нейротрофинов [46], факторов роста фибробластов (как лигандов, так рецепторов) [52], дефицит гамма-аминомасляной кислоты [34] и эпигенетических изменений, в частности промоторов генов глюкокортикоидных рецепторов и нейротрофического фактора мозга [37]. Однако на данном этапе развития науки при изучении депрессии в целом не обнаружено безусловных генетических подтверждений ни одной из этих теорий. При этом имеются основания предполагать, что изучение семейных форм депрессии будет способствовать гомогенизации выборки и выделению биологических механизмов, которые можно рассматривать как базовые, или приоритетные.

Биологические исследования «семейной» депрессии

Клинические проявления или фенотип депрессии формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей перинатального развития, а также влияний внешней среды, прежде всего стрессорных воздействий: как на ранних этапах, так и в течение жизни [5]. С одной стороны, различные биологические процессы, контролируемые различными генами (генотип), могут проявляться в виде близких, но не тождественных фенотипов (феномен плейотропии). С другой стороны, один и тот же сложный полигенный генотип может порождать разные фенотипы или варианты фенотипов, часто совершенно разных клинически.

С учетом сложности оценки и анализа фенотипов мультифакториальных заболеваний, полезной и адекватной является концепция эндофенотипов. Эндофенотипы («внутренние» или промежуточные фенотипы) – это измеряемые, количественные специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов [20].

Эндофенотипы генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта генов, чем даже хорошо дифференцированный клинический фенотип, так как уровень генетического влияния на эндофенотипы выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. В отличие от многообразия и сложности клинических проявлений (фенотипа) и конфликтности диагностических категорий, анализ эндофенотипов дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген-маркер», а не «ген-клинический фенотип». В тоже время, если уровень этого взаимодействия высокий, то и результаты анализа окажутся более валидными, статистически значимыми и дадут возможность выявления

специфических биомаркеров заболевания и (или) его подтипов при существенном генетическом контроле.

Важнейшими критериями эндофенотипов в психиатрии являются: 1) связь с механизмами этиологии и патогенеза или прямое участие в этих механизмах; 2) наследуемость – эндофенотип должен выявляться как у пациентов, так и у их кровных родственников, возможно, и как правило в меньшей степени; 3) независимость от клинического статуса (эндофенотип выявляется, хотя и в разной степени у пациентов в доманифестном периоде, при манифесте, в стадии обострения заболевания и в ремиссии) [20].

Хотя концепция эндофенотипов прагматична, полезна и обладает высокой эвристической ценностью, до сих пор не выявлен ни один специфический эндофенотип для какого-либо психического расстройства, в том числе и для депрессии. Наиболее часто используемые «кандидатные» эндофенотипы – данные нейровизуализации, электрофизиологические, когнитивные, биохимические показатели. Перспективными и максимально близкими к генетическому уровню контроля можно считать также протеомные и транскриптомные эндофенотипы [20], отражающие непосредственную активность генов на этапах транскрипции и синтеза белков.

При изучении депрессии максимально информативным представляется выявление и анализ эндофенотипов не депрессии в целом, а ее клинических подтипов с учетом значительной клинической и, вероятно, патофизиологической гетерогенности депрессий. Для проведения исследований эндофенотипа или эндофенотипов «наследственной» формы депрессий, учитывая специфичность клинической картины и траектории развития семейной депрессии в поколениях семьи, необходимо выделение биологических маркеров с высоким уровнем генетического контроля – потенциальных эндофенотипов или «кандидатных» эндофенотипов.

Выявление таких эндофенотипов, определяющих специфичность патофизиологических механизмов, психопатологическую симптоматику и течение заболевания, позволит не только выявить «наследственную» форму депрессии как реальный феномен, но и предложить подходы к ранней диагностике этой формы с целью эффективной донозологической профилактики.

Наиболее убедительные данные получены с использованием методов нейровизуализации, часто в сочетании с генетическим анализом. Для членов семей с повышенным риском развития депрессии, включая здоровых лиц без истории депрессии, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) характерно двухстороннее уменьшение белого вещества в лобных и теменных долях, что свидетельствует о том, что гипоплазия белого вещества в этих регионах может быть кандидатным эндофенотипом семейной депрессии [49]. Кроме того, изменения белого вещества в лобных и теменных

долях, обнаруженные на МРТ, коррелировали с тяжестью депрессивных симптомов, выраженностью тревоги и импульсивности. Данные результаты, по мнению авторов, подтверждают модель патогенеза, при которой гипоплазия в нейронных сетях, обеспечивающих внимание и эмоциональную обработку, предрасполагает к депрессии [16].

В другом нейровизуализационном исследовании было обнаружено, что для лиц из группы высокого семейного риска развития депрессии характерно снижение толщины правой парагиппокампальной и веретенообразной извилин коры головного мозга [40], что также может являться элементом эндофенотипа «наследственной» формы депрессии.

Поиск ассоциаций между толщиной коры головного мозга, оцениваемой с помощью МРТ, и полиморфизмом 5-HTTLPR гена трансмембранного переносчика серотонина у лиц с высоким и низким риском развития депрессии (оценивался по выраженности семейной отягощенности по депрессии) показал, что прямые эффекты полиморфизма 5-HTTLPR на толщину коры головного мозга были малы. Тем не менее, были обнаружены значительные эффекты генетического риска: так, короткий «s» аллель (низкий уровень экспрессии гена) у лиц с низким семейным риском был ассоциирован с более тонкой корой в медиальной и нижней лобной извилинах, в верхней лобной извилине билатерально, а также средней поясной извилине в медиальной части левого полушария. Однако у лиц с повышенным семейным риском развития депрессии – носителей «s» аллеля, наблюдалось утолщение коры особенно в медиальной и нижней лобной извилине, передних областях верхней и средней височной извилины, а также в надкраевой извилине [7]. Видно, что имеется морфофизиологический эффект комбинации семейной отягощенности по депрессии и носительства того или иного варианта генотипа: один и тот же аллель проявляет свой эффект диаметрально противоположно в ситуации высокого семейного риска. Этот факт может быть как хорошей иллюстрацией сложной системы взаимосвязей внутри потенциальных эндофенотипов «наследственной» формы депрессии, так и давать некоторые направления для будущих исследований.

У взрослых лиц с депрессией и у здоровых детей родителей с депрессией с помощью ЭЭГ-исследования обнаружена патологическая альфа-асимметрия с относительно меньшей активностью теменно-височной области правого полушария, которая может быть маркером подверженности депрессии. Такая альфа-асимметрия у потомства с высоким риском развития депрессии без истории данного заболевания, по мнению авторов, также является эндофенотипическим маркером семейных форм депрессии [11].

Важным кандидатом в эндофенотипы считается и уровень функционирования нейроэндокринной системы, в частности, ГГН-оси. У здоровых инди-

видуумов из семей с высоким риском развития депрессии, результаты комбинированного DEX/CRH теста (Dexamethasone-suppression/Corticotropin-releasing hormone-stimulation test) оказываются в промежутке между результатами пациентов с острой депрессией и контрольной группой здоровых добровольцев. По мнению авторов, тонкие изменения ГГН-оси являются генетически контролируемым признаком, который с возрастом повышает риск развития депрессии или других опосредованных стрессом заболеваний. В совокупности, эти наблюдения поддерживают концепцию того, что дисрегуляция ГГН-оси, возможно, имеющая генетические причины, является важным фактором риска развития депрессии [38].

Обсуждение

Очевидно, что у пациентов с семейной отягощенностью по депрессии имеется ряд отличительных особенностей, таких как развитие различных тревожных расстройств ещё до первого депрессивного эпизода [42], более ранний манифест [49], более высокий риск развития не только самой депрессии, но также суицидальных действий и зависимости от ПАВ, что уже говорит о более тяжёлом течении данного расстройства и худшем прогнозе [54].

Кроме того, нейровизуализационные и биохимические исследования показали интересные результаты, которые говорят об определённых изменениях работы головного мозга и эндокринного фона даже у здоровых членов семей с отягощённым анамнезом по депрессии, что позволяет предположить наличие определённых эндофенотипов семейной депрессии [11, 38].

Все эти данные позволяют рассматривать семейную отягощенность как клиническое проявление предрасположенности и генетического влияния на риск развития депрессии. При этом вполне ясно, что для проверки тезиса о наличии «наследственных» форм депрессии, требуются ответить и на множество других не менее важных вопросов.

1). Каковы фенотипические проявления «наследственных» форм депрессии? Имеют ли они какие-либо характерологические особенности и чем тогда они контролируются?

2). Существуют ли специфические депрессивные симптомокомплексы, которые преобладают при «наследственных» депрессиях? Насколько выражена тяжесть симптомов у «более генетически обусловленных» форм депрессии?

3). Отличается ли ответ на фармакотерапию у лиц с отягощённым анамнезом и без него?

4). Какое влияние оказывает окружающая среда (в том числе стрессорные воздействия в детстве и юношестве) на развитие у таких индивидов?

5). Можно ли выявить какие-либо эндофенотипы депрессии в семьях с повышенным риском её развития?

6). Какие генетические особенности могут обуславливать наличие «наследственных» форм депрессии?

В связи с этим, дальнейшее изучение семей с высоким риском развития депрессии требуют междисциплинарного подхода с включением как фундаментальных (генетических, биохимических, нейровизуализационных и др.), так и клинических методов исследования. Идентификация рисков развития депрессии даст возможность прогнозировать развитие психического расстройства у восприимчивых людей, что, в свою очередь, может привести к раннему лечению и профилактике, а также к способности прогнозировать реакцию на конкретные виды лечения [14].

Также немаловажный момент – изучение влияния факторов окружающей среды на членов семей с высоким риском развития депрессии. Это необходимо для определения причинно-следственных связей в развитии депрессии, где, с одной стороны, нежелательные жизненные события, которые способствуют «индукции» депрессии, а с другой – гены, определяющие риск её возникновения. В рамках биопсихосоциальной модели, как уже говорилось ранее, личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска. Выяснение вклада каждого из этих факторов будет определять направление разработок как профилактических, так и терапевтических мероприятий при депрессии.

Заключение

Изучение пациентов с высокой степенью семейной отягощенности для выявления «наследственной» депрессии является перспективным направлением биологической психиатрии. Накопленные данные уже сейчас позволяют сделать первые выводы о семейном характере депрессии и генетическом риске её развития. Однако вопрос «существуют ли наследственные формы депрессии?» всё ещё остаётся открытым и требует дальнейших исследований, рабочий дизайн которых предполагает изучение членов семей в нескольких поколениях, имеющих (или не имеющих) историю униполярной депрессии.

С этих позиций изучение семей с высоким риском развития депрессии с использованием как клинического, так и биологического (в том числе генетического) подходов, может во многом помочь в исследовании нейробиологического базиса депрессии, а также в выявлении специфических биомаркеров данного расстройства – эндофенотипов «наследственной» формы депрессии. Выявление таких эндофенотипов, определяющих специфичность патофизиологических механизмов, психопатологическую симптоматику и траекторию развития и течение заболевания, позволит не только описать «наследственную» форму депрессии как реальный феномен, но и предложить подходы к ранней диагностике этой формы с целью эффективной донозологической профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кибитов А.О. Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы // сб. тезисов Российской конференции с международным участием. Томск: Иван Федоров, 2016. С. 59–61.
2. 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.
3. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фадеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 4. С. 70–81.
4. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 3. С. 5–16.
5. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // Psychiatr. Clin. North. Am. 2015. Vol. 38, N 3. P. 395–403.
6. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits. International // Clin. Psychopharmacol. 2014. Vol. 29, N 1. P. 1–15. doi:10.1097/yc.0b013e328364590b
7. Bansal R., Peterson B.S., Gingrich J., Hao X., Odgerel Z., Warner V., Wickramaratne P.J., Talati A., Ansorge M., Brown A.S., Sourander A., Weissman M.M. Serotonin signaling modulates the effects of familial risk for depression on cortical thickness // Psychiatry Res. 2016. Vol. 248. P. 83–93. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.004.
8. Ben-Efraim Y.J., Wasserman D., Wasserman J., Sokolowski M. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts // Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 38. P. 1504–1511. doi: 10.1038/npp.2013.49
9. Boyce P., Parker G. Seasonal affective disorder in the southern hemisphere // Am. J. Psychiatry. 145, 96–99.
10. Baumeister H., Parker G. Meta-review of depressive subtyping models // J. Affect. Dis. 1998. Vol. 139. P. 126–140.
11. Bruder G.E., Tenke C.E., Warner V., Weissman M.M. Grandchildren at high and low risk for depression differ in EEG measures of regional brain asymmetry // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 62. P. 1317–1323.
12. Chen J., Li X., McGue M. The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: evidence from a longitudinal twin study // J. Child Psychol. Psychiatry. 2013. Vol. 54. P. 1066–1073. doi: 10.1111/jcpp.12099
13. Clarke T.-K., Nymberg C., Schumann G. Genetic and Environmental Determinants of Stress Responding // Alcohol Research : Cur. Rev. 2012. Vol. 34. P. 484–494.
14. Cook I.A., Hunter A.M., Abrams M., Siegman B., Leuchter A.F. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression // Psychiatr. Res.: Neuroimaging. 2009. Vol. 174. P. 152–157.
15. Cordova-Palomera A., Fatjó-Vilas M. et al. Further evidence of DEPDC7 DNA hypomethylation in depression: A study in adult twins // Eur. Psychiatry. 2015. Vol. 30. P. 715–718. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.04.001
16. Dubin M.J., Weissman M.M. Identification of a circuit-based endophenotype for familial depression // Psychiatry Res. 2012. Vol. 31. P. 175–181. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.007
17. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J. A molecular and cellular theory of depression // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. Vol. 54. P. 597–606.
18. Flint J., Kendler K.S. The Genetics of Major Depression // Neuron. 2014. Vol. 81. P. 484–503.
19. Gershon E.S. et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39. P. 1157–1167.
20. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160. P. 636–645.

21. Hirshfeld-Becker D.R., Petty C. et al. Disruptive behavior disorders in offspring of parents with major depression: associations with parental behavior disorders // *J. Affect Dis.* 2008. Vol. 111. P.176–184. doi: 10.1016/j.jad.2008.02.019.
22. Hollands G., French D., Griffin S. et al. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis // *BMJ*. 2016. i1102. doi:10.1136/bmj.i1102
23. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology*. 2000. Vol. 23. P. 477–501.
24. Hyde C.L., Nagle M.W., Tian C. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent // *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48. P. 1031–1036.
25. Joels M., Baram T.Z. The neuro-symphony of stress // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. P. 459–466.
26. Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 444–454.
27. Kendler K.S. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1983. Vol. 140. P. 1413–1425.
28. Kendler K.S., Gardner C.O., Neale M.C., Prescott C.A. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? // *Psychol. Med.* 2001. Vol. 31. P. 605–616.
29. Kendler K.S., Gatz M., Gardner C.O., Pedersen N.L. A Swedish national twin study of lifetime major depression // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 109–114.
30. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. The clinical characteristics of major depression as indices of the familial risk to illness // *Br. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 165. P. 66–72.
31. Kendler K.S., Silberg J.L., Neale M.C. et al. The family history method: whose psychiatric history is measured? // *Am. J. Psychiatry*. 1991. Vol. 148. P. 1501–1504.
32. Kovacs M., Gatsonis C., Paulauskas S.L., Richards C. Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders // *Arch. Gen. Psychiat.* 1989. Vol. 46. P. 776–782.
33. Lieb R., Isensee B., Höfler M., Pfister H., Wittchen H.U. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 365–374.
34. Luscher B., Shen Q., Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2011. Vol. 16. P. 383–406.
35. Maes M., Leonard B., Fernandez A. et al. Neuroinflammation and neuroprogression as new pathway and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35. P. 659–663.
36. Maier W., Lichtermann D., Minges J., Hallmayer J., Heun R., Benkert O., Levinson D.F. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia: results of a controlled family study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 871–883.
37. McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., Dymov S., Labonté B., Szyf M., Turecki G., Meaney M.J. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. P. 342–348.
38. Modell S. et al. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders // *Neuropsychopharmacology*. 1998. Vol. 18. P. 253–262.
39. Muller B., Wilcke A., Boulesteix A. et al. Improved prediction of complex diseases by common genetic markers: state of the art and further perspectives // *Human Genetics*. 2016. Vol. 135. P. 259–272. doi:10.1007/s00439-016-1636-z
40. Papmeyer M., Giles S. et al. Cortical Thickness in Individuals at High Familial Risk of Mood Disorders as They Develop Major Depressive Disorder // *Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 78. P. 58–66. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.018.
41. Paykel E.S., Rowan P.R., Parker R.R., Bhat A.V. Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1982. Vol. 39. P. 1041–1049.
42. Rice F., Sellers R. et al. Antecedents of New-Onset Major Depressive Disorder in Children and Adolescents at High Familial Risk // *JAMA Psychiatry*. 2016. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3140
43. Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M., Hamilton S.P., Weissman M.M., Breen G., Byrne E.M., Blackwood D.H., Boomsma D.I., Cichon S., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18. P. 497–511.
44. Robins L., Regier D.A. Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study. New York, NY: Free Press, 1991.
45. Ryan N.C., Nicholas J.M. et al. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series // *Lancet Neurol.* Vol. 15, N 13. P. 1326–1335.
46. Samuels B.A., Hen R. Neurogenesis and affective disorders // *Eur. J. Neurosci.* 2011. Vol. 33. P. 1152–1159.
47. St. Pourcain B., Haworth C., Davis O. et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Hum. Gen.* 2014. Vol. 134. P. 539–551.
48. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157. P. 1552–1562.
49. Talati A., Weissman M.M., Hamilton S.P. Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression // *Philos Trans R. Soc. Lond. B. Biol Sci.* 2013. Vol. 368, N 1615. doi: 10.1098/rstb.2012.0129.
50. Tang M., Mengxuan D.C. et al. Neurological manifestations of autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a comparison of the published literature with the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS) // *Lancet Neurology*, Vol. 15, N 13. P. 1317–132521.
51. Thompson S.M., Hammen C., Starr L.R. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. Vol. 43. P. 11–19.
52. Turner C.A., Watson S.J., Akil H. The fibroblast growth factor family: neuromodulation of affective behavior // *Neuron*. 2012. Vol. 76. P. 160–174.
53. Warner V., Weissman M.M., Mufson L., Wickramaratne P.J. Grandparents, parents, and grandchildren at high risk for depression: a three-generation study // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1999. Vol. 38. P. 289–296.
54. Weissman M.M., Berry O.O., Warner V., Gameroff M.J., Skipper J., Talati A., Pilowsky D.J., Wickramaratne P. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression // *JAMA Psychiatry*. 2016. Vol. 73. P. 970–977.
55. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *JAMA*. 1996. Vol. 276. P. 293–299.
56. Weissman M.M., Gammon G.D., John K., Merikangas K.R., Warner V., Prusoff B.A., Sholomskas D. Children of depressed parents. Increased psychopathology and early onset of major depression // *Arch. Gen. Psychiat.* 1987. Vol. 44. P. 847–853.
57. Weissman M.M., Gershon E.S., Kidd K.K., Prusoff B.A., Leckman J.F., Dibble E., Hamovit J., Thompson W.D., Pauls D.L., Guroff J.J. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders: the Yale University-NIMH Collaborative Study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1984. Vol. 41. P. 13–21.
58. Weissman M.M., Wickramaratne P., Adams P.B., Lish J.D., Horwath E., Charney D., Woods S.W., Leeman E., Frosch E. The relationship between panic disorder and major depression: a new family study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 767–780.
59. Weissman M.M., Wickramaratne P., Nomura Y., Warner V., Verdelli H., Pilowsky D.J., Grillon C., Bruder G. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 29–36.
60. Weissman M.M., Wickramaratne P., Merikangas K.R., Leckman J.F., Prusoff B.A., Caruso K.A., Kidd K.K., Gammon G.D. Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity // *Arch. Gen. Psychiat.* 1984. Vol. 41. P. 1136–1143.
61. Wickramaratne P.J., Weissman M.M. Onset of psychopathology in offspring by developmental phase and parental depression // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1998. Vol. 37. P. 933–942.
62. Winokur G., Tsuang M.T., Crowe R.R. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions // *Br. J. Psychiatry*. 1980. Vol. 137. P. 497–504.
63. Zhao L.P., Hsu L., Davidov O., Potter J. Population-based family study designs: an interdisciplinary research framework for genetic epidemiology // *Genet. Epidemiol.* 1997. Vol. 14. P. 365–388.
64. Zhao J., Goldberg J. et al. Association Between Promoter Methylation of Serotonin Transporter Gene and Depressive Symptoms: A Monozygotic Twin Study // *Psychosom Med.* 2013. Vol. 75. 10.1097/PSY.0b013e3182924cf4

В ПОИСКАХ «НАСЛЕДСТВЕННЫХ» ФОРМ ДЕПРЕССИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов

Наследственные формы любого заболевания – наиболее тяжелые, быстро прогрессирующие и «злокачественные» и требуют ранней дифференцированной диагностики. Известно, что психические заболевания часто накапливаются в семьях и генетические факторы играют существенную роль в их этиологии и патогенезе, однако в систематике психических расстройств такие формы не выделяются, а клиническая картина «наследственной» психической патологии слабо дифференцирована. Целью настоящего обзора является анализ данных современных клинических, генетических и биологических исследований по вопросу выявления «наследственных» форм депрессии. У пациентов с семейной отягощенностью по депрессии имеется ряд отличительных особенностей: развитие различных тревожных расстройств ещё до первого депрессивного эпизода, более ранний манифест, более тяжёлое

течение депрессии и худший прогноз. Нейровизуализационные, генетические и биохимические исследования обнаруживают изменения функционирования ЦНС и нейроэндокринной системы как у пациентов, так и у здоровых членов семей с отягощённым анамнезом по депрессии, что позволяет предположить наличие определённых эндофенотипов семейной депрессии. Выявление таких эндофенотипов, определяющих специфичность патофизиологических механизмов, психопатологическую симптоматику, траекторию развития и течение заболевания, позволит не только описать «наследственную» форму депрессии как реальный феномен, но и предложить подходы к ранней диагностике этой формы с целью эффективной донозологической профилактики.

Ключевые слова: депрессия, семейные исследования, семейная отягощенность, наследственность, генетика, эндофенотипы.

IN SEARCH OF «HEREDITARY» FORMS OF DEPRESSION: CLINICAL, GENETIC AND BIOLOGICAL APPROACHES

E.D. Kasyanov, G.E. Mazo, A.O. Kibitov

The hereditary forms of diseases are considered the most severe, rapidly progressing and “malignant” among others, thus requiring early differential diagnosis. It is known that mental disorders often accumulate in families and genetic factors play a significant role in their etiology and pathogenesis. However, such forms are not distinguished in the systematics of mental disorders. Moreover, the clinical features of the “hereditary” mental pathology are poorly differentiated. The purpose of this review is to analyze the data of recent clinical, genetic and biological studies to identify the “hereditary” forms of depression. Patients with family forms of depression show a number of distinctive features (e.g. the variety of anxiety disorders before the first depressive episode; earlier manifestation; more

severe course of depression; worse prognosis). Neuroimaging, genetic and biochemical studies reveal changes in functioning of the central nervous and neuroendocrine systems in patients with a history of depressive disorder and healthy family members alike. These data suggests the existence of certain endophenotypes of family depression. Identification of endophenotypes for specific pathophysiological mechanisms, psychopathological symptoms, development and the course of the disease will allow describing the «hereditary» form of depression as a real phenomenon and providing new approaches to early diagnosis for its effective prevention.

Key words: depression, family research, family burden, heredity, genetics, endophenotypes.

Касьянов Евгений Дмитриевич – врач-ординатор отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: ohkasyan@yandex.ru

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

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ*

И.С. Сухачевский¹, В.Н. Анисимов², А.В. Латанов², 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

Первые публикации, посвященные изучению движения глаз, появились в конце XIX века [18, 40], и уже в 1908 году A.R.Diefendorf и R.Dodge [19] опубликовали первую работу, посвященную глазодвигательным нарушениям у больных шизофренией. Во второй половине XX века дальнейшее развитие данного направления исследований способствовало изучению когнитивных функций как у здоровых испытуемых, так и у больных шизофренией. Многие стандартизированные парадигмы изучения движений глаз, разработанные в этот период, используются до настоящего времени. Первоначально точность регистрации движений глаз в подобных исследованиях ограничивалась техническими возможностями, и с появлением высокоскоростных видеокамер, позволяющих осуществлять цифровую компьютеризованную запись и обработку полученных результатов, методология изучения выявляемых отклонений вышла на качественно новый уровень.

К основным экспериментальным подходам для изучения движений глаз относятся плавное проследивание движущихся объектов, фиксация взора, свободное рассматривание изображений, задачи на выполнение саккад (вызванных зрительными объектами или воспоминаниями об их возникновении) и антисаккад. При этом существенным для понимания выявляемых нарушений, в частности, у больных шизофренией, являются онтогенетические аспекты развития основных компонентов данной системы.

Плавное проследивание (smooth pursuit eye movement – SPEM) представляет собой процесс произвольного плавного сопровождения взглядом движущегося стимула, воспроизводя скорость проследиваемого объекта с целью его позиционирования на центральной ямке сетчатки (фовеа, *fovea*). Показано, что система мозга, обеспечивающая плавное проследивание, прилегает к областям системы саккад и

перекрывается с областями вестибулярной системы, вовлеченной в данный процесс, с участием также экстрастриарных областей зрительной системы, обеспечивающих движения [4, 29, 53, 63].

Система слежения за объектом не развита к моменту рождения, и ее интенсивное созревание происходит в течение первого года жизни. На протяжении первых 2-х недель ребенок имеет возможность следить за объектом, используя оптокинетический нистагм [72], а первые 2 месяца жизни слежение за движущимся объектом сопровождается саккадическими движениями [73]. Способность следить за движущимися объектами медленными контролируемыми движениями глаз, отличными от саккад, развивается в течение первых нескольких месяцев жизни, однако движения остаются медленными и неточными [73]. Участие саккад в этом процессе появляется к 6 месяцу жизни [33], постепенно развиваясь в дальнейшем вплоть до взрослого возраста. Способность предвосхищать движение отсутствует до 8 месяцев, созревая в течение последующего развития по мере взросления (незрелость данной системы может обнаруживаться еще у подростков) [74]. Точность следящих движений глаз отражает взаимодействие нейросетей, рассогласование которых, как считается, лежит в основе различной психопатологической симптоматики.

Система фиксации взора представляет собой способность сдерживать произвольные движения глаз с целью фокусировки на сетчатке неподвижных объектов и является активным процессом поддержания внимания и торможения «неадекватного» движения глаз, что не исключает наличия микро-саккад и других микродвижений в пределах области фиксируемого объекта (что, в частности, и является подтверждением активности данного процесса). В работу данной системы вовлечены диффузные нейронные сети, включающие лобное глазодвигательное поле, задние отделы теменной области и некоторые ядра ствола [19, 61, 62].

*Обзор зарубежной литературы

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ*

И.С. Сухачевский¹, В.Н. Анисимов², А.В. Латанов², 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

Первые публикации, посвященные изучению движения глаз, появились в конце XIX века [18, 40], и уже в 1908 году A.R.Diefendorf и R.Dodge [19] опубликовали первую работу, посвященную глазодвигательным нарушениям у больных шизофренией. Во второй половине XX века дальнейшее развитие данного направления исследований способствовало изучению когнитивных функций как у здоровых испытуемых, так и у больных шизофренией. Многие стандартизированные парадигмы изучения движений глаз, разработанные в этот период, используются до настоящего времени. Первоначально точность регистрации движений глаз в подобных исследованиях ограничивалась техническими возможностями, и с появлением высокоскоростных видеокамер, позволяющих осуществлять цифровую компьютеризованную запись и обработку полученных результатов, методология изучения выявляемых отклонений вышла на качественно новый уровень.

К основным экспериментальным подходам для изучения движений глаз относятся плавное проследивание движущихся объектов, фиксация взора, свободное рассматривание изображений, задачи на выполнение саккад (вызванных зрительными объектами или воспоминаниями об их возникновении) и антисаккад. При этом существенным для понимания выявляемых нарушений, в частности, у больных шизофренией, являются онтогенетические аспекты развития основных компонентов данной системы.

Плавное проследивание (smooth pursuit eye movement – SPEM) представляет собой процесс произвольного плавного сопровождения взглядом движущегося стимула, воспроизводя скорость проследиваемого объекта с целью его позиционирования на центральной ямке сетчатки (фовеа, *fovea*). Показано, что система мозга, обеспечивающая плавное проследивание, прилегает к областям системы саккад и

перекрывается с областями вестибулярной системы, вовлеченной в данный процесс, с участием также экстрастриарных областей зрительной системы, обеспечивающих движения [4, 29, 53, 63].

Система слежения за объектом не развита к моменту рождения, и ее интенсивное созревание происходит в течение первого года жизни. На протяжении первых 2-х недель ребенок имеет возможность следить за объектом, используя оптокинетический нистагм [72], а первые 2 месяца жизни слежение за движущимся объектом сопровождается саккадическими движениями [73]. Способность следить за движущимися объектами медленными контролируемыми движениями глаз, отличными от саккад, развивается в течение первых нескольких месяцев жизни, однако движения остаются медленными и неточными [73]. Участие саккад в этом процессе появляется к 6 месяцу жизни [33], постепенно развиваясь в дальнейшем вплоть до взрослого возраста. Способность предвосхищать движение отсутствует до 8 месяцев, созревая в течение последующего развития по мере взросления (незрелость данной системы может обнаруживаться еще у подростков) [74]. Точность следящих движений глаз отражает взаимодействие нейросетей, рассогласование которых, как считается, лежит в основе различной психопатологической симптоматики.

Система фиксации взора представляет собой способность сдерживать произвольные движения глаз с целью фокусировки на сетчатке неподвижных объектов и является активным процессом поддержания внимания и торможения «неадекватного» движения глаз, что не исключает наличия микро-саккад и других микродвижений в пределах области фиксируемого объекта (что, в частности, и является подтверждением активности данного процесса). В работу данной системы вовлечены диффузные нейронные сети, включающие лобное глазодвигательное поле, задние отделы теменной области и некоторые ядра ствола [19, 61, 62].

*Обзор зарубежной литературы

Способность фиксировать взор отмечается уже в раннем детстве. Она развивается до подросткового возраста, что, в частности, проявляется более стабильными фиксациями [2]. Показано, что данный процесс относится к регуляции высокого уровня (когнитивный контроль, например, возможность тормозить реакцию на отвлекающие стимулы) [65, 66].

Саккады представляют собой быстрые движения глаз, обеспечивающие перемещения взора в направлении зрительных объектов и последующую фиксацию на них при участии процессов внимания. Саккады оценивают по направлению в отношении целевых объектов, скорости, латентности и точности. Данные движения являются в известной степени автоматизированными (рефлекторными), однако могут совершаться произвольно под управлением систем исполнительного контроля. При этом *рефлекторные саккады* требуют лишь минимального участия системы когнитивного контроля.

Саккадические движения осуществляются диффузной нейронной сетью, включающей мозжечок, некоторые ядра ствола, теменные области и лобное глазодвигательное поле. Установлено, что у взрослых по сравнению с детьми саккады не такие быстрые, однако более точные. Латентность саккад (период от предъявления стимула до начала движения) снижается от рождения до подросткового возраста, когда этот показатель достигает уровня, наблюдаемого у взрослых [52]. Он отражает развитие процессов обработки информации, а не только глазодвигательной системы и, в целом, нисходящего (top-down) контроля, что позволяет судить о нарушениях данных процессов, например, при психических заболеваниях.

Саккады с латентностью 80–140 мс называются экспресс-саккадами. В экспериментах испытуемые демонстрируют экспресс-саккады, когда после выключения фиксационного стимула целевой стимул включают с некоторой задержкой (gap) – так называемая GAP парадигма. Их значительное количество связано с ошибками подавления нерелевантных просаккад при выполнении антисаккад, что указывает на незрелость системы фиксации. Однако наличие ошибок такого подавления, не связанных с экспресс-саккадами, позволяет утверждать, что незрелость мозговой системы выполнения произвольных саккад не идентична системе фиксации [25]. Данный вид саккад демонстрирует лишь умеренный уровень снижения латентности вплоть до подросткового возраста [25, 48], что может свидетельствовать о более раннем созревании этой системы, управляемой преимущественно подкорковыми образованиями, по сравнению с влиянием когнитивных процессов на глазодвигательные реакции: основные динамические процессы просаккад (скорость и длительность) созревают к 4–6 годам, в то время как латентности просаккад и антисаккад снижаются к подростковому возрасту, когда также отмечается существенное уменьшение ошибок подавления.

Движения глаз также могут осуществляться произвольно в соответствии с поставленной задачей, что отражает базовый аспект функции когнитивного контроля в виде способности к произвольному подавлению доминирующего или рефлекторного ответа в пользу желаемой реакции. Для выполнения подобных действий необходима способность удерживать и оперировать информацией, планировать действия, переключать и поддерживать внимание, что указывает на тесное взаимодействие функций подавления «ответа» и рабочей памяти, которые в онтогенетическом аспекте, развиваясь параллельно вплоть до среднего подросткового возраста, тем не менее, не являются полностью идентичными [52]. Это открывает дополнительные возможности для изучения глазодвигательной функции при психических расстройствах, позволяя дифференцированно оценивать различные аспекты когнитивного контроля, в частности, у больных шизофренией.

В задачах на выполнение **антисаккад** осуществляется произвольное подавление рефлекторных движений глаз в направлении к зрительному стимулу (просаккады) в пользу движения в противоположном направлении, то есть изучается способность к когнитивному контролю поведения (при выполнении антисаккад отмечается активация дорзолатеральной префронтальной коры, дополнительного глазодвигательного поля, лобного глазодвигательного поля, заднелатеральной области теменной коры, полосатого тела, верхних холмиков четверохолмия и мозжечка). Ошибки выполнения антисаккад (часто в виде недостаточной точности) отражают неспособность в полной мере подавить рефлекторный ответ на периферические стимулы, вслед за чем следует корректирующий ответ [52]. Развитие данной системы происходит до подросткового возраста: имеет место уменьшение латентности как просаккад, так и антисаккад, а также снижение количества корректирующих ошибок подавления, отражающее увеличение скорости обработки информации [47, 52].

При **свободном рассматривании** естественных изображений (в т.ч. лиц) человек обычно совершает 3–4 саккады в секунду, перемежающиеся паузами (фиксациями) продолжительностью 300–400 мс. Показано, что движения глаз в этих случаях являются активными и целенаправленными, причем фиксации взора распределяются по изображению неравномерно, и взор постоянно возвращается к наиболее информативным фрагментам изображения [34, 35]. В данной парадигме оценивают положение фиксации по отношению к зрительной сцене и их последовательность (на каких частях зрительной сцены человек фиксирует взор), их длительность (скорость обработки фовеальной и экстрафовеальной информации), а также расстояние между положениями фиксации, отражающее размер фокуса внимания. С повышением трудности задачи длительность фиксации увеличивается, а амплитуда саккад уменьшается.

Следует специально выделить работы, в которых исследована данная глазодвигательная активность в условиях неоднозначных инструкций: было показано, что дети по сравнению со взрослыми обнаруживают трудности соотнесения языковой и контекстуальной информации [75, 93].

В целом, выводы исследований, изучающих развитие движений глаз, сводятся к следующему: динамика просаккад (максимальная скорость, длительность) практически не изменяется после 4 лет, просаккады и антисаккады имеют различную траекторию развития, а улучшение показателей плавного прослеживания продолжается до подросткового возраста [44].

Глазодвигательные показатели предоставляют широкие возможности для оценки когнитивных процессов, в том числе при психических заболеваниях. В частности, траектория взора отражает стратегию свободного рассматривания. По соотношению длительностей фиксаций и амплитуд саккад можно судить о доминировании подсистем внимания bottom-up или top-down [21, 26]. Общее время позиционирования взора на определенных участках изображений является отражением «ландшафта» внимания, регулирующего процессы восприятия различных фрагментов изображений [43]. Тест на выполнение саккад в парадигме Go/NoGo используют для исследования рабочей памяти, систем исполнительного контроля [59, 68]. Этот тест также используют для оценки устойчивости и дефицита внимания, а также способности подавления нерелевантных реакций. Тест «антисаккады» широко применяется для оценки процессов исполнительного контроля, в частности, торможения нерелевантных рефлекторных движений [14, 16, 67, 77].

Как уже отмечалось, практически с самого начала изучения движений глаз, значительное внимание исследователей уделялось их нарушениям при шизофрении. При *свободном рассматривании* зрительных сцен по сравнению с группой контроля пациенты демонстрируют меньшее число фиксаций и саккад, большие длительности фиксаций, большие амплитуды саккад и при этом более короткие треки взора [3, 58].

Наиболее однозначные результаты получены при *плавном прослеживании*, когда отклонения от нормы выявлялись не только у психотических больных, но и в ремиссии, а также у здоровых родственников пациентов [44, 91]. Было показано, что нарушение данной функции выявляется у 52–86% больных шизофренией по сравнению с 22% у больных психозами нешизофренической этиологии, у 21% пациентов с непсихотическими расстройствами и в 8% случаев у здоровых [36, 37]. Существенным является замечание, что, наряду с больными шизофренией, у которых обнаруживается нарушение плавного прослеживания, выявлена группа пациентов без подобных нарушений

(что не исключает наличие у них здоровых родственников с нарушениями SPeM) [10, 42].

Исследования у больных шизофренией, дебютировавшей в детском возрасте, отчетливо продемонстрировали наличие отклонений показателей SPeM от нормы, что позволило авторам констатировать чувствительность указанного подхода при данном варианте заболевания [71]. В целом, при манифестации шизофрении в детском возрасте показано отсутствие доказанного нарушения корректирующих саккад при ухудшении точности слежения и увеличении предугадывающих и интрузивных саккад.

Нарушения также выявляются у лиц из группы риска развития расстройств шизофренического спектра, включая шизотипию [79, 80]. Кроме того, следует отметить, что нарушение плавного прослеживания у родственников больных шизофренией первой степени родства обнаруживается в 25–45% случаев [6, 37, 50].

Глазодвигательные нарушения при шизофрении проявляются в ухудшении точности слежения, низком начальном ускорении и аномально неточных корректирующих саккадах [1]. В частности, типичным для больных шизофренией является меньшая скорость плавного прослеживания по отношению к скорости самого объекта, в том числе у больных, никогда ранее не получавших терапию [8].

Отмечается, что процессы прослеживания объекта, уже «привязанного» к фовеа сетчатки, и предиктивное прослеживание (в ответ на экстраретинальную, т.е. за пределами фовеа, информацию) являются независимыми [88]. При этом в норме SPeM в большей степени опирается на экстраретинальную информацию, а у больных с расстройствами шизофренического спектра увеличивается зависимость от фовеальной информации, которая в определенной степени может компенсировать нарушенные экстраретинальные процессы [39]. Имеются данные, что у лиц с отклонениями от нормальных значений предиктивного прослеживания имеет место нарушение формирования так называемых эфферентных копий (виртуальных моделей предвосхищаемого движения). При этом указывается на изменение кортико-кортикальных связей, в частности, между лобными и теменными отделами коры, а также связей между лобными отделами коры и мозжечком, что объясняется нарушениями, выявляемыми на микроструктурном уровне в белом веществе [46].

Данные, касающиеся соотношения нарушений плавного прослеживания и клинических состояний пациентов, неоднозначны. В ряде исследований не было обнаружено корреляций между показателями SPeM и клиническим статусом как у больных с острым психозом, так и у хронических пациентов, причем без каких-либо особенностей в зависимости от формы шизофрении [8, 31, 95]. В то же время была выявлена связь изучаемых показателей с наруше-

ниями мышления и негативной симптоматикой [38, 82, 85, 86].

Антипсихотическая терапия традиционными нейрореплетиками не оказывала влияния на данные показатели при назначении в течение короткого времени как здоровым добровольцам, так и больным шизофренией, однако при применении в течение более продолжительного срока (2 года) обнаруживались значимые отличия от группы сравнения [49, 51, 80, 83]. При этом показатели были хуже у ранее лечившихся пациентов, которые на момент обследования не получали терапии, по сравнению с больными никогда не принимавшими психотропные средства. Нарушения также выявлялись при применении бензодиазепинов.

Нередко исследования плавного прослеживания дополняются задачей на **антисаккады**, успешность выполнения которой является показателем произвольного контроля при движениях глаз. В частности, показано, что больные шизофренией с нарушениями плавного прослеживания демонстрируют большее число ошибок и более длительную латентность при выполнении антисаккад по сравнению с пациентами без нарушений SPEM [55, 77].

Впервые нарушение контроля движения глаз при выполнении антисаккад у больных шизофренией продемонстрировали J.Fukushima и соавт. [27]. Эти данные были подтверждены в многочисленных последующих исследованиях. Показано, что уровень ошибок у больных шизофренией колеблется в интервале 25–71% по сравнению с 2–25% (наиболее характерно 20%) у здоровых (средняя величина эффекта как отношение ошибок при шизофрении и в норме составляла 1,71), постепенно меняясь в течение жизни: максимальные значения наблюдаются в детстве, достигая минимума у «молодых взрослых» и постепенно увеличиваясь к 60 годам, после чего ухудшение показателей ускоряется [6, 41, 70]. Нарушения выявляются также у больных на начальных этапах заболевания и у пациентов, никогда ранее не получавших лечение [13, 22].

Показано, что при выполнении задач на антисаккады у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой больше число ошибок, ниже точность выполнения антисаккад, большие латентные периоды релевантных саккад (антисаккад), в то время как латентные периоды нерелевантных (рефлекторных просаккад) в большинстве исследований не различались [16, 17, 45, 57, 67].

Результаты оценки связи нарушений в задачах на антисаккады с психопатологической симптоматикой достаточно противоречивы за исключением указаний на корреляцию между ошибками антисаккад и негативной симптоматикой у больных шизофренией [13, 22, 23, 64, 90]. При этом нарушения выявлялись также и в ремиссии [16] и не обнаруживали заметную динамику при длительных исследованиях [31]. В целом высказывается мнение, что описанные нару-

шения достаточно стабильны и не зависят от психического состояния пациента и течения заболевания [93]. В то же время следует иметь в виду, что, как минимум отчасти, отклонения от нормы при выполнении задач на антисаккады могут быть результатом проводимой фармакотерапии вследствие развития нейрореплетической дискинезии [9].

При определении особенностей выявляемых нарушений необходимо принимать во внимание несколько параметров. Обычно учитывают латентность релевантных антисаккад и нерелевантных просаккад, время коррекции ошибки (время между нерелевантной просаккадой и последующей корректирующей антисаккадой), пространственную точность (амплитуду релевантных и нерелевантных саккад и финальную позицию глаза). Еще одним важным показателем является доля скорректированных ошибок.

Считается, что тест на антисаккады может быть высоко чувствительным, хотя и недостаточно специфичным для шизофрении (нарушения выявляются, например, при биполярном и обсессивно-компульсивном расстройстве). В частности, продемонстрировано, что задачи на антисаккады более эффективны для дифференциации больных шизофренией и здоровых испытуемых (в контроле), чем результаты тестов на плавное прослеживание [11].

Имеются данные, что у 73% пациентов, демонстрирующих повышенный уровень рефлекторных саккад в задачах на антисаккады, отмечается атрофия лобной коры [28]. Методом позитронно-эмиссионной томографии выявлены различия между больными шизофренией, у которых обнаружены глазодвигательные нарушения, и испытуемыми без таковых. У первых отмечалось снижение регионального церебрального кровотока билатерально в передней цингулярной области, инселе и левом стриатуме [15].

Рефлекторные **саккады**, как правило, выполняются больными шизофренией с нормальной точностью и латентностью [5], однако отмечается большее число экспресс-саккад, чем у здоровых, даже когда точка фиксации находится в области, к которой направлено внимание [12, 56]. При этом у больных шизофренией с нарушениями плавного прослеживания выявляется большая частота экспресс-саккад по сравнению с пациентами без таковых [55, 76], что может отражать характерную для больных «отвлекаемость» на второстепенные признаки и демонстрирует слабость механизма подавления в системе фиксации.

При выполнении задач в парадигме Go/NoGo у больных шизофренией продемонстрировано ухудшение глазодвигательной деятельности [20, 32, 54]. Так, при условии Go отмечается увеличение латентных периодов саккад, а также меньшая их точность (дисметрия амплитуд саккад) [20, 54, 94]. С другой стороны, при условии NoGo, когда требуется подавление саккад, у больных шизофренией отмечается большее по сравнению с контрольной группой число ошибок

(совершение нерелевантных саккад), меньшая точность (дисметрия амплитуды) [32, 94].

При назначении антипсихотиков отмечается снижение пиковой скорости саккад, ухудшение точности саккад (гипометрия), особенно при произвольных саккадах (например, вызванных воспоминаниями о зрительном объекте и предиктивных) по сравнению с саккадами, вызванными реальными объектами [14, 69, 84]. Имеются отдельные указания, что в случаях терапии антипсихотиками второго поколения может быть увеличена латентность просаккад и снижена латентность антисаккад (для антипсихотиков первого поколения подобных особенностей выявлено не было).

В целом глазодвигательные нарушения, выявляемые у больных шизофренией, в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры

заболевания [60]. Большинство исследователей сходится во мнении, что они обладают признаками промежуточного фенотипа (эндофенотипа), о чем свидетельствует их несомненная генетическая обусловленность, высокая частота выявления по сравнению с общей популяцией и, в то же время, наличие у здоровых родственников, а также стабильность на протяжении заболевания [89]. В более широком контексте, высказывается мнение, что изучение особенностей глазодвигательных нарушений у больных с расстройствами психотического спектра позволяет приблизиться к пониманию базовых патогенетических механизмов развития данных расстройств («окно в психотический мозг») [87] и, более того, рассматривается как один из ключевых аспектов исследований в области нейронаук [78].

ЛИТЕРАТУРА

1. Abel L.A., Levin S., Holzman P.S. Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders // *Vision Res.* 1992. Vol. 32, N 6. P. 1009–1014.
2. Aring E., Gronlund M.A., Hellström A., Ygge J. Visual fixation development in children // *Graefes Arch. Clinical Exper Ophthalmol.* 2007. Vol. 245. P. 1659–1665.
3. Beedie S.A., Benson P.J., Giegling I., Rujescu D., St Clair D.M. Smooth pursuit and visual scanpaths: Independence of two candidate oculomotor risk markers for schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 13, N 3. P. 200–210.
4. Berman R.A., Colby C.L., Genovese C.R., Voyvodic J.T., Luna B., Thulborn K.R. et al. Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: An fMRI study // *Human Brain Mapping.* 1999. Vol. 8. P. 209–225.
5. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview // *Neuropsychologia.* 2001. Vol. 39. P. 742–756.
6. Calkins M.E., Iacono W.G. Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 97. P. 72–76.
7. Calkins M.E., Ones D.S., Iacono W.G. Saccade and fixation system functioning in schizophrenia: a meta-analytic review // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. P. s212–s213.
8. Campion D., Thibaut F., Denise P., Courtin P., Pottier M., Levillain D. SPEN impairment in drug-naïve schizophrenic patients: evidence for a trait marker // *Biol. Psychiatry.* 1992. P. 32. P. 891–902.
9. Cassidy S.L., Thaker G.K., Tamminga C.A. Pharmacologic relationship of antisaccade and dyskinesia in schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* 1993. Vol. 29. P. 235–240.
10. Clementz B.A., Grove W.M., Iacono W.G., Sweeney J.A. Smooth pursuit eye movement dysfunction and liability for schizophrenia: implications for genetic modelling // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. Vol. 101. P. 117–129.
11. Clementz B.A., McDowell J.E., Zisook S. Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives // *J. Abnorm. Psychol.* 1994. Vol. 103. P. 277–287.
12. Clementz B.A. The ability to produce express saccades as a function of gap interval among schizophrenia patients // *Exper. Brain Res.* 1996. Vol. 111. P. 121–130.
13. Crawford T.J., Haeger B., Kennard C., Reveley M.A., Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients // *Psychol. Med.* 1995. Vol. 25. P. 461–471.
14. Crawford T.J., Haeger B., Kennard C., Reveley M.A., Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients II. The role of neuroleptic treatment // *Psychol. Med.* 1995. Vol. 25. P. 473–483.
15. Crawford T.J., Puri B.K., Nijran K.S., Jones B., Kennard C., Lewis S.W. Abnormal saccadic distractibility in patients with schizophrenia – a TC-99M-HMPAO SPET study // *Psychol. Med.* 1996. Vol. 26. P. 265–277.
16. Curtis C.E., Calkins M.E., Iacono W.G. Saccadic disinhibition in schizophrenia patients and their first-degree biological relatives: a parametric study of the effects of increasing inhibitory load // *Exp. Brain Res.* 2001. Vol. 137. P. 228–236.
17. Cutsuridis V., Kumari V., Ettinger U. Antisaccade performance in schizophrenia: a neural model of decision making in the superior colliculus // *Front Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 1–13.
18. Delabarre E.B. A method of recording eye-movements // *Am. J. Psychol.* 1898. P. 572–574.
19. Diefendorf A.R., Dodge R. An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records // *Brain.* 1908. Vol. 31. P. 451–489.
20. Done D.J., Frith C.D. The effect of context during word perception in schizophrenic patients // *Brain Lang.* 1984. Vol. 23, N 2. P. 318–336.
21. Doorn van R.R., Unema P.J., Hendriks E.J. The locus of adaptation to altered gain in aimed movements // *Hum. Mov. Sci.* 2005. Vol. 24, N 1. P. 31–53.
22. Ettinger U., Kumari V., Chitnis, X.A., Corr P.J., Crawford T.J., Fannon D.G. et al. Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatr.* 2004. Vol. 61. P. 1918–1921.
23. Ettinger U., Picchioni M., Hall M.H., Schulze K., Touloupoulou T., Landau S. et al. Antisaccade eye movements in monozygotic twins discordant for schizophrenia: The Maudsley twin study // *Am. J. Psychiatr.* 2006. Vol. 163. P. 543–545.
24. Everling S., Fischer B. The antisaccade: a review of basic research and clinical studies // *Neuropsychologia.* 1998. Vol. 36, N 9. P. 885–899.
25. Fischer B., Biscaldi M., Gezeck S. On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation // *Brain Res.* 1997. Vol. 754. P. 285–297.
26. Follet B., Le Meur O., Baccino T. New insights into ambient and focal visual fixations using an automatic classification algorithm // *I-Perception.* 2011. Vol. 2, N 6. P. 592–610.
27. Fukushima J., Fukushima K., Chiba T., Tanaka S., Yamashita I., Kato M. Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry.* 1988. Vol. 23. P. 670–677.
28. Fukushima J., Fukushima K., Morita N., Yamashita I. Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry.* 1990. Vol. 28. P. 943–958.
29. Fukushima J., Akao T., Kurkin S., Kaneko C.R., Fukushima K. The vestibular-related frontal cortex and its role in smooth-pursuit eye movements and vestibular-pursuit interactions // *J. Vestibul. Res.* 2006. Vol. 16. P. 1–22.
30. Goldberg M.E., Bushnell M.C., Bruce C.J. The effect of attentive fixation on eye movements evoked by electrical stimulation of the frontal eye fields. *Exper. Brain Res.* 1986. Vol. 61. P. 579–584.
31. Gooding D.C., Iacono W.G., Beiser M. Temporal stability of smooth-pursuit eye tracking in first-episode psychosis // *Psychophysiology.* 1994. Vol. 31. P. 62–67.
32. Gooding D.C., Basso M.A. The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations // *Brain Cogn.* 2008, Vol. 68, N 3. P. 371–390.
33. Gredeback G., von Hofsten C., Karlsson J., Aus K. The development of two-dimensional tracking: A longitudinal study of circular pursuit // *Exper. Brain Res.* 2005. Vol. 163. P. 204–213.
34. Hayhoe M., Ballard D. Eye movements in natural behaviour // *Trends Cogn. Sci.* 2005. Vol. 9. P. 188–194.
35. Henderson J.M. Human gaze control during real-world scene perception // *Trends Cogn. Sci.* 2003. Vol. 7. P. 498–504.
36. Holzman P.S., Proctor L.R., Hughes D.W. Eye-tracking patterns in schizophrenia // *Science.* 1973. Vol. 181. P. 179–181.

37. Holzman P.S., Proctor L.R., Levy D.L., Yasillo N.J., Meltzer H.Y., Hurt S.W. Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1974. Vol. 31. P. 143–151.
38. Hong L.E., Avila M., Adami H., Elliott A., Thaker G.K. Components of the smooth pursuit function in deficit and nondeficit schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 63, N 1–2. P. 39–48.
39. Hong L.E., Tagamets M., Avila M. et al. Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatr.* 2005. Vol. 57, N 7. P. 726–732.
40. Huey E.B. Preliminary experiments in the physiology and psychology of reading // *Am. J. Psychol.* 1898. Vol. 9. P. 575–586.
41. Hutton S.B., Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: A critical review // *Psychophysiology.* 2006. Vol. 43. P. 302–313.
42. Iacono W.G., Moreau M., Beiser M., Fleming J.A., Lin T. Smooth pursuit eye tracking in first-episode psychotic patients and their relatives // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. Vol. 101. P. 104–116.
43. Itti L., Koch C. A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention // *Vision Res.* 2000. Vol. 40, N 10–12. P. 1489–1506.
44. Karatekin C. Eye tracking studies of normative and atypical development // *Develop. Rev.* 2007. Vol. 27. P. 283–348.
45. Karoumi B., Ventre-Dominey J., Vighetto A., Dalery J., d'Amato T. Saccadic eye movements in schizophrenic patients // *Psychiatr. Res.* 1998. P. Vol. 77. P. 9–19.
46. Keshavan M.S., Diwadkar V.A., Montrose D.M., Rajarethinam R., Sweeney J.A. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79. P. 45–57.
47. Klein C., Foerster F. Development of prosaccade and antisaccade task performance in participants aged 6 to 26 years // *Psychophysiology.* 2001. Vol. 38. P. 179–189.
48. Klein C., Foerster F., Hartnegg K., Fischer B. Lifespan development of pro- and anti-saccades: Multiple regression models for point estimates // *Brain Res. Develop. Brain Res.* 2005. Vol. 160. P. 113–123.
49. Kufferle B., Friedmann A., Topitz A., Földes P., Anderer P., Kutzer M., Steinberger K. Smooth pursuit eye movements in schizophrenia: influences of neuroleptic treatment and the question of specificity // *Psychopathology.* 1990. Vol. 23, N 2. P. 106–114.
50. Lee K.H., Williams L.M. Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia // *Aust. N.Z. J. Psychiatr.* 2000. Vol. 34 (Suppl). P. S91–S100.
51. Levy D.L., Holzman P.S., Matthysse S., Mendell N.R. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective // *Schizophr. Bull.* 1993. Vol. 19. P. 461–536.
52. Luna B., Sweeney J.A. The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1021. P. 296–309.
53. MacAvoy M.G., Gottlieb J.P., Bruce C.J. Smooth pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field // *Cerebral Cortex.* 1991. Vol. 1. P. 95–102.
54. Mackert A., Flechtner M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 1989. Vol. 239, N 1. P. 33–38.
55. Matsue Y., Osakabe K., Saito H. et al. Smooth pursuit eye movements and express saccades in schizophrenic patients // *Schizophrenia Research.* 1994. Vol. 12. P. 121–130.
56. Matsue Y., Saito H., Osakabe K. et al. Smooth pursuit eye movements and voluntary control of saccades in the antisaccade task in schizophrenic patients // *Japan. J. Psychiatr. Neurol.* 1994. Vol. 48. P. 13–22.
57. McDowell J.E., Myles-Worsley M., Coon H., Byerley W., Clementz B.A. Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters // *Psychophysiology.* 1999. Vol. 36. P. 138–141.
58. Minassian A., Granholm E., Verney S., Perry W. Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 74, N 1. P. 69–79.
59. Montagnini A., Chelazzi L. Dynamic interaction between “Go” and “Stop” signals in the saccadic eye movement system: New evidence against the functional independence of the underlying neural mechanisms // *Vision Res.* 2009. Vol. 49, N 10. P. 1316–1328.
60. Morita K., Miura K., Fujimoto M., Yamamori H., Yasuda Y., Iwase M. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 71. P. 104–114.
61. Mountcastle V.B., Andersen R.A., Motter B.C. The influence of attentive fixation upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex // *J. Neurosci.* 1981. Vol. 1. P. 1218–1225.
62. Munoz D.P., Wurtz R.H. Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades // *J. Neurophysiol.* 1992. Vol. 67. P. 1000–1002.
63. Newsome W.T., Wurtz R.H., Komatsu H. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movement. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs // *J. Neurophysiol.* 1988. Vol. 60. P. 604–620.
64. Nkam I., Thibaut F., Denise P., Van Der E.A., Segard L., Brazo P. et al. Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 48. P. 145–153.
65. Paus T. The development of sustained attention in children might be related to the maturation of frontal cortical functions // *Acta Neurobiol. Experimental.* 1989. Vol. 49. P. 51–55.
66. Paus T., Babenko V., Radil T. Development of an ability to maintain verbally instructed central gaze fixation studied in 8- to 10-year-old children // *Inter. J. Psychophysiol.* 1990. Vol. 10. P. 53–61.
67. Radant A.D., Dobie D.J., Calkins M.E., Olincy A., Braff D.L., Cadenhead K.S., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Meichle S.P., Millard S.P., Mintz J., Nuechterlein K.H., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Tsuang D.W. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study // *Psychophysiology.* 2010. Vol. 47, N 5. P. 846–856.
68. Redick T.S., Calvo A., Gay C.E., Engle R.W. Working memory capacity and go/no-go task performance: selective effects of updating, maintenance, and inhibition. // *J. Exp. Psychol. Learn Mem. Cogn.* 2011. Vol. 37, N 2. P. 308–324.
69. Reilly J.L., Lencer R., Bishop J.R., Keedy S., Sweeney J.A. Pharmacological treatment effects on eye movement control // *Brain Cogn.* 2008. Vol. 68, N 3. P. 415–435.
70. Reuter B., Kathmann N. Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia // *Acta Psychol.* 2003. Vol. 115. P. 255–269.
71. Rommelse N.J., Van der Stigchel S., Sergeant J.A. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry Nanda // *Brain Cognition.* 2008. Vol. 68. P. 391–414.
72. Rosander K. Visual tracking and its relationship to cortical development. *Progress in Brain Research* 2007. Vol. 164. P. 105–122.
73. Rosander K., von Hofsten C. Development of gaze tracking of small and large objects // *Exper. Brain Res.* 2002. Vol. 146. P. 257–264.
74. Salman M.S., Sharpe J.A., Lillakas L., Dennis M., Steinbach M.J. Smooth pursuit eye movements in children // *Exper. Brain Res.* 2006. Vol. 169. P. 139–143.
75. Sekerina I.A., Stromswold K., Hestvik A. How do adults and children process referentially ambiguous pronouns? // *J. Child Lang.* 2004. Vol. 31. P. 123–152.
76. Sereno A.B., Holzman P.S. Express saccades and smooth pursuit eye movement function in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects // *J. Cogn. Neurosci.* 1993. Vol. 5. P. 303–316.
77. Sereno A.B., Holzman P.S. Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia // *Biol. Psychiatr.* 1995. Vol. 37. P. 394–401.
78. Shaikh A.G., Zee D.S. Eye movement research in the twenty-first century – a window to the brain, mind, and more // *Cerebellum.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0910-5>
79. Siever L.J., Coursey R.D., Alterman I.S., Buchsbaum M.S., Murphy D.L. Impaired smooth pursuit eye movement: vulnerability marker for schizotypal personality disorder in a normal volunteer population // *Am. J. Psychiatr.* 1984. Vol. 141. P. 1560–1566.
80. Siever L.J., van Kammen D.P., Linnola M., Alterman I., Hare T., Murphy D.L. Smooth pursuit eye movement disorder and its psychobiologic correlates in unmedicated schizophrenics // *Biol. Psychiatr.* 1986. Vol. 21. P. 1167–1174.
81. Siever L.J., Friedman L., Moskowitz J. et al. Eye movement impairment and schizotypal psychopathology // *Am. J. Psychiatr.* 1994. Vol. 151. P. 1209–1215.
82. Solomon C.M., Holzman I.S., Levin S., Gale H.J. The association between eye tracking dysfunctions and thought disorder in psychosis // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1987. Vol. 44, N 1. P. 31–35.
83. Spohn H.E., Coyne L., Spray J. The effect of neuroleptics and tardive dyskinesia on smooth-pursuit eye movement in chronic schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1988. Vol. 45. P. 833–840.
84. Straube A., Riedel M., Eggert T., Muller N. Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients Part I. Saccadic velocity // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1999. Vol. 249. P. 1–6.
85. Sweeney J.A., Clementz B., Hill J., Solomon C., Haas G., Frances A. Eye movement abnormalities in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 1989. Vol. 2. P. 92–98.
86. Tadin D., Kim J., Doop M.L. Weakened center-surround interactions in visual motion processing in schizophrenia // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26, N 44. P. 11403–11412.
87. Thakkar K.N., Diwadkar V.A., Rolfs M. Oculomotor prediction: A window into the psychotic mind // *Trends Cog. Sci.* 2017. Vol. 21, N 5. P. 344–356.

88. Thaker G.K., Avila M.T., Hong E. et al. A model of smooth pursuit eye movement deficit associated with the schizophrenia phenotype // *Psychophysiology*. 2003. Vol. 40. P. 277–284.
89. Thibaut F., Boutros N.N., Jarema M., Oranje B., Hasan A., Daskalakis Z.J., Wichniak A., Schmitt A., Riederer P., Falkai P. WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology // *World J. Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 16, N 5. P. 280–290.
90. Tien A.Y., Ross D.E., Pearson G., Strauss M.E. Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1996. Vol. 184. P. 331–338.
91. Trillenberg P., Lencer R., Heide W. Eye movements and psychiatric disease // *Curr Opin. Neurol*. 2004. Vol. 17. P. 43–47.
92. Trueswell J.C., Sekerina I., Hill N.M., Logrip M.L. The kindergarten-path effect: Studying on-line sentence processing in young children // *Cognition*. 1999. Vol. 73. P. 89–134.
93. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33, N 1. P. 69–94.
94. Weisbrod M., Kiefer M., Marzink F., Spitzer M. Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task // *Biol. Psychiatry*. 2000. Vol. 47, N 1. P. 51–60.
95. Yee C.M., Nuechterlein K.H., Dawson M.E. A longitudinal analysis of eye tracking dysfunction and attention in recent-onset schizophrenia // *Psychophysiology*. 1998. Vol. 35. P. 443–451.

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

И.С. Сухачевский, В.Н. Анисимов, А.В. Латанов, А.Б. Шмуклер

В статье приводится обзор зарубежной литературы в отношении глазодвигательных нарушений, выявляемых у больных шизофренией, которые в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры заболевания. Большинство исследователей сходятся во мнении, что они обладают признаками промежуточного фенотипа (эндофенотипа), о чем свидетельствует их несомненная генетическая обусловленность, высокая частота выявления по сравнению с общей популяцией и, в то же время, наличие у здоровых родственников,

а также стабильность на протяжении заболевания. Высказывается мнение, что изучение особенностей окулomotorных нарушений у больных с расстройствами психотического спектра позволяет приблизиться к пониманию базовых патогенетических механизмов развития данных расстройств («окно в психотический мозг») и, рассматривается как один из ключевых аспектов исследований в области нейронаук.

Ключевые слова: шизофрения, глазодвигательные нарушения, плавное прослеживание, саккады, антисаккады, биомаркеры.

OCULOMOTOR DISORDERS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

I.S. Sukhachevsky, V.N. Anisimov, A.V. Latanov, A.B. Shmukler

The article provides an overview of the foreign investigations on oculomotor disorders in patients with schizophrenia. Currently, oculomotor disorders are considered as potential biomarkers of the disease. Most researchers agree that they are intermediate phenotype (endophenotype), as evidenced by their undoubted genetic conditioning, high rates in comparison with the general population and at the same time, the presence in healthy relatives, as well as stability throughout the disease. It is suggested that

the study of the special characteristics) of oculomotor disorders in patients with psychotic spectrum disorders leads to the understanding the basic pathogenetic mechanisms of these disorders (“window into the psychotic brain”) and is considered one of the key aspects of research in the field of neuroscience.

Key words: schizophrenia, oculomotor disorders, smooth pursuit eye movement, saccades, antisaccades, biomarkers.

Сухачевский Иван Сергеевич – аспирант ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: ivansergeevich007@gmail.com

Анисимов Виктор Николаевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: anisimov@neurobiology.ru

Латанов Александр Васильевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: latanov@neurobiology.ru

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

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ: МЕЖИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК

А.О. Кибитов^{1,2}, Г.Э. Мазо²

¹*«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва*

²*«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург*

Антипсихотики второй генерации (АВГ) или атипичные антипсихотики – препараты первого выбора при терапии шизофрении, включая пациентов с первым эпизодом психоза [16, 74]. Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность АВГ, сравнимую с традиционными антипсихотиками [30, 55] или превышающую ее по соотношению терапевтических и побочных эффектов [37, 46].

Благодаря широкому спектру эффективности и низкому риску развития экстрапирамидных побочных эффектов [37], АВГ широко применяются за пределами терапии шизофрении для лечения пациентов, страдающих тревожными расстройствами, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), биполярным аффективным расстройством (БАР) [35, 79]. В результате во всем мире отмечается значительный рост назначений АВГ [93], что расширяет актуальность исследований терапевтических, а особенно побочных эффектов АВГ, от специфических клинических групп тяжелых стационарных пациентов с шизофренией к популяционным исследованиям больших групп социально сохраненных пациентов. Широкое применение АВГ в современной психофармакотерапии фокусирует внимание на их побочных эффектах, которые негативно влияют на качество жизни и уровень социального функционирования пациентов [13].

Серьезными побочными эффектами АВГ являются метаболические нарушения: набор веса, нарушения липидного и углеводного обмена (дислипидемия, гипергликемия и инсулинорезистентность), гипертензия, метаболический синдром [1, 11, 29], которые ведут к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа [6, 15, 45, 47]. Метаболические нарушения могут развиваться уже

в течение первых 6-ти месяцев после начала терапии [79], что снижает комплаенс и может приводить к отказу от нее [14].

При недостаточном внимании и отсутствии корректирующих мероприятий метаболические побочные эффекты АВГ ведут к развитию таких серьезных соматических проблем как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ночное апноэ, что уменьшает продолжительность жизни пациентов в среднем на 20 лет [47] и резко снижает уровень их социального функционирования [14].

Однако, АВГ вызывают метаболические побочные эффекты далеко не у всех пациентов, имеется выраженная межиндивидуальная вариабельность от пациента к пациенту: как факта формирования, так и спектра побочных эффектов и их выраженности [35, 56, 78]. Очевидно, что изучение и анализ индивидуальных факторов риска развития метаболических побочных эффектов АВГ с выделением ведущих и второстепенных факторов для их своевременного выявления и коррекции [12] являются актуальной научной и практической задачей.

Наиболее адекватным, информативным и удобным инструментом оценки влияния АВГ на риск развития метаболических нарушений является показатель «антипсихотик-индуцированный набор веса» (АИНВ) (antipsychotic-induced weight gain, AIWG). Наибольший АИНВ происходит в течение первых недель терапии, отмечается во всех диагностических группах и наблюдается при терапии как атипичными, так и традиционными антипсихотиками [20, 66].

Критическим считается «клинически значимое увеличение массы тела» или «фармакогенная прибавка веса» (более чем на 7%), обладающее достаточной предиктивной мощностью: появление такого уровня АИНВ в течение первых 6 недель терапии уже оказывает негативное соматическое

влияние [73], так как в дальнейшем снижение массы тела будет крайне проблематичным [20]. Клинически значимый АИНВ влечет за собой развитие других компонентов метаболического синдрома (нарушений углеводного и липидного обмена), а дислипидемия и инсулинорезистентность рассматриваются как вторичные метаболические нарушения, то есть предполагается их связь прежде всего с развитием абдоминальной формы ожирения [70].

Хорошо известны различия в частоте встречаемости метаболических нарушений у разных групп пациентов, выделенных по формальному признаку (женский пол, молодой возраст, отсутствие предыдущей терапии) или по конкретным применяемым препаратам (оланзапин и клозапин наиболее часто вызывают метаболические нарушения). Присутствие негативной симптоматики определяет поведенческие стереотипы (малоподвижный образ жизни, отсутствие физической нагрузки, погрешности в питании), которые способствуют формированию ожирения и связанных с ним соматических проблем. Роль поведенческих факторов существенна, но не может быть признана определяющей и специфичной, так как не способна объяснить вариабельность и значительное разнообразие частоты, глубины и тяжести метаболических нарушений среди пациентов, получающих АВГ [12].

Наиболее важным представляется анализ истинных рисков, лежащих в основе реальной межиндивидуальной вариабельности метаболических нарушений, их глубины и тяжести, которая не объясняется конкретными препаратами, их дозами, длительностью терапии, стадией заболевания, полом или возрастом. Ни один из этих параметров и их сочетаний не прогнозирует индивидуального уровня риска развития метаболических нарушений, что может быть результатом значительного влияния генетических факторов [65, 83].

При исследовании АИНВ как генетически детерминированного фенотипа в близнецовых исследованиях вклад генетических факторов оценивается в 60–80% [39]. Это является прямым доказательством существенного генетического контроля риска АИНВ, что делает возможным и адекватным применение генетических и фармакогенетических методов для его анализа.

Недавно проведенный мета-анализ показал, что избыточную массу тела и ожирение имеют 50% пациентов с шизофренией, гипергликемию – 20%, нарушения липидного обмена – 40% [60]. Однако современный уровень исследований не отвечает на вопрос, вызваны ли эти нарушения именно приемом антипсихотиков, преимущественно АВГ, или имеется более глубокий уровень связи.

Связь шизофрении и метаболического синдрома была показана еще до начала применения антипсихотиков, имеются доказательства их генетической общности, что дает основания предполагать более сложный характер возникновения метаболического

синдрома, чем простой эффект приема атипичных антипсихотиков [22]. Не исключено, что имеется значительное перекрытие генетических систем, отвечающих как за фармакогенетические эффекты, так и контролирующих этиологию и патогенез самого заболевания. Важный вклад могут вносить генетические механизмы, связанные непосредственно с метаболическими физиологическими системами липидного и углеводного обмена [32].

Генетические причины вариабельности риска побочных эффектов и спектра их выраженности могут быть связаны как с клинической и генетической гетерогенностью самого заболевания [28, 44] в рамках концепции индивидуального генетического риска, так и с фармакогенетическим фактором – различиями в эффективности и переносимости АВГ вследствие генетических особенностей систем контроля их фармакокинетики и фармакодинамики. Фармакогенетическим аспектам данного вопроса посвящено достаточное количество исследований [23, 25, 43, 64].

Цель настоящего обзора – анализ сложного и многостороннего влияния генетических факторов в рамках концепции генетического риска развития метаболических побочных эффектов АВГ: 1) как независимого источника рисков; 2) как существенного модулятора прочих источников риска, связанных и с самим заболеванием, и с нарушениями липидного и углеводного обмена.

Возможности анализа риска развития метаболических нарушений при приеме АВГ: уровни риска

Уровень «группового риска». На первом уровне можно выделить группы пациентов по каким-либо формальным признакам, среди которых чаще выявляются метаболические побочные эффекты АВГ. Отмечено, что в большей степени подвержены метаболическим побочным эффектам: пациенты с низким индексом массы тела (ИМТ) в начале терапии; пациенты молодого возраста, дети и подростки [66, 75], а также пациенты, ранее не получавшие АВГ [29], причем это касается как АИНВ, так и нарушений обмена глюкозы и липидов [75]. Имеются существенные гендерные различия как в течении шизофрении, так и в эффектах антипсихотиков [42]. Наиболее выраженные метаболические нарушения отмечаются у женщин [69].

Таким образом, у определенных групп пациентов, выделенных по формальным признакам, имеется более высокий общий уровень подверженности развитию метаболических побочных эффектов или уровень «группового риска». В этих группах метаболические осложнения при применении антипсихотиков регистрируются чаще, однако принадлежность к такой группе не является истинным фактором риска и не способна прогнозировать вероятность развития осложнений: у значительной части пациентов выделенных формальных групп АВГ не вызывают мета-

болических побочных эффектов или их выраженность клинически незначима.

Уровень «фармакологического риска». На втором уровне можно провести анализ внешних факторов – уровней «фармакологического» риска: специфических особенностей отдельных АВГ, что может определяться фармакодинамическими особенностями их действия [76].

Различий в эффективности и переносимости разных представителей АВГ практически нет, сегодня невозможно выделить «идеальный антипсихотик» – наиболее эффективный и безопасный препарат, подходящий для всех пациентов [55]. Кроме того, известно, что набор веса и метаболические побочные эффекты вызывают не только АВГ, но и практически все антипсихотики [20], а также и ряд антидепрессантов и нормотимиков [48, 53].

Тем не менее, считается, что разные препараты из класса АВГ в разной степени повышают риск развития побочных эффектов. Однако важно понимать, что речь идет не о риске как вероятности развития побочного эффекта, а о частоте регистрации этих побочных эффектов в группах пациентов, получающих эти препараты, как правило, в сравнительных исследованиях типа «head-to-head» (препарат к препарату). Оценка истинного риска возможна только при проведении плацебо-контролируемых исследований с фиксацией всех прочих факторов, что практически невыполнимо. В тоже время, по результатам сравнительных исследований имеется возможность ранжирования АВГ по частоте регистрации метаболических побочных эффектов, что имеет несомненную практическую ценность. Например, по убыванию частоты встречаемости АИНВ можно ранжировать АВГ следующим образом: клозапин>оланзапин>кветиапин>рисперидон > арипипразол >= зипразидон [34].

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований и натуралистических наблюдательных исследований, включая исследования «head-to-head» (2010–2014) подтверждено иерархическое ранжирование АВГ по уровню «фармакологического» риска развития АИНВ: максимальный уровень (клозапин и оланзапин), средний уровень (амисульпид, азенапин, илоперидон, кветиапин, рисперидон и сертиндол) и низкий уровень (арипипразол, луразидон и зипразидон) [66].

Интересны данные мета-анализа 48 исследований [81], в котором показано, что «фармакологический» риск развития АИНВ при использовании оланзапина или клозапина – максимальный в сравнении с амисульпидом, арипипразолом, кветиапином, рисперидоном, сертиндолом, зипразидоном, зотепином, при этом имеется убывание риска в ряду: клозапин>сертиндол>рисперидон>амисульпид. Однако при этом выявлено, что риски увеличения уровня холестерина распределены иначе: (оланзапин=амисульпид=клозапин=кветиапин)>(а

рипипразол, рисперидон, зипразидон), при этом кветиапин>(рисперидон и зипразидон), а риски увеличения уровня глюкозы также имеют свой собственный паттерн: (оланзапин=клозапин)>амисульпид, арипипразол, кветиапин, рисперидон, зипразидон [81].

Хорошо видно, что условная «мощность» препарата в отношении разных вариантов развития метаболических побочных эффектов различна, что может говорить как о разностороннем эффекте самих препаратов, так и о разных звеньях скрытого патогенетического процесса развития этих осложнений, которые выявляются при использовании того или иного препарата. Вариабельность выраженности метаболических побочных эффектов, в частности, АИНВ, может иметь в основе совершенно различные механизмы «гетерогенного риска» [78].

Таким образом, при применении некоторых препаратов из группы АВГ метаболические побочные эффекты регистрируются чаще, чем при применении других. Однако необходимо отметить, что частота встречаемости измеряемого показателя (побочного эффекта) не отражает уровня вариабельности – колебаний частот в исследуемой группе: истинного паттерна распределения этих частот, колебания которых от пациента к пациенту гораздо значительнее, чем при групповых сравнениях влияния разных препаратов.

Вновь подчеркнем, что среди пациентов, получающих один и тот же препарат в сравнимых дозах и режимах, у части пациентов метаболические побочные эффекты либо выражены в слабой степени, либо не отмечаются вовсе. Более того, при наложении двух уровней риска (группового и фармакологического), например при применении оланзапина у пациентов молодого возраста, ранее не получавших АВГ, частота возникновения серьезных метаболических побочных эффектов сравнима с таковой при анализе отдельных уровней риска, и не демонстрирует, как можно было бы ожидать, приближения к 100%. Таким образом, вопрос о причинах межиндивидуальной вариабельности и возможностях оценки индивидуального уровня риска остается нерешенным.

Уровень «генетического риска». Спектр истинных рисков развития метаболических побочных эффектов, лежащих в основе реальной межиндивидуальной вариабельности, которая не объясняется видами АВГ, их дозами, длительностью терапии, стажем заболевания, полом или возрастом, может быть результатом значительного влияния генетических факторов [65, 83].

Уровень генетического риска развития метаболических нарушений при терапии АВГ как вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, может быть связан с несколькими аспектами многостороннего генетического контроля: 1) с эффектом самого препарата в рамках фармакогенетической модели; 2) с опосредованным

влиянием препарата на патофизиологические механизмы развития метаболических нарушений; 3) с метаболическими нарушениями как таковыми; 4) со связью метаболических нарушений с психическим заболеванием.

Возможно, метаболические нарушения на фоне АВГ имеют сложную генетическую архитектуру, связанную с их патофизиологией, с генетическим контролем самого заболевания и с фармакогенетическим спектром АВГ [12]. В рамках фармакогенетического подхода, генетические варианты систем прямых и косвенных мишеней АВГ могут быть связаны с вариабельностью побочных эффектов, которая может иметь в основе генетические различия как в системах биотрансформации препарата, так и в системах, отвечающих за формирование непосредственно побочных эффектов [8].

Важным аспектом является проблема генетического риска формирования метаболических нарушений как таковых – нарушений липидного, углеводного и энергетического обмена, а также метаболического синдрома и его основных компонентов. Возможно, имеются как независимые механизмы их генетического риска, так и механизмы, взаимосвязанные, пересекающиеся и взаимодействующие с генетическим риском шизофрении с аддитивным эффектом, который усиливается при применении АВГ.

Анализ различных вариантов генетического контроля межиндивидуальной вариабельности в отношении риска развития метаболических побочных эффектов АВГ представляет собой сложную задачу, однако, именно эти генетические механизмы лежат в основе фундаментальных индивидуальных различий на генетическом уровне риска, вклад которого значительно серьезней, чем влияние группового и фармакологического уровней риска.

Возможные патофизиологические механизмы развития метаболических нарушений на фоне приема АВГ

Важными механизмами метаболических побочных эффектов и, в частности, АИНВ, считаются нарушения пищевого поведения и расхода энергии в процессе метаболизма [76]. Кроме того, АВГ могут влиять и на общий уровень физической активности пациентов [29], что также повышает риск развития метаболических осложнений на поведенческом уровне.

АВГ способны влиять как на аппетит и потребление пищи (увеличение общего объема калорий в пище и выбор специфических источников пищи с повышенной калорийностью), так и способствовать нарушениям пищевого поведения вплоть до появления клинически выраженных расстройств [3, 4]. Минимальный АИНВ при терапии зипразидоном и арипипразолом может отражать наличие у них свойств, защищающих от увеличения потребления пищи и связанных с этим метаболических факторов [76].

Практически все АВГ (за исключением арипипразола) являются антагонистами дофаминовых (преимущественно D2) и серотониновых (5HT) рецепторов, и их прямое фармакологическое воздействие может изменять функционирование центральных систем регуляции пищевого поведения в гипоталамусе и стволе мозга, в частности через систему лептина, приводящее к увеличению потребления пищи, а также через периферические механизмы – повышение поглощения жирных кислот из жирового депо, влияние на липидный и углеводный обмен [76]. Показано, что два препарата с наибольшим эффектом на АИНВ – клозапин и оланзапин, оказывают прямое действие на нейроны гипоталамуса, содержащие нейропептид Y, который осуществляет влияние на уровень лептина в контроле пищевого поведения [76].

Хотя механизмы формирования АИНВ не ясны, эффект антагонизма к 5-HT_{2C} рецептору наиболее очевиден, а значительная вариабельность АИНВ заставляет предполагать существенное влияние генетических факторов, имеются предположения, что полиморфизм в гене 5-HT_{2C} связан с уровнем лептина [77].

Наиболее адекватными целями при изучении механизмов формирования АИНВ считаются межрецепторные взаимодействия (серотониновые, дофаминовые, адренергические, каннабиноидные и мускариновые рецепторы), а также изменения в системе орексигенных и анорексигенных пептидов, прежде всего лептина и грелина [78].

Важными патофизиологическими механизмами считается активация фермента AMPK (аденозин монофосфат-активируемая протеинкиназа) в гипоталамусе, модуляция гормональных систем лептина и грелина, изменения в продукции ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF)-альфа и адипокинов, таких как адипонектин [48]. Увеличение секреции лептина в отсутствие снижения потребления пищи может говорить о антипсихотик-индуцированной лептинорезистентности в гипоталамусе. В совокупности эти механизмы могут приводить к АИНВ, ожирению и развитию метаболического синдрома или его компонентов.

Очевидно, что риск развития метаболических побочных эффектов при приеме АВГ связан как с прямыми, так и с косвенными фармакологическими эффектами препаратов [47]. Предполагается, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при приеме АВГ может быть вызвана непосредственными тесными связями дофаминовой (ДА) системы и регуляторных систем инсулина. Дофамин действует непосредственно на секрецию инсулина в поджелудочной железе и в ЦНС, а инсулин, в свою очередь, способен регулировать ДА нейромедиацию, например, влияя на обратный захват ДА из синаптической щели [67].

Кардиотоксические метаболические осложнения при приеме АВГ могут быть связаны с активацией

транскрипционного фактора SRBP1c, регуляции D1/D2 ДА рецепторов, изменениями в системе нейромедиации 5НТ и ГАМК [79].

Согласно одной из гипотез [33], АВГ могут оказывать прямой эффект, не связанный с ожирением, на риск гипертензии, диабета и гиперлипидемии. Частота АВГ-индуцированной гипертензии в целом невысока, за исключением применения клозапина. АВГ (особенно оланзапин и клозапин) могут затрагивать метаболизм глюкозы прямым образом, независимо от вызываемого ими ожирения, а клозапин и оланзапин (возможно и кветиапин) могут прямо приводить к гиперлипидемии, независимо от их эффектов в виде ожирения [33]. Нарушения обмена глюкозы и липидов наиболее актуальны для АИНВ, а наиболее «опасные» АВГ оланзапин и клозапин могут нарушать метаболизм глюкозы через блокаду мускариновых рецепторов типа 3 (M3R) [48].

Важная роль отводится антигистаминным эффектам, например, влиянию АВГ на гистаминовые H1-рецепторы [68]. Существует мнение, что АИНВ определяется влиянием АВГ на систему половых гормонов и связана с индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемией [21].

Однако имеются значительные различия фармакологических профилей каждого отдельного АВГ, кроме того, прямая экстраполяция экспериментальных данных о влиянии на рецепторы отдельных АВГ, полученных *in vitro*, не всегда правомерна [3], что обусловлено как сложными медиаторными взаимодействиями, так и наличием других факторов, участвующих в развитии метаболических нарушений [10].

Именно эти патофизиологические и фармакологические феномены существенно ограничивают возможности фармакогенетических исследований. Так, хотя вклад генетических факторов в уровень АИНВ оценивается в 60–80% в целом, эта оценка учитывает общий набор веса с начала терапии (АПГ или АВГ), а отдельный эффект АВГ (клозапин, оланзапин и рисперидон) оценить не удалось [39]. Несмотря на обширные данные по исследованиям отдельных антипсихотиков [20], специфических эффектов отдельных препаратов на патофизиологическом и генетическом уровне не выявлено.

Возможно использование простых измеряемых показателей (артериальное давление, показатели метаболизма глюкозы и липидов) более эффективно, чем фармакогенетические исследования сложных фенотипов в виде метаболического синдрома или АИНВ, которые, кроме всего прочего, требуют также длительного периода наблюдения [33].

Генетическое влияние: коморбидность и общие механизмы. Среди пациентов с шизофренией, в сравнении с общей популяцией, выявляется более высокая частота встречаемости диабета [31], в 2 раза чаще регистрируется избыточная масса тела, причем индекс массы тела (ИМТ) >30, характерный для клинических форм ожирения, также выявляется

существенно чаще [17]. Частота метаболического синдрома достигает 60% [52], что почти в 4 раза больше, чем в общей популяции (15,7% для муж. и 14,2% для жен.) [50].

Большинство исследований, оценивающих риски формирования метаболических нарушений у пациентов с шизофренией, проведены на фоне приема психотропных препаратов. Этот факт не дает возможности прямой оценки влияния именно фармакотерапии. Кроме того, антидепрессанты и стабилизаторы настроения, часто применяемые в комплексной терапии шизофрении, также способны вызывать некоторые из компонентов метаболического синдрома [48, 53].

В исследовании пациентов, не получавших терапию, метаболический синдром (МС) выявлялся в 4–26% случаях в сравнении с 11–69% на фоне антипсихотической терапии [60]. Видно, что у пациентов, не получавших терапию, частота МС все же выше, чем в общей популяции (около 15%) [50].

Мета-анализ частоты встречаемости метаболических нарушений [62] выявил, что у пациентов с первым эпизодом (ПЭ) и пациентов, не получавших терапии АП (БТ), метаболический синдром выявлялся у 9–10%, диабет – у 1–2% и гипергликемия – у 6–9%. При этом ожирение имели 26,6% БТ и 22% ПЭ, гипертрилицеридемию – 16,9% БТ и 19,6% ПЭ; низкий уровень HDL – 20,4% БТ и 21,9% ПЭ; высокое артериальное давление – 24,3% БТ и 30,4% ПЭ, что существенно ниже, чем у пациентов с длительной терапией АП [62], но выше среднепопуляционных значений. Эти данные, с одной стороны, подтверждают роль антипсихотиков в формировании метаболических нарушений, но с другой – свидетельствуют о задействованности и других механизмов, например, специфического образа жизни и генетической связи шизофрении с ожирением и нарушениями углеводного и липидного обмена. Не исключено, что феномен высокого уровня коморбидности шизофрении и метаболических нарушений имеет более сложную природу и связан с самим заболеванием, а не является только и исключительно результатом антипсихотической терапии.

Связь шизофрении и метаболического синдрома была показана до начала применения антипсихотиков (1952). Пациенты с шизофренией более склонны к ожирению и, как результат, к повышенным уровням кортизола, инсулин-резистентности и изменениям в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Имеются доказательства генетической общности шизофрении и метаболического синдрома, что дает основания предполагать более сложный характер возникновения метаболического синдрома, чем простой эффект приема атипичных антипсихотиков [22]. Имеются предположения о наличии общих генетических факторов для шизофрении и диабета 2 типа [41], эффект которых отмечается задолго до

выявления эффектов, сопряженных с образом жизни и фармакологической терапией.

Изучение генетических факторов, обеспечивающих высокую коморбидность шизофрении и метаболического синдрома, выявило ряд генов риска: ген, связанный с ожирением (fat mass and obesity associated gene (FTO)); система лептина – регуляция пищевого поведения и энергетического обмена: гены лептина и рецептора лептина (LEP, LEPR); система метаболизма фолатов – ген фермента метилентетрафолатредуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR); система серотонина – регуляция пищевого поведения, нейроэндокринные процессы, энергетический обмен и мишень многих АВГ-ген рецептора серотонина типа 2C (5HTR2C) [59].

Однако генетические и эпигенетические исследования, направленные на поиск общих механизмов шизофрении и сердечно-сосудистой патологии – частого осложнения метаболического синдрома, обеспечивающего высокий уровень летальности, у пациентов с первым эпизодом шизофрении или пациентов без фармакотерапии, не увенчались успехом. Возможный выход – анализ генетических факторов в рамках биопсихосоциальной модели [36], в то время как возможность существования общих генетических факторов на уровне систем патогенеза не высока.

Генетические и фармакогенетические факторы риска развития метаболических побочных эффектов АВГ

Уровень генетического риска метаболических нарушений при терапии АВГ может быть связан с несколькими вариантами многостороннего генетического контроля, которые связаны между собой и могут быть компонентами сложной иерархической системы. Важным аспектом является проблема генетического риска формирования метаболических нарушений как таковых – нарушений липидного, углеводного и энергетического обмена, и как результат – формирование метаболического синдрома и его основных компонентов. Возможно, имеются как независимые механизмы их генетического риска, так и механизмы, взаимосвязанные, пересекающиеся и взаимодействующие с генетическим риском шизофрении с аддитивным эффектом, который усиливается при применении АВГ.

Сами АВГ могут влиять на генетические и эпигенетические системы, обеспечивающие патофизиологические механизмы развития побочных эффектов и, таким образом, выступать триггерами или модификаторами уровня генетического риска. Например, семейные исследования показали, что у пациентов, получавших оланзапин, выявлены наиболее высокие уровни активатора ингибитора плазминогена (прокоагуляционного фактора) и лептина, в сравнении с пациентами, получавшими клозапин или типичные антипсихотики, но уровни этих биомаркеров были идентичны с уровнями у родственников первой

степени родства этих пациентов и существенно коррелировали с ИМТ [26]. Возможно, выявленные изменения имеют сложный паттерн генетического контроля и не связаны с эффектом конкретного препарата.

Генетические факторы риска. Шизофрения признана сложным, гетерогенным заболеванием или даже группой заболеваний с существенными нарушениями развития и функционирования головного мозга в результате многомерного взаимодействия генетических и средовых факторов [5, 74, 88], а также различных вариантов их взаимодействия [87]. Шизофрения относится к обширному классу болезней наследственного предрасположения мультифакториального характера и полигенной природы, вклад генетических факторов составляет до 80% [28, 87, 88].

Считается, что риск развития таких заболеваний, обусловленный только генетическими причинами, может быть связан с феноменом генетического полиморфизма – наличием в геноме многообразных вариантов структуры генов (полиморфизмов). Если частота встречаемости полиморфизма повышена среди больных по сравнению со здоровыми, то такой полиморфизм считают генетическим маркером риска.

Индивидуальный уровень генетического риска, как предполагается, может быть как результатом аддитивного (совместного, дополняющего) влияния как частых генетических вариантов с небольшим эффектом [87], так и редких вариантов с более выраженным эффектом, а также совершенно новых генетических маркеров, обнаруженных при использовании высокопроизводительного секвенирования генома [28, 87].

По результатам как полногеномных исследований, так и изучения генов-кандидатов, выявлено более 100 полиморфных локусов, связанных с высоким риском развития шизофрении [74], причем большинство из них лежит вне кодирующих областей и, как предполагают, проявляют свою активность через механизмы влияния на экспрессию генов [38]. Предполагается, что их эффекты могут быть связаны с регуляцией функционирования генов и генома в целом, что имеет особую важность на стадии раннего развития ЦНС [44], а также в рамках совместного функционирования генетических и эпигенетических систем, что особенно важно при анализе эффектов фармакотерапии.

Не исключено, что пациенты с разным уровнем генетического риска шизофрении или, в терминах классической психиатрии, с разным вкладом биологического радикала, будут демонстрировать различные эффекты (как терапевтические, так и побочные) на одинаковые препараты в сравнимых дозах и режимах применения. Недавно получены прямые доказательства существенного перекрытия двух больших групп генов, варианты которых (как частые, так и редкие) влияют на повышение риска заболевания и

эффективность антипсихотической терапии, причем эффект антипсихотиков также имеет полигенный характер: к известным 70 генам, кодирующим мишени антипсихотиков, добавлены еще 270 новых генов, влияющих на терапевтический ответ [80].

Генетические исследования риска АИНВ как главного фактора в структуре метаболического синдрома, с использованием генов-кандидатов, имеющих отношение как к этиологии и патогенезу шизофрении, так и к метаболическому синдрому, а также генов, связанных с фармакодинамикой и фармакокинетикой АВГ, активно изучаются последние 15 лет, однако результаты остаются противоречивыми и конфликтными.

Наиболее валидные результаты с хорошим уровнем воспроизводимости получены для генов меланокортинового рецептора типа 4 (MC4R), рецептора серотонина типа 2C (5HT2C), лептина (LEP), нейропептида Y (NPY) и каннабиноидного рецептора типа 1 (CNR1) [83], а также 5-HT(2A), мускаринового (M3) и адренергических рецепторов [78]. Важно, что большинство этих генов имеют отношение к регуляции пищевого поведения и связанными с ним нейроэндокринными механизмами. Этот факт представляется особенно важным при рассмотрении нарушений пищевого поведения как транснозологического феномена [2], изучение механизмов которого может быть перспективной мишенью для понимания глубинных биологических и патофизиологических процессов широкого спектра психопатологии, вне зависимости от категориального клинического диагноза [9]. Нарушения пищевого поведения часто встречаются у пациентов с психическими заболеваниями и, возможно, имеют высокий уровень связи с эффектами антипсихотической терапии и, в частности, АВГ [4].

На пути адекватного генетического анализа рисков развития метаболических нарушений у пациентов с шизофренией на фоне терапии АВГ стоят сложные проблемы. Прежде всего, шизофрения и метаболические нарушения, в том числе метаболический синдром и его осложнения, имеют сложную геноархитектонику – многообразные варианты генетического контроля на разных иерархических звеньях этиологии и патогенеза.

Различные АВГ имеют близкие, но не одинаковые механизмы действия, что в сочетании с полипрагмазией при лечении шизофрении затрудняет анализ собственно фармакологического эффекта препаратов. Стаж заболевания и стаж приема АВГ также имеют важное значение и требуют адекватного анализа. Известные существенные гендерные различия эффектов АВГ, в том числе и нейроэндокринной природы, также требуют контроля при проведении генетических исследований. Эпигенетические эффекты многих АВГ, особенно при длительном приеме, могут существенно влиять на риск развития метаболических нарушений, особенно при взаимодействии с генетическими факторами.

Фармакогенетический аспект. Наибольшее количество исследований с наилучшим уровнем доказательности проведено с использованием АИНВ как наиболее простого и измеряемого количественного признака, что важно при проведении генетических исследований.

Не выявлено прямого влияния генетических вариантов, контролирующих фармакокинетические системы (цитохромы P450, Р-гликопротеиновый транспортер) на риск развития метаболических побочных эффектов при терапии АВГ [54, 63].

Многочисленные исследования связи генов, контролирующих фармакодинамику – прямые и косвенные мишени АВГ, с риском развития, степенью и спектром выраженности побочных эффектов остаются конфликтными и слабо реплицируемыми [43]. Важными ограничениями фармакогенетических исследований являются: этнический фактор, влияние пола и возраста, наличие сопутствующих соматических заболеваний, полипрагмазия, значительная толерантность к препарату при его длительном приеме и перекрестная лекарственная устойчивость [8].

Наиболее валидные результаты, в частности, в исследованиях пациентов с первым эпизодом шизофрении, получены для полиморфизма в промотерной области гена 5-HT2C рецептора и полиморфизма в гене лептина. Эти полиморфизмы вместе с исходным ИМТ ответственны за 30% вариабельности АИНВ и имеются предположения, что полиморфизм в гене 5-HT2C влияет на уровень лептина [77].

Полиморфизмы гена серотонинового рецептора 5-HT2C имеют наиболее существенную связь с риском развития АИНВ [23, 64], что подтверждается данными недавнего мета-анализа [58]. Связь с АИНВ показана для полиморфизмов генов лептина (LEP) и его рецепторов (LEPR), рецепторов адреналина (ADR), гистамина (H1R) и других медиаторных систем. В последние годы растёт доказательная база в пользу генов про-опиомеланокортина (POMC) и его рецепторов (MC4R), рецепторов нейропептида Y (NPYR) [94]. Среди наиболее подтвержденных фармакодинамических вариантов: TaqIA1 аллель гена DRD2/ANKK1, полиморфизм (Ser9Gly) в гене DRD3 и -759C/T в гене 5HTR2C рецептора, имеющих хорошие перспективы как биомаркеры терапевтического ответа и уровня побочных эффектов [25]. Наиболее интересные и подтверждаемые результаты в отношении АИНВ получены для генов серотониновой системы (5HTR2C) и гипоталамической лептин-меланокортиновой системы (melanocortin-4-receptor (MC4R)). Имеется необходимость создания предиктивных алгоритмов после репликации на больших выборках [64].

Таким образом, основные результаты по фармакогенетическим факторам риска развития метаболических нарушений при терапии АВГ доказывают, что наибольшая роль принадлежит генам, контролирующим центральные механизмы пищевого поведения (гипоталамус, система «подкрепления»),

и генов прямых и косвенных мишеней АВГ. Вероятно, модулирующая роль принадлежит генам метаболических и эндокринных систем, периферических систем контроля пищевого поведения.

Интересны данные о связи генов, контролирующих липидный, углеводный и энергетический обмен с АИНВ и метаболическими нарушениями при приеме АВГ в целом. Эти данные могут служить основаниям для предположений о наличии собственных уровней генетического риска для разных вариантов метаболических нарушений, не имеющих прямой связи с генетическим риском шизофрении или фармакогенетическими эффектами препаратов.

Имеются данные о связи АИНВ и полиморфизма генов, контролирующих энергетический гомеостаз [40, 84, 85, 91], липидный [49, 57] и углеводный обмен [24, 71, 72]. Важно влияние генов, контролирующих обмен фолатов: в частности фермент метилентетрафолатредуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) – критически важный фермент для метаболизма фолата и гомоцистеина, а также активный участник моноуглеродного обмена, критически важного для эпигенетических процессов [86] и связан с риском развития метаболического синдрома [92], а также с уровнем холестерина в сыворотке крови пациентов [51].

Таким образом, имеется множественное генетическое влияние на системы энергетического, углеводного и липидного обмена при формировании риска развития метаболических нарушений при терапии АВГ.

Фармакоэпигенетические факторы. Длительный, часто пожизненный, прием АВГ, может индуцировать важные эпигенетические процессы, связанные с влиянием на глубинные механизмы долгосрочной регуляции биохимических систем и каскадов – прежде всего на механизмы регуляции экспрессии генов, изменения которой могут быть критическим этапом развития побочных эффектов [89].

Эпигенетические процессы, регулирующие экспрессию генов без изменения последовательности ДНК, за счет модификации хроматина (ацетилирование и метилирование гистонов) или самой ДНК (метилирование промоторов), либо механизмов, связанных с некодирующими регуляторными РНК (mi РНК) могут иметь существенное значение для долгосрочных эффектов АП [90]. Имеются данные о том, что АП вызывают повышение уровня метилирования ДНК, что снижает уровень экспрессии генов в общем [27] и может принимать существенное участие в формировании риска развития метаболического синдрома при приеме АП [61].

Заключение

Таким образом, истинной причиной межиндивидуальной вариативности риска развития метаболических побочных эффектов АВГ можно считать сложную комбинацию или систему нескольких вариантов генетических рисков, связанных между собой с иерархическими и аддитивными эффектами.

Формальная оценка частоты встречаемости побочных эффектов с использованием «группового» и «фармакологического» уровней риска недостаточна, необходим поиск возможностей оценки риска побочных эффектов на уровне генетического риска. Поиск валидных генетических маркеров на этом уровне выходит за рамки фармакогенетического анализа и требует учета генетического контроля патофизиологических механизмов самого заболевания, липидного, углеводного и энергетического обмена, а также возможной роли и активного вмешательства АВГ в реализацию индивидуального уровня генетического риска. Очевидно, что генетические панели для дальнейших исследований должны быть расширены с учетом комплексного характера оцениваемых генетических рисков и их взаимодействия. Детальный анализ «перекреста» генетических маркеров позволит установить уровень генетической коморбидности шизофрении, метаболического синдрома и его компонентов. Возможно, что у пациентов с высокими уровнями генетического риска коморбидных состояний (психическое расстройство и метаболические нарушения) применение АВГ способствует реализации генетического риска развития метаболических проявлений, которые реализуются в виде побочных эффектов проводимой терапии.

Современный подход к повышению эффективности терапии предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [7, 19], в том числе и генетических и фармакогенетических, с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения [82].

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

Выявление комплекса генетических маркеров для оценки реального риска развития метаболических нарушений до назначения АВГ можно считать перспективным направлением. Очевидно, что если будет возможно выявить генетические маркеры выраженности и терапевтических, и побочных эффектов, а также совокупность маркеров, прогнозирующую искомый баланс эффектов у конкретного пациента, то данные генетического тестирования будут крайне востребованы при выборе не только препарата, но и его дозировок, схем назначения и режима применения. Выявление валидных генетических биомаркеров для прогноза рисков развития метаболических побочных эффектов необходимо для разработки и внедрения программ профилактики и контроля рисков формирования побочных эффектов при применении АВГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 3. С. 8–14.
2. Бобровский А.В., Мазо Г.Э., Колотильщикова Е.А., Чехлатый Е.И. Является ли приступообразное переживание самостоятельным заболеванием? // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 3. С. 84–92.
3. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Этиопатогенетические аспекты метаболических расстройств у психически больных при терапии атипичными антипсихотическими препаратами (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. 2011. № 3. С. 7–13.
4. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Иванова Г.П., Царенко М.А., Поляковская Т.П. Нарушения пищевого поведения у психически больных в процессе терапии антипсихотиками второго поколения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т. 115. № 7. С. 60–67.
5. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 37–41.
6. 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. 85–93.
7. Гурович И.Я., Узбекиев М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 3. С. 80–83.
8. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2017. № 1. С. 2–13.
9. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетические исследования нарушений пищевого поведения: выход из замкнутого круга нозологической систематики // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. № 4. С. 63–70.
10. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств» СПб, 2008. С. 210–224.
11. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2017. № 3. С. 74–80.
12. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Комплексная модель управления рисками развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков // Психическое здоровье. 2016. № 11. С. 34–45.
13. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2016. № 3. С. 98–102.
14. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Минимизация риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 2. С. 2–7.
15. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 3. С. 75–90.
16. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 27–36.
17. Allison D.B., Fontaine K.R., Moonseong H., Mentore J.L., Cappelleri J.C., Chandler L.P., Weiden P.J., Cheskin L.J. The distribution of Body Mass Index among Individuals with and without Schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 1999. Vol. 60. N 4. P. 215–220.
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. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. N 4. e94112.
21. Baptista T., Reyes D., Hernandez L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation // Pharmacol. Biochem. Behav. 1999. Vol. 62. N 3. P. 409–417.
22. Bou Khalil R. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake // Presse Med. 2012. Vol. 41. N 5. e238–243. doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.013.
23. Brandl E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // Can. J. Psychiatry. 2014. Vol. 59. N 2. P. 76–88.
24. Brandl E.J., Tiwari A.K., Lett T.A., Shaikh S.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain // Hum. Psychopharmacol. 2013. Vol. 28. N 2. P. 183–187.
25. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // Pharmacogenomics. 2014. Vol. 15. N 6. P. 869–884.
26. Carrizo E., Fernández V., Quintero J., Connell L., Rodríguez Z., Mosquera M., Acosta A., Baptista T. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives // Schizophr. Res. 2008. Vol. 103. N 1–3. P. 83–93.
27. Castellani C.A., Melka M.G., Diehl E.J., Laufer B.I., O'Reilly R.L., Singh S.M. DNA methylation in psychosis: insights into etiology and treatment // Epigenomics. 2015. Vol. 7. N 1. P. 67–74.
28. Chen J., Cao F., Liu L., Wang L., Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update // Neurosci. Bull. 2015. Vol. 31. N 1. P. 87–98.
29. Cuerda C., Velasco C., Merchán-Naranjo J., García-Peris P., Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity // Eur. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 68. N 2. P. 146–152.
30. Davis J., Chen N., Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. N 6. P. 553–564.
31. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D., Hanssens L., Wampers M., Scheen A., Peuskens J. 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. 2. P. 14.
32. de Leon J., Correa J.C., Ruaño G., Windemuth A., Arranz M.J., Diaz F.J. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels // Schizophr. Res. 2008. Vol. 98. N 1–3. P. 40–46.
33. de Leon J., Diaz F.J. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: the clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy // Schizophr. Res. 2007. Vol. 96. N 1–3. P. 185–197.
34. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A., Taylor V., Wells G. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // PLoS One. 2012. Vol. 7. N 6. e36889. doi: 10.1371/journal.pone.0036889.
35. Devlin A.M., Panagiotopoulos C. Metabolic side effects and pharmacogenetics of second-generation antipsychotics in children // Pharmacogenomics. 2015. Vol. 16. N 9. P. 981–996.
36. Emul M., Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015. Vol. 1. N 11. P. 2493–2503.
37. Foussias G., Remington G. Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making // Can. J. Psychiatry. 2010. Vol. 55. N 3. P. 117–125.
38. Fullard J.F., Halene T.B., Giambartolomei C., Haroutunian V., Akbarian S., Roussos P. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome // Schizophr. Res. 2016. Vol. 177. N 1–3. P. 115–124.
39. Gebhardt S., Theisen F.M., Haberhausen M., Heinzl-Gutenbrunner M., Wehmeier P.M., Krieg J.C., Kühnau W., Schmidtke J., Remschmidt H., Hebebrand J. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study // J. Clin. Pharm. Ther. 2010. Vol. 35. N 2. P. 207–211.
40. Gonçalves V.F., Zai C.C., Tiwari A.K., Brandl E.J., Derkach A., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Müller D.J., Sun L., Kennedy J.L. A hypothesis-driven association study of 28 nuclear-encoded mitochondrial genes with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2014. Vol. 39. N 6. P. 1347–1354.
41. Gough S.C., O'Donovan M.C. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? // J. Psychopharmacol. 2005. Vol. 19. N 6 Suppl. P. 47–55.
42. Grolegger U., Novak-Grubic V. Gender, psychosis and psychotropic drugs: differences and similarities // Psychiatr. Danub. 2010. Vol. 22. N 2. P. 338–342.
43. Hamilton S.P. The promise of psychiatric pharmacogenomics // Biol. Psychiatry. 2015. Vol. 77. N 1. P. 29–35. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.009.
44. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their

- therapeutic relevance // *J. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 29. N 2. P. 85–96. doi: 10.1177/0269881114553647
45. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Mosolov S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *World J. Biol. Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2013. Vol. 14. N 1. C. 2–44.
 46. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Möller H.J., Mosolov S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2012. Vol. 13. N 5. P. 318–378.
 47. Henderson D.C., Vincenzi B., Andrea N.V., Ulloa M., Copeland P.M. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses // *Lancet Psychiatry.* 2015. Vol. 2. N 5. P. 452–464.
 48. Himmerich H., Minkwitz J., Kirkby K.C. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants // *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets.* 2015. Vol. 15. N 4. P. 252–260.
 49. Hong C.J., Chen T.T., Bai Y.M., Liou Y.J., Tsai S.J. Impact of apolipoprotein A5 (APOA5) polymorphisms on serum triglyceride levels in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *World J. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 13. N 1. P. 22–29.
 50. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyörälä K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. N 10. P. 1066–1076.
 51. Kao A.C., Rojnic Kuzman M., Tiwari A.K., Zivkovic M.V., Chowdhury N.I., Medved V., Kekin I., Zai C.C., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Bozina T., Bozina N., Kennedy J.L., Sertic J., Müller D.J. Methylentetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances // *J. Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 54. P. 36–42. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.012.
 52. Kato M.M., Currier M.B., Gomez C.M., Hall L., Gonzalez-Blanco M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Hispanic and Non-Hispanic Patients With Schizophrenia // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 6. N 2. P. 74–77.
 53. Kloiber S., Domschke K., Ising M., Arolt V., Baune B.T., Holsboer F., Lucae S. Clinical risk factors for weight gain during psychopharmacologic treatment of depression: results from 2 large German observational studies // *J. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 76. N 6. P. e802–8. doi: 10.4088/JCP.14m09212.
 54. Laika B., Leucht S., Heres S., Schneider H., Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome // *Pharmacogenomics J.* 2010. Vol. 10. N 1. P. 20–29. doi: 10.1038/tpj.2009.32.
 55. Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // *Br. Med. Bull.* 2015. Vol. 114. N 1. P. 169–179. doi: 10.1093/bmb/ldv017
 56. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 14. N 2. P. 269–284. doi: 10.1017/S1461145710001380.
 57. Liou Y.J., Tsai S.J., Wang Y.C., Bai Y.M., Hong C.J. Genetic variants of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) are associated with metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33. N 3. P. 313–318. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828bf288.
 58. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* 2014. Vol. 18. N 4. P. 229–242. doi: 10.3109/13651501.2014.957705
 59. Malan-Müller S., Kilian S., van den Heuvel L.L., Barden S., Asmal L., Warnich L., Emsley R.A., Hemmings S.M., Seedat S. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 170. N 1. P. 1–17. doi: 10.1016/j.schres.2015.11.011.
 60. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia // *Indian J. Psychol. Med.* 2013. Vol. 35. N 3. P. 227–240.
 61. Misiak B., Frydecka D., Piotrowski P., Kiejna A. The multidimensional nature of metabolic syndrome in schizophrenia: lessons from studies of one-carbon metabolism and DNA methylation // *Epigenomics.* 2013. Vol. 5. N 3. P. 317–329. doi: 10.2217/epi.13.22.
 62. Mitchell A.J., Vancampfort D., De Herdt A., Yu W., De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 39. N 2. P. 295–305. doi: 10.1093/schbul/sbs082.
 63. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* 2011. Vol. 12. N 8. P. 1193–1211. doi: 10.2217/pgs.11.55
 64. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2013. Vol. 26. N 2. P. 144–150. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835dc9da
 65. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* 2006. Vol. 7. N 6. P. 863–887.
 66. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review // *Expert Opin. Drug. Saf.* 2015. Vol. 14. N 1. P. 73–96. doi: 10.1517/14740338.2015.974549
 67. Nash A.I. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs // *J. Chem. Neuroanat.* 2017. Vol. 83–84. P. 59–68. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.07.010.
 68. Nasrallah H. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles // *Molecular Psychiatry.* 2008. Vol. 13. N 1. P. 27–35.
 69. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 51. N 8. P. 480–491.
 70. Newcomer J.W. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67. Suppl 9. P. 25–30.
 71. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. GIPR Gene Polymorphism and Weight Gain in Patients With Schizophrenia Treated With Olanzapine // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 27. N 2. P. 162–164. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13120389.
 72. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // *Pharmacogenomics J.* 2012. Vol. 12. N 6. P. 507–512. doi: 10.1038/tpj.2011.28.
 73. Otaño L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.Q. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. (Barc.).* 2013. Vol. 6. N 1. P. 26–32.
 74. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet.* 2016. Vol. 388. N.10039. P. 86–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
 75. Pramyothin P., Khaothiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17. N 5. P. 460–466. doi: 10.1097/MED.0b013e32833de61c.
 76. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment — pharmacological mechanisms // *Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 125. N 1. P. 169–179. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.010.
 77. Reynolds G.P., Hill M.J., Kirk S.L. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic induced weight gain - mechanisms and genetics // *J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 20. N 4 Suppl. P. 15–18.
 78. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action // *CNS Drugs.* 2011. Vol. 25. N 12. P. 1035–1059. doi: 10.2165/11596300-000000000-00000.
 79. Rojo L.E., Gaspar P.A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacol. Res.* 2015. Vol. 101. P. 74–85. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022.
 80. Ruderfer D.M., Charney A.W., Readhead B., Kidd B.A., Kähler A.K., Kenny P.J., Keiser M.J., Moran J.L., Hultman C.M., Scott S.A., Sullivan P.F., Purcell S.M., Dudley J.T., Sklar P. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach // *Lancet Psychiatry.* 2016. Vol. 3. N 4. P. 350–357. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00553-2.
 81. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Lobos C.A., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 123. N 2–3. P. 225–233. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012.
 82. Schmitt A., Martins-de-Souza D., Akbarian S., Cassoli J.S., Ehrenreich H., Fischer A., Fonteh A., Gattaz W.F., Gawlik M., Gerlach M., Grünblatt E., Halene T., Hasan A., Hashimoto K., Kim Y.K., Kirchner S.K., Kornhuber J., Kraus T.F.J., Malchow B., Nascimento J.M., Rossner M., Schwarz M., Steiner J., Talib L., Thibaut F., Riederer P., Falkai P. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia, part III: Molecular mechanisms. // *World J. Biol. Psychiatry.* 2017. Vol. 18. N 5. P. 330–356. doi: 10.1080/15622975.2016.1224929.

83. Shams T.A., Müller D.J. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed // *Curr. Psychiatry. Rep.* 2014. Vol. 16. N 10. P. 473. doi: 10.1007/s11920-014-0473-9
84. Skrede S., Martins L., Berge R.K., Steen V.M., López M., Fernø J. Olanzapine depot formulation in rat: a step forward in modelling antipsychotic-induced metabolic adverse effects // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. N 1. P. 91–104. doi: 10.1017/S1461145713000862.
85. Souza R.P., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Ceddia R.B., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain // *J. Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 46. N 4. P. 462–468. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.010.
86. Srisawat U., Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.R., Arranz B., San L., Dalton C.F. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T polymorphism is associated with antipsychotic-induced weight gain in first-episode schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. N 3. P. 485–490. doi: 10.1017/S1461145713001375.
87. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O.P., Mors O. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature.* 2009. Vol. 460. N 7256. P. 744–747. doi: 10.1038/nature08186].
88. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60. N 12. P. 1187–1192.
89. Swathy B., Banerjee M. Understanding epigenetics of schizophrenia in the backdrop of its antipsychotic drug therapy // *Epigenomics.* 2017. Vol. 9. N 5. P. 721–736. doi: 10.2217/epi-2016-0106.
90. Swathy B., Saradalekshmi K.R., Nair I.V., Nair C., Banerjee M. Pharmacoeconomic responses of antipsychotic drugs on pharmacogenes are likely to be modulated by miRNAs // *Epigenomics.* 2017. Vol. 9. N 6. P. 811–821. doi: 10.2217/epi-2016-0181.
91. Tiwari H.K., Patki A., Lieberman J., Stroup T.S., Allison D.B., Leibel R.L., Chung W.K. Association of Allelic Variation in Genes Mediating Aspects of Energy Homeostasis with Weight Gain during Administration of Antipsychotic Drugs (CATIE Study) // *Front. Genet.* 2011. Vol. 2. P. 56. doi: 10.3389/fgene.2011.00056.
92. van Winkel R., Rutten B.P., Peerbooms O., Peuskens J., van Os J., De Hert M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 121. N 1–3. P. 193–198. doi: 10.1016/j.schres.2010.05.030.
93. Verdoux H., Tournier M., Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies // *Acta Psychiatr. Scand.* 2010. Vol. 121. N 1. P. 4–10. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01425.x.
94. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M., Robinson D.G., Fleischacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Kane J.M., Malhotra A.K., Correll C.U. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42. N 6. P. 1418–1437. doi: 10.1093/schbul/sbw058.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ: МЕЖИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК

А.О. Кибитов, Г.Э. Мазо

Значительная межиндивидуальная вариабельность факта формирования, спектра и выраженности метаболических побочных эффектов при использовании атипичных антипсихотиков предполагает существенное влияние генетических факторов. В рамках концепции генетического риска развития метаболических побочных эффектов это сложное и многостороннее влияние может быть: 1) независимым источником рисков; 2) существенным модулятором прочих источников риска, связанных как с самим заболеванием, так и с нарушениями липидного, углеводного и энергетического обмена. Истинной причиной межиндивидуальной вариабельности риска развития метаболических побочных эффектов атипичных антипсихотиков можно считать сложную комбинацию или систему нескольких вариантов генетических рисков, связанных между собой с иерархическими и аддитивными эффектами. Формальная оценка частоты встречаемости побочных эффектов с использованием «группового» (пол, возраст, стаж терапии)

и «фармакологического» (конкретные препараты) уровней риска недостаточна, необходим поиск возможностей прогноза риска развития побочных эффектов до назначения терапии на уровне индивидуального генетического риска. Поиск валидных генетических маркеров на этом уровне выходит за рамки фармакогенетического анализа и требует учета систем генетического контроля патофизиологических механизмов самого заболевания, липидного, углеводного и энергетического обмена. Очевидно, что генетические панели для дальнейших исследований и разработки диагностических систем должны быть расширены с учетом комплексного характера оцениваемых генетических рисков и их взаимодействия.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, атипичные антипсихотики, антипсихотики второй генерации, метаболические нарушения, побочные эффекты, генетика, генетический риск, фармакогенетика, генетическое тестирование.

METABOLIC SIDE EFFECTS OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: INDIVIDUAL VARIABILITY AND GENETIC RISK

A.O. Kibitov, G.E. Mazo

Significant individual variability in occurrence, range and severity of metabolic side effects on atypical antipsychotics suggest important contribution of genetic factors. In terms of genetic risk concept this complex and comprehensive effect could be (1) an independent source of risks or (2) an important modulator for other risks associated with the specific disorder or with changes in lipid, carbohydrate and energy metabolism. The real cause for individual variability of metabolic side effects on atypical antipsychotics appears to be a complex combination or system of multiple genetic risks that are interconnected by hierarchical and additive links. Formal evaluation of side effects prevalence using 'group' (gender, age, duration of treatment) or 'pharmacological' (specific medication) risks seems insufficient.

Research should be aimed at prediction of side effects risks based of individual genetic profile before specific medication is prescribed. Search for reliable genetic markers is an important task outside the domain of pharmacogenetic analysis. It requires genetic control of pathophysiological pathways of the disease as well as those dealing with lipid, carbohydrate and energy metabolism. It is obvious that genetic tests range should expand in order to cover the genetic risks involved and their interactions.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, atypical antipsychotics, second generation antipsychotics, metabolic disorders, side effects, genetics, genetic risk, pharmacogenetics, genetic tests.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, Москва; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава РФ; e-mail: druggen@mail.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

К ВОПРОСУ О ЖЕСТОКОМ ОБРАЩЕНИИ С ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫМИ ПОЖИЛЫМИ И ПРЕСТАРЕЛЫМИ ЛЮДЬМИ В СЕМЬЕ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Ю.И.Полищук, З.В. Летникова

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

Число пожилых и старых людей во всём мире стремительно увеличивается. Согласно научным прогнозам к 2025 году число людей старше 60 лет на планете более чем удвоится и достигнет 1,2 миллиарда человек. Ежемесячно, по данным ВОЗ, примерно один миллион человек достигает возраста 60 лет. Увеличивается число людей в возрасте 80 и более лет со значительным преобладанием женщин над мужчинами. В некоторых регионах Российской Федерации доля пожилых и старых людей превышает 25% и доходит до 28% от общей численности населения. Соответственно растёт число людей преклонного возраста с нервно-психическими заболеваниями, в том числе деменцией [2, 5]. Затраты на лечение психически больных позднего возраста в несколько раз выше по сравнению с затратами на лечение психически больных более молодого возраста. Расширение сети психоневрологических интернатов и домов для престарелых требует больших экономических вложений. Качество подготовки медицинского персонала в этих учреждениях отстаёт от современных требований.

На заседании Президиума Госсовета в 2014 году Президент Российской Федерации говорил о необходимости повышения качества жизни людей старшего поколения, создании условий для их активного долголетия. Была подчеркнута важность заботливого и милосердного отношения к лицам позднего возраста и повышения качества их медико-социального обслуживания в учреждениях здравоохранения и социальной защиты. Это касается и психически больных с деменцией. В 2015 году в мире насчитывалось около 47 миллионов человек с деменцией, что составляет примерно 5% населения позднего возраста. К 2030 году эта цифра возрастёт до 75 миллионов человек. Ежегодно деменция, как одна из причин инвалидности, развивается у 9,9 миллионов человек в мире, и ложится тяжёлым бременем на государство, общество, семью [2, 7, 16]. В декабре 2016 года Исполнительный комитет ВОЗ разработал Проект глобаль-

ного плана действий по реагированию на эпидемию деменций на период 2017–2025 годы. В этом плане проблема деменций рассматривается как приоритетная для общественного здравоохранения во всём мире. Целью глобального плана ВОЗ по деменции является прежде всего улучшение качества жизни людей с деменцией. Основными задачами провозглашаются защита и расширение их прав, свобод и возможностей, повышение внимания к вопросам профилактики и лечения деменций, качеству ухода за такими пациентами. В плане содержится указание на необходимость обеспечения справедливого отношения и уважения к достоинству и правам людей с деменцией. Предусматривается создание механизмов мониторинга уровня уважения прав, пожеланий и предпочтений людей с деменцией. К ним относятся гарантии защиты от эксплуатации и жестокого обращения в специализированных учреждениях для престарелых, в которых права таких пациентов нередко нарушаются [6, 8]. Предусматривается более качественный уход и профессиональное ведение дементных больных с предоставлением им разнообразных услуг при оказании специализированной медицинской и паллиативной помощи, поддержании повседневной активности с вовлечением их в культурную, социальную и гражданскую жизнь. Была подчеркнута необходимость формирования благоприятной психологической и правовой среды, в которой должны находиться пожилые и престарелые люди с деменцией [14, 16, 17]. В глобальном плане ВОЗ предусматривается также разработка и реализация программ обучения медицинского персонала, социальных работников и ухаживающих лиц надлежащему обращению с дементными пациентами.

Эйджизм как отрицательное и унижающее, неприязненное отношение к людям преклонного возраста с их дискриминацией [6–8] распространён в настоящее время не только в населении, но и среди работников медицинских учреждений, несмотря на декларацию основного принципа медико-социальной

работы – принципа соблюдения права пожилого и старого человека на уважение его прав и достоинства личности. Этот принцип зафиксирован в Конституции Российской Федерации, 21 статья которой гласит: «1. Достоинство личности охраняется государством. Ничто не может быть основанием для его умаления. 2. Никто не должен подвергаться пыткам, насилию, другому жестокому или унижающему человеческое достоинство обращению или наказанию. Никто не может быть без добровольного согласия подвергнут медицинским, научным или иным опытам». В 22-й статье Конституции РФ записано: «Каждый имеет право на свободу и личную неприкосновенность» [4]. Указанные конституционные права закреплены в Уголовном Кодексе Российской Федерации, в котором содержится ряд статей, касающихся преступлений против личности человека, в том числе пожилого: статья 115 «Умышленное причинение лёгкого вреда здоровью»; статья 116 «Побои»; статья 117 «Истязание»; статья 124 «Неоказание помощи больному»; статья 130 «Оскорбление, унижение чести и достоинства другого лица, выраженное в неприличной форме»; статья 133 «Принуждение к действиям сексуального характера»; статья 159 «Мошенничество»; статья 163 «Вымогательство»; статья 165 «Причинение имущественного ущерба путём обмана или злоупотребления доверием». По этим статьям предусмотрено уголовное наказание в виде денежного штрафа, либо ограничения свободы [11].

Принцип уважения прав и достоинства личности при оказании медико-социальной помощи престарелым людям зафиксирован в ряде федеральных Законов. Этот принцип содержится в Законе «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» от 2 июля 1992 года; в «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», утверждённых 22 июля 1993 года; в Законе «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» от 2 августа 1995 года; в Законе «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» от 10 декабря 1995 года [1]. Однако меры по выявлению и профилактике открытого и скрытого жестокого, негуманного обращения с психически больными пожилыми и старыми людьми в процессе их медицинского обслуживания в этих документах изложены не в полной мере. До настоящего времени многие медицинские работники не рассматривают жестокое обращение с психически больными пожилыми и престарелыми пациентами как актуальную проблему. В то же время с учётом повышенной виктимности психически больных позднего возраста, являющихся потенциальными жертвами жестокого обращения и насилия, эта проблема остаётся актуальной в области общественного здравоохранения и особенно психиатрии. Помимо нарушения конституционных прав пожилых и престарелых людей с психическими

расстройствами жестокое обращение и насилие над ними приводят к резкому ухудшению качества их жизни, их психического состояния, повышают уровень смертности. В США, где ежегодно регистрируется до миллиона случаев жестокого обращения с пожилыми людьми [8, 15], функционирует Национальный Центр по проблеме жестокого обращения и имеются службы их защиты. В Кыргызстане был разработан проект «Право на жизнь без насилия в пожилом возрасте» и принят Закон «О социально-правовой защите от насилия в семье». Аналогичный закон был принят в Казахстане и на Украине. Предупреждению жестокого обращения с психически больными позднего возраста уделяется большое внимание в Японии, Канаде и других странах. Разработанная в Российской Федерации концепция благоприятного и неблагоприятного старения с выделением биологических, социально-психологических, правовых и виктимологических детерминант инволютивных процессов направлена на преодоление дискриминации психически больных пожилых и престарелых людей, на защиту их прав и свобод [9].

Под жестоким обращением с пожилыми и престарелыми людьми с психическими расстройствами понимаются не только разные формы открытого и скрытого физического и психического насилия над ними, но и проявления равнодушия, пренебрежения, игнорирования, безразличия или враждебности к ним. Жестокое обращение или насилие – это вид поведения, направленного на причинение вреда или оскорбление, унижение пожилого человека. Это любое действие или бездействие, которое причиняет ущерб пожилому человеку или подвергает риску его здоровье и благополучие. Оно может быть краткосрочным, эпизодическим или долговременным, систематическим. Наиболее частым является психологическое насилие. По данным канадских специалистов, этот вид насилия встречается более чем в половине всех случаев насилия и жестокого обращения с пожилыми людьми, тогда как физическое насилие отмечается примерно в 15% случаев. Существующая классификация разных видов жестокого обращения и насилия включает в себя: 1) физическую жестокость и её крайнюю форму – физическое насилие (побои, удары, толчки, ожоги, причинение боли, связывание); 2) психологическую или эмоциональную жестокость (оскорбительные, уничижительные слова, обзывания, устрашения, угрозы, грубость, отстранение от самостоятельных решений); 3) сексуальное насилие и сексуальные притязания; 4) ограничение свободы передвижения, физическую изоляцию; 5) эксплуатацию: экономическую, финансовую (незаконное использование финансов и имущества пожилого человека без его ведома), нанесение материального ущерба путём обмана и мошенничества; 6) пренебрежение (отсутствие внимания, заботы, игнорирование, халатность, намеренное непредоставление

предметов первой необходимости или ухода, отказ в пищевых продуктах, свиданиях с родственниками); 7) ограничение законных прав и свобод; 8) передозировка или недостаточность назначенных психофармакологических средств.

К физическим признакам жестокого обращения с пожилыми и престарелыми пациентами относятся: 1 – повреждения кожных покровов в виде синяков, ссадин, царапин, припухлости, гиперемии, следов от связывания и ожогов; 2 – признаки костных переломов и повреждения суставов; 3 – болевые ощущения при движениях и осмотре; 4 – кровотечения и пятна крови на одежде и белье; 5 – разорванная и грязная верхняя и нижняя одежда; 6 – пролежни, нарушения личной гигиены; 7 – раскачивания телом и конечностями.

К психическим признакам жестокого обращения относятся: 1 – жалобы пострадавших на физическое насилие и жестокость; 2 – переживание жестокого обращения со слезами, рыданием; 3 – стоны и причитания пострадавших; 4 – выражение возмущения жестоким обращением, протест против него; 5 – брань в адрес допустивших жестокое обращение, требование их наказать; 6 – взволнованность и угнетённость пострадавших; 7 – молчание при расспросах.

К рискам жестокого обращения относятся: 1 – наличие деменции и психотических расстройств у пожилого пациента; 2 – наличие у него проявлений беспомощности; 3 – пьянство ухаживающего лица; 4 – совместное проживание с ухаживающими лицами; 5 – конфликты в семье с родственниками; 6 – финансовая зависимость ухаживающего лица от пожилого человека.

В работе психиатрических учреждений (психиатрических больниц, психоневрологических интернатов, психоневрологических диспансеров) следует различать понятия насилия и жестокости, с одной стороны, и физического принуждения с принудительными мерами медицинского характера, с другой стороны, когда больным, находящимся в психотическом состоянии с психомоторным возбуждением, необходимо произвести лечебные процедуры при отказе от приёма лекарственных средств, накормить при стойком отказе от еды, ограничить действия пациента в случаях агрессивного поведения. В этих случаях меры физического принуждения и воздействия со стороны врачей и медицинского персонала не следует квалифицировать как проявления насилия и жестокости, так как они регламентированы Законом о психиатрической помощи. Недопустимым проявлением жестокости является использование нейролептиков, транквилизаторов и снотворных средств в повышенных дозировках в качестве наказания больных за их агрессивность и brutальные поступки.

Психически больные люди пожилого и старческого возраста могут сообщать и о мнимом жестоком обращении с ними со стороны родственников или

соседей. В этих случаях необходима диагностика психических расстройств в форме параноидов позднего возраста с паранойальными бредовыми идеями ущерба, обкрадывания, преследования, притеснения, отравления [12]. Больные в этих случаях приводят различные доказательства реальности таких событий и не поддаются разубеждению. Они обращаются с протестными заявлениями в правоохранительные органы, полицию, вступают в конфликты. В ряде случаев высказываются бредовые идеи физического воздействия. Больные заявляют, что на них воздействуют электричеством, рентгеновским излучением, газами, вызывают неприятные или болезненные ощущения, наносят вред здоровью. Такого рода психические расстройства возникают также у некоторых больных с деменцией, но при этом они носят менее развернутый, менее систематизированный характер.

Следует отметить, что в пожилом и старческом возрасте многие люди становятся более ранимыми и уязвимыми к любым проявлениям жестокости, насилия и несправедливости. Они становятся более обидчивыми и раздражительными. Этому способствуют социально-психологическая депривация и состояние полиморбидности с наличием нескольких хронических заболеваний. Чувство физического недомогания, разнообразные болезненные ощущения, снижение памяти, зрения и слуха способствуют развитию эмоциональной неустойчивости, депримированности, неуравновешенности, склонности к конфликтным отношениям с родственниками [10, 12]. Эти изменения в свою очередь создают предпосылки к формированию жестокого отношения некоторых членов семьи к престарелому человеку. Например, снижение слуха приводит к необходимости разговаривать с пожилым человеком громким голосом, что воспринимается им с обидой, так как ему кажется, что на него кричат, необоснованно повышают на него голос и тем самым проявляют неуважение и вербальную агрессию. Если же голос не повышать, то пожилой человек со снижением слуха начинает часто переспрашивать и ему кажется, что с ним не хотят разговаривать и тем самым проявляют неуважение, пренебрежение. Возникает замкнутый круг как один из механизмов жестокого обращения с плохо слышащими, плохо видящими и мнительными пожилыми людьми.

Большой выдержки и терпения со стороны медицинских работников требует оказание помощи больным с деменцией при наличии у них поведенческих расстройств в форме негативизма, агрессии, бредового поведения, блужданий в дневное и ночное время, неадекватных поступков, расторможенности, назойливости [13, 15, 18–21]. Эти нарушения создают повышенную психоэмоциональную нагрузку на персонал психиатрических и социальных учреждений и формируют предпосылки к жестокому обращению с такими пациентами в

случаях недостаточной подготовленности и недостаточной обученности персонала [17–19]. Несмотря на принятие в 1992 году Закона Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» и принятие в 1994 году «Кодекса профессиональной этики психиатра» [3], неисполнение ряда их положений по отношению к психически больным позднего возраста, как показали проверки, носит распространённый характер. По данным проверки Гражданской комиссии по правам человека, психологическая атмосфера в ряде психиатрических учреждений, создаваемая ненадлежащим отношением к пожилым больным со стороны среднего и младшего медицинского персонала с проявлениями жестокого обращения, была недопустимой. По сведениям, полученным от больных, в том числе пожилого возраста, они периодически подвергались физическому насилию, избиению, издевательствам, обкрадыванию. На это же указывала делегация Европейского комитета по предупреждению пыток и бесчеловечного или унижающего человеческого достоинства обращения Совета Европы, побывавшая в ряде психиатрических учреждений.

С целью выявления случаев жестокого обращения с пожилыми и старыми людьми в условиях семьи сотрудниками отдела психической патологии позднего возраста Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России проводился опрос лиц пожилого и старческого возраста, которые посменно находились в отделении дневного пребывания московского Центра социального обслуживания «Сокольники». Число выявленных случаев жестокого обращения в домашних условиях составило от 11,4 до 15,2% в зависимости от возраста и семейного положения. Оно было выявлено в 13,5% при опросе 192 лиц в возрасте 57–69 лет. У лиц в возрасте 70–79 лет о случаях жестокого обращения в семье сообщили 11,4% из 236 опрошенных человек. В возрасте 80–91 год жестокое обращение в семье отметили 15,2% из 120 опрошенных. Чаще всего выявлялось психологическое насилие в виде оскорблений, унижений, угроз, бездушия, игнорирования со стороны детей (чаще дочери) по отношению к лицам в возрасте 80–91 год. На втором месте по частоте выявляемости было жестокое психологическое обращение со стороны других членов семьи – невестки, зятя, внуков, сестёр. Оно также чаще проявлялось по

отношению к престарелым людям в возрасте 80–91 год, включая лиц с начальной деменцией. Гораздо реже (в 5%) по сравнению с психологическим насилием выявлялись случаи физического насилия в виде побоев, избиений со стороны пьяного сына или мужа, больных алкоголизмом. На третьем месте по частоте выявляемости оказались случаи жестокого обращения с пожилыми и престарелыми людьми со стороны соседей по коммунальной квартире в виде конфликтов, жёстких претензий и угроз. Кроме того, около 18% всех опрошенных сообщили о частых случаях формального, бездушного, невнимательного отношения к ним со стороны врачей поликлиники, что вызывало чувство обиды, разочарования, тревоги. В преобладающем числе случаев жестокого обращения (80,6%) у пострадавших возникали расстройства адаптации в форме кратковременных и пролонгированных депрессивных и тревожно-депрессивных реакций, а также дистимий.

Следует иметь в виду, что выявление случаев жестокого обращения с пожилыми и престарелыми людьми в семье и психиатрических учреждениях бывает затруднительным из-за нежелания пострадавших сообщать о них в силу опасений ответной мести со стороны ухаживающих за ними родственников или недобросовестных медицинских работников. Иногда пострадавшие от жестокого обращения пожилые люди предпочитают о них не рассказывать из-за чувства стыда за неблагоприятные действия со стороны своих родственников. Основным механизмом контроля за соблюдением прав пациентов позднего возраста и условий их содержания в психиатрических учреждениях остаётся проверка администрацией жалоб, поступивших от больных и их родственников, а также выявление телесных признаков насилия и жестокого обращения. Однако при этом не всегда обеспечивается объективность их рассмотрения и своевременность принятия соответствующих мер. Недостаточно активной в этом отношении остаётся деятельность этических комиссий и комитетов, существующих при государственных психиатрических учреждениях. Необходимо принятие дополнительных мер по выявлению и профилактике жестокого обращения с психически больными позднего возраста в семье и психиатрических учреждениях, а также повысить качество подготовки врачей и медицинского персонала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильчиков В.В. Организация социально-медицинского обслуживания пожилых людей // Руководство по геронтологии под редакцией академика В.Н.Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 743–765.
2. Гаврилова С.И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. № 3. С. 5–11.
3. Кодекс профессиональной этики психиатра // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. Т. 4. № 3. С. 147–150.
4. Конституция Российской Федерации. М.: Юридическая литература, 1993. 96 с.
5. Корчин А. Можно ли предотвратить эпидемию деменций? // Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения. М.: 2005. С. 22–23.
6. Краснова О.В. «Мы» и «Они»: Эйджизм и самосознание пожилых людей // Психология старости. М.: 2004. С.159–178.
7. Краснова О.В., Лидерс А.Г. Социальная психология старости. М.: Академия, 2002. 288 с.
8. Крэйхи Б. Социальная психология агрессии. СПб.: Питер, 2003. 336 с.

9. Макушкин Е.В., Пищикова Л.Е. Концепция понимания позднего возраста в судебной психиатрии (часть 1) // Российский психиатрический журнал. 2014. № 5. С. 10–17.
10. Саралиева З.М., Балобанов С.С. Пожилой человек в центральной России // Социологические исследования. 1999. № 12. С. 54–65.
11. Уголовный Кодекс Российской Федерации. М.: 1996. 208 с.
12. Шахматов Н.Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное. М.: Медицина, 1996. С. 304 с.
13. Asada T. Behavioral Disturbances in Elderly Patients with Alzheimer's Disease. NY, 2001. Vol. 5. P. 167–171.
14. Carp R.M. Elder abuse in the family: an interdisciplinary model for research. NY: NY. Springer, 2000.
15. Cooney C., Mortimer A. Elder abuse and dementia: a pilot study // Int. J. Soc. Psychiatry. 1995. Vol. 41. P. 276–283.
16. Hall G.R. Care of the patient with Alzheimer's disease living at home // Nurs. Clin. North. Amer. 1988. Vol. 23. P. 31–46.
17. Holmes D., Teresi J., Monaco C. Special care units in nursing homes: prevalence in five states // Gerontologist. 1992. Vol. 32. P. 191–196.
18. Homer A.C., Gilleard C. Abuse of elderly people by their care // Br. Med. J. 1990. Vol. 301. P. 1359–1362.
19. Lyketsos C.G. Aggression in patients with dementia // Res. Prac. Alzheimer's Dis. New York. 2000. Vol. 3. P. 169–176.
20. Ogg J., Bennett G. Elder abuse in Britain // Br. Med. J. 1992. Vol. 305. P. 998–999.
21. Schreiner A.S., Yamamoto E., Shiotani H. Agitated Behavior in Elderly Nursing Home Residents with Dementia // Res. Pract. Alzheimer's Dis. New York. 2001. Vol. 5. P. 161–166.

К ВОПРОСУ О ЖЕСТОКОМ ОБРАЩЕНИИ С ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫМИ ПОЖИЛЫМИ И ПРЕСТАРЕЛЫМИ ЛЮДЬМИ В СЕМЬЕ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Ю.И. Полищук, З.В. Летникова

Целью статьи является привлечение внимания к вопросу жестокого обращения с психически больными пожилыми и престарелыми людьми в условиях семьи и психиатрических учреждений. Указывается на нарушения Конституции РФ и Кодекса профессиональной этики психиатра при жестоком обращении. Приводятся признаки жестокого обращения и насилия по отношению к психически больным людям

позднего возраста. Приводятся данные опроса лиц позднего возраста, пребывающих в Центре социального обслуживания, по выявлению случаев жестокого обращения с ними в семье и влиянию жестокого обращения на их психическое состояние.

Ключевые слова: жестокое обращение, поздний возраст, деменции, выявление.

ABUSE OF ELDERLY MENTAL PATIENTS IN FAMILIES AND IN PSYCHIATRIC FACILITIES

Yu.I. Polischuk, Z.V. Letnikova

The goal of this publication is raising the awareness and drawing attention to the subject of abuse of elderly mental patients in families and in psychiatric facilities. The authors point to violations of the RF Constitution and the Code of Professional Ethics for Psychiatrists in such cases. The article describes the features of abuse and violence towards elderly mental

patients and presents the results on inquiry among clients of the Social Service Centre concerning detection of cases of abuse in families and their effect on clients' mental condition.

Key words: abuse, old age, dementia, detection.

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

Летникова Зинаида Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела психической патологии позднего возраста Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: z.letnikova@mail.ru

СИСТЕМНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПСИХИАТРИИ (КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗЗРЕНИЯ П.Б. ГАННУШКИНА)

К.В. Безчасный

ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве»

В методологии психопатологического исследования существует известное сродство с принципами системного подхода [1]. Представляется интересным выделить из психопатологических воззрений основоположников отечественной психиатрии (В.Х.Кандинского, С.С.Корсакова, В.М.Бехтерева, П.Б.Ганнушкина) общие принципы их клинического метода исследования с целью дальнейшего сопоставления с общей методологией системного подхода и системными идеями в современной клинической психиатрии.

Общепсихиатрические воззрения П.Б.Ганнушкина (1875–1933) ранее не были системно изложены. Поэтому ограничимся изложением одной проблемы, одной стороной учения Ганнушкина – его теорией пограничных состояний, психогенных реакций и психопатий (так называемых «малых» психозов), системным содержанием и системной методологией этой концепции.

Петр Борисович Ганнушкин никогда не был «чистым» практиком, хотя он и не оставил работ, содержащих его психиатрические воззрения в систематической форме, однако все они написаны с общетеоретической точки зрения, в едином методологическом подходе. Он неоднократно подчеркивал необходимость разработки теоретической психиатрии, придавал первостепенную роль общетеоретическим концепциям, как для клиники, так и для исследования и освещения отдельных проблем. «Психиатр не должен ограничиваться только интересами клиники. Психиатрия этим ограничиваться не может, а обязана руководствоваться теоретической, научной психиатрией, которая является синтезом полученных данных, которая способствует установлению научной истины вообще, пользуясь психопатологией и психиатрией как методом и материалом» [2].

Важнейшими условиями создания подлинно научной теоретической психиатрии П.Б.Ганнушкин считал, с одной стороны, четкое определение ее целей и задач, специфических законов и методов, а с другой – ее теснейшую неразрывную связь с другими науками о человеке и жизни. «Изучая всесторонне душевнобольного человека, мы самым близким образом подходим

к антропологии, с одной стороны, и к индивидуальной психологии – с другой. И антропология, и психология имеют в психиатрии один из самых поучительных и интересных источников знания; со своей стороны и психиатрия черпает для себя из этих дисциплин много ценного. Не менее ясна связь психиатрии с остальной медициной, и эта связь должна быть близка не только врачу-практику, но и врачу-теоретику. Соматическая медицина, понимаемая в самом широком смысле... должна лежать в изучении психиатрии» [2].

Это основополагающее значение медицины применительно к психиатрии (и огромную важность психиатрии для клиники внутренних болезней) П.Б.Ганнушкин видел именно в том, что «медицина – это учение о больном человеке и жизни его в среде» [2]. Уже в этом определении видно главное в клинических воззрениях П.Б.Ганнушкина: 1) подход к душевным болезням не как к расстройствам того или иного органа или функции, не просто как к расстройствам мозга и нервной системы в целом, а как к болезням всей личности и организма; 2) одновременное внимание к эндогенным и экзогенным факторам, конституциональным особенностям организма и особенностям окружающей среды, к биологическому, психологическому и социальному факторам; 3) подход к болезни как особой форме жизни, как к «процессу, состоящему из фаз» [2].

П.Б.Ганнушкин постоянно напоминал о важнейшем методологическом принципе психиатрии: «критерий динамики, критерий развития, который необходимо ввести в обиход клинической психиатрии; этот критерий должен быть использован гораздо больше, чем это делается теперь, когда так много внимания уделяется изучению и анализу «состояния» больного и так мало говорится о «течении» болезни» [2]. Еще одной важнейшей особенностью психиатрии П.Б.Ганнушкин считал установленный еще Клодом Бернаром факт, что не существует коренной разницы, непроходимой пропасти между здоровьем и болезнью и что в области патологии в основном действуют те же законы и силы, что и в нормальном состоянии. «Между здоровьем и болезнью нельзя

провести никакой определенной грани, – писал П.Б.Ганнушкин, – между нормальными и патологическими явлениями возможны и на самом деле существуют в жизни самые разнообразные и самые многочисленные переходные ступени... природа не знает самозарождения, каждое явление оказывается тесно связанным с предыдущим, и болезнь – тесно связанной со здоровьем... Между двумя формами существования человека – здоровьем и болезнью – разница только в том, что при последней нарушается гармония тех взаимоотношений между функциями организма, которые наблюдаются в норме» [2]. Он отмечал, что в наибольшей степени все это наблюдается именно при душевных болезнях, и дает этому объяснение как обусловленному, прежде всего, самой спецификой душевных заболеваний. На основе этих принципиальных положений П.Б.Ганнушкин сделал вывод о необходимости системного подхода к любому душевному заболеванию, психопатологическому состоянию, психиатрическому факту. Более того, это требование в любом случае строить несколько различных (под разными углами зрения) и взаимодополняющих друг друга концептуальных схем, как необходимое условие правильного диагноза и лечения душевнобольных. К любому психическому явлению, любой патологической реакции и состоянию, – указывал он, – «необходимо подойти... с разных точек зрения, соответственно чему можно было бы построить несколько разных – и одинаково правомочных – способов классификации» [2].

Из этих теоретических положений П.Б.Ганнушкин сделал еще один вывод, обусловивший основную направленность его теоретических изысканий и клинических исследований – об исключительной роли пограничных состояний в психиатрии, о первоочередной необходимости для современной ему психиатрии и дальнейшего ее развития в целом (и как науки, и как средства лечения и профилактики душевных заболеваний), разработки именно этой области, почти совершенно тогда лишенной научных критериев и даже сколько-нибудь определенных границ. П.Б.Ганнушкин констатировал, что промежуточная полоса, отделяющая душевное здоровье от болезни и «которая в то же самое время и соединяет друг с другом эти две формы человеческого существования, оказывается необычайно широкой, а две границы, которые отделяют ее – одна от здоровья, другая от болезни, оказываются крайне неустойчивыми и крайне неопределенными» [2]. Однако он считал невозможным ограничиться такой констатацией, ибо это означало бы фактически отказаться от всяких попыток создания единой научной психиатрии, научно-обоснованных методов лечения и предупреждения душевных заболеваний. Поэтому П.Б.Ганнушкин и считал необходимым безотлагательно приступить к всестороннему научному исследованию именно этой, наименее поддающейся научному исследованию, области. Для этого, –

замечал он, – «необходимо значительно сузить материал, подлежащий изучению, сузить его нужно в двух направлениях: во-первых, в количественном отношении, то есть необходимо точнее отграничить случаи, подлежащие описанию; во-вторых, в качественном, то есть нужно описывать не общую симптоматику переходных состояний, а клинику этих форм, клинику границ психических болезней. То обстоятельство, что каждая душевная болезнь, какого бы происхождения она ни была, может иметь и в действительности имеет стадии, когда субъект находится на границах душевного здоровья и болезни, – это обстоятельство еще не может быть достаточным основанием к тому, чтобы при изучении промежуточных, пограничных типов описывать и изучать всю клиническую психиатрию, хотя не в полном ее объеме, а лишь в той ее части, которая рассматривает переходные состояния» [2]. Кроме того, он ставил перед собой, казалось бы, невыполнимую в то время задачу – создать системную классификацию пограничных и реактивных состояний и психопатий и дать их системное объяснение. «Сумеет ли мы, оставаясь в пределах клинического опыта, хотя бы известный промежуток времени дать систему психопатий? Думается, что нет; но нам кажется небезынтесным хотя бы попытаться сделать, попытаться дать общую систему конституциональных психопатий, отдельные части которой, может быть, окажутся незаполненными, а лишь намеченными, давая место для будущих исследований. В нашем толковании клинического материала мы дорожим больше именно общей системой, чем фактическим содержанием; этим объясняется то обстоятельство, что многих вещей, многих деталей мы совершенно не касаемся, определенно полагая, что изложением мы заслонили бы общий план работы», – писал П.Б.Ганнушкин [2].

Всякое научное исследование начинается с выделения основной «базовой единицы» для анализа и объяснения. Понимая это и учитывая в первую очередь специфику душевных расстройств как заболеваний личности, П.Б.Ганнушкин избирал такой исходной единицей, точкой анализа характерологические особенности личности. Еще одним доводом в пользу такого выбора служит глубокое убеждение, что для психиатрии, более чем где-либо в медицине, «имеет значение той почвы, того факта, той конституции, на которой развивается заболевание» и что «врожденные, конституциональные особенности в заболевании индивидуума (препсихотическая личность) имеют громадное значение даже для таких чисто экзогенных заболеваний, какими являются инфекционный делирий или прогрессивный паралич» [2]. Сам принцип – взять за точку отсчета наиболее крайние, выраженные типы личности для дальнейшего анализа пограничных состояний и разработки вопроса о норме и патологии в психиатрии – оказался в руках П.Б.Ганнушкина на редкость плодотворным во многом благодаря системности его подхода.

Взяв за отправную точку анализа статику психопатии (конституциональные особенности преисхопатической личности), П.Б.Ганнушкин выбрал основным методом анализа динамический подход, метод анализа личности в ее изменениях на разных этапах патологического процесса. «В статике психопатий имеется в виду фактическое содержание предмета, — указывал он, — а в динамике — главным образом типы, законы, формулы развития психопатий... Отправной точкой в нашей системе является динамический подход к психопатии: берется статика психопатии и эта психопатия изучается во всем богатстве ее проявлений под знаком динамики социальных условий жизни, динамики биологической (например, возраст), динамики патологической (например, возраст), динамики патологической (например, возраст) [2]. Тем самым П.Б.Ганнушкин применил то, что теперь называется структурно-функциональным методом исследования, при этом применил его системно. К основному, конституциональному критерию добавилось в органической связи с ним и между собой сразу несколько динамических критериев, несколько взаимодополняющих «углов зрения».

П.Б.Ганнушкин в значительной мере смог выполнить поставленную цель — научно выделить, научно отграничить область «пограничных состояний», а также отделить реактивные состояния и психопатии от психозов. Кроме того, он смог выделить «основные динамические моменты в патологической жизни личности», какими, по его определению, являются фаза или эпизод, шок, реакция, развитие, отграничить эти «моменты» друг от друга и дать их развернутую характеристику. Исходя из основных принципов, П.Б.Ганнушкин сделал важное открытие, сыгравшее большую роль во всей дальнейшей эволюции психиатрии как науки — разделил пограничные состояния, несмотря на внешнее сходство их проявлений в тот или иной момент, на качественно разные явления: «легкие abortивные формы психозов-процессов (прогредиентные формы с определенным моментом начала заболевания) и явления, наблюдаемые в течение всей жизни у неправильно-организованных, дисгармоничных личностей» [2]. Как справедливо отмечал П.Б.Ганнушкин, «это тем более было важно, потому что нет такой душевной болезни, которая на определенной стадии своего развития, да еще и в зависимости от индивидуальных особенностей личности и жизни больного не могла бы проявиться в форме пограничного состояния» [2].

В отличие от психозов, психопатии трактуются П.Б.Ганнушкиным как подлинные «пограничные состояния, где ненормальные явления не представляют результата вмешательства инородного процесса, а оказываются, присущими самому существу личности и развивающимися только в тех пределах, в которых этого требуют ее обычное жизненное развитие или условия ее соотношения с окружающей средой» [2]. Это открытие П.Б.Ганнушкина имело такое же значение для психиатрии в целом, как для

учения о галлюцинациях разделение В.Х.Кандинским «истинных» и «псевдогаллюцинаций»: пограничные состояния как состояния (фазы) болезни, патологического процесса были отделены от внешне сходных состояний (проявлений) патологической личности, и стало возможным подлинное диагностическое, а значит, и в огромной мере лечебное, разграничение двух взаимосвязанных, сходных, но существенно различных областей психиатрии.

Исходя из конституциональных особенностей личности и динамического подхода к ней и ее «жизни в среде», П.Б.Ганнушкин дал общий критерий разделения «отклонившихся от нормы» личностей, не страдающих «подлинными» психозами: на психопатов, на «пограничные типы» в собственном смысле слова и на здоровых людей с известными отклонениями от «нормы» [2]. Он подметил, что известные отклонения от психической «нормы» или того, что ею считается, нередко помогают таким людям сбрасывать «с себя гнет однообразия и рутины», и тем самым способствуют творчеству, открытию и утверждению нового. Относительно представителей собственно-пограничных типов П.Б.Ганнушкин выделял 3 взаимосвязанных признака, которые в своем единстве позволяют объединить их в отдельную группу. «Первый признак состоит в постоянстве, приращенности известных психических особенностей у представителей этой группы людей, второй — в том, что эти особенности отражаются на всей жизни субъекта; наконец, третий — в том, что эти особенности таковы, что при их наличности индивидуум должен рассматриваться, как находящийся на границе между душевным здоровьем и болезнью. Эти индивидуумы, находясь на свободе, резко отличаются от обыкновенных, нормальных людей; оказавшись же — добровольно ли, или вследствие столкновений с законом — в специальном заведении для душевнобольных, они точно так же резко отличаются от остального населения этих учреждений» [2].

П.Б.Ганнушкин никогда не полагал, что преступность обусловлена биологически, а талант есть явление патологическое или граничащее с патологией. Он считал, что характерные черты и склонности личности при определенных условиях могут облегчить скатывание человека к преступлению, но не более того. В свою очередь он никогда не приписывал возникновение одаренности, проявлений талантливости патологическим (или полупатологическим) свойствам и сторонам психики «пограничных типов» или людей с «отклонениями от нормы» и тем более не считал талант уделом только таких натур. Все группы людей с отклонениями от нормы, собственно пограничных типов и выраженных психопатических личностей П.Б.Ганнушкин рассматривал не в статике, а в динамике: в постоянной возможности перехода друг в друга и в болезни, к прямому патологическому развитию.

П.Б.Ганнушкин впервые выработал научные критерии классификации и разграничения друг от

друга людей с «отклонениями от нормы» и «пограничных типов», собственно «пограничных типов» и «психопатов», наконец, «психопатов» на грани здоровья и болезни и перешедших через эту грань. Кроме того, он выдвинул и обосновал общий методологический принцип такой классификации и диагностики в каждом конкретном случае. «Между психопатическими особенностями и соответствующими им «простыми человеческими недостатками» разница, большей частью, только количественная, а не качественная, — замечал он, — ...благодаря этому обстоятельству мы имеем дело здесь то со случаями, далеко заходящими в патологию, то с лицами, никем не считающимися за больных... Психопат должен изучаться как целое, как личность во всей ее полноте, во всем ее объеме; конечно, должны изучаться, возможно, полнее соматические корреляции этой личности, но их одних пока еще слишком мало; психопат должен изучаться во взаимоотношении с окружающей его средой, во всех его столкновениях с этой средой, во всех его реакциях на нее, во всех противоречиях его психики, но всегда он должен изучаться как нечто единое, целостное. Наконец, психопат должен изучаться не только в течение отдельных, болезненных этапов его жизни, а по возможности на протяжении всего его жизненного пути; только тогда можно быть до известной степени гарантированным от всякого рода поспешных выводов и обобщений, только тогда можно отделить временное, случайное, преходящее от постоянного и стойкого» [2].

Изучение пограничных состояний в их динамике, а пограничных личностей — в их целостности, в их прошлом и настоящем и по возможности в будущем, помогло П.Б. Ганнушкину сделать еще один принципиальный шаг, почти столь же важный, как и отграничение прогрессивных форм психозов от пограничных состояний. Это — отграничение собственно экзогенных реактивных состояний (шоков, по П.Б.Ганнушкину) от реактивных состояний, вызванных или «спровоцированных» так же экзогенными факторами, но развивающихся на эндогенной почве «конституциональных психопатий», то есть шоковых ситуативных стрессов, вызывающих заболевание здоровой по своей природе, нормальной личности, от собственно «реакций», в которых стрессовая ситуация играет роль лишь «пускового механизма» уже полубольной, уже полунормальной натуры. И те, и другие реактивные состояния от внешне похожих на них симптомокомплексов при прогрессивных психозах отличают, по П.Б.Ганнушкину, течение и исход: восстановление, в большинстве первых, «нормального», доболезненного состояния — «по крайней мере, касается каждого отдельного случая». Это касается не только кратковременных, но, как правило, и длительно протекающих реактивных состояний. Второе общее отличие — «понятность» реактивных состояний, т. е. «психологическая возможность объяснить

явления как результат, как последствие обусловившего его переживания с точки зрения наличности в тех жизненных формах, в которых оно проявляется, определенного смысла и цели» [2].

Среди таких «понятных» реакций, как наиболее типичных, П.Б.Ганнушкин выделял «бегство в болезнь» от трагической или просто непосильной для данной личности жизненной ситуации, разнообразные формы патологической «компенсации» личностью собственной, мучительно переживаемой, действительной или кажущейся неполноценности и др. В то же время П.Б.Ганнушкин подчеркивал условность и относительность этого критерия. «Термин «понятный», — писал он, — мы берем в кавычки, ибо если угодно, всякое такого рода явление и понятно, и непонятно: ибо если оно существует в действительной жизни, то оно чем-то обусловлено и может быть понятно; непонятно же оно потому, что выходит за рамки обычных средних типов реагирования» [2].

Кроме того, он отмечал и другой аспект условности, относительности этого критерия: «... чем более глубокие слои нервно-психического аппарата затрагивает вызывающее реакцию потрясение, тем меньше эта последняя оказывается понятной». П.Б.Ганнушкин выделял и еще один фактор, определяющий меру «понятности» — то, насколько полно затронута психика «шоковым» потрясением. Он считал, что мера «понятности» тем выше, чем больше охвачена потрясением сознательная сфера личности, и тем ниже, чем меньше вовлечены в потрясение, в психотическую реакцию эти высшие сферы, чем избирательнее потрясения, чем менее они осознаны самой личностью. Именно в таких случаях, кроме большей «понятности» самого типа реакции, чаще наблюдается «наличность» связи между событием, поведшим к развитию» реакции, и «содержанием переживаний» в реактивном состоянии. Еще более сложны диагностика и классификация реактивных состояний, в том числе важнейшее для клиники выделение собственно «реакций» (по характеру течения, прежде всего, эндогенных, конституциональных, хотя бы и «спровоцированных» ситуацией, стрессом) и шоков, течение которых также определяется особенностями личности, но в происхождении которых экзогенная стрессовая ситуация играет определяющую, а не просто «провоцирующую» роль «пускового механизма» [2].

П.Б.Ганнушкин призывал к всестороннему использованию этих методов и критериев. Что же касается «правил» разграничения «шоков» (экзогенных реакций) и собственно «реакций» (конституциональных психозов), то решающее значение как критерию придается соотношению конституциональных и ситуативных факторов в клинической картине заболевания, а как методу исследования — изучению индивидуальных особенностей личности до начала реактивного состояния (в той мере, в какой это возможно). Выбор метода исследования диктуется самим пониманием «шока», как заболевания

конституционально-здоровой, во всяком случае, не «психопатической» личности и «реакции» как заболевания, уже конституционально-анормальной (психопатической) или полунормальной (пограничного типа) личности. Поэтому, если для всякой клиники, и особенно для психиатрической, огромное значение играет «самое подробное изучение индивидуальных особенностей, имевших место до заболевания, изучение корреляций между системами до заболевания», то в данном вопросе этот метод приобретает первостепенное значение. Именно он надежнее всего позволяет выявить соотношение конституциональных и ситуативных моментов в клинической картине, в самом течении и проявлениях болезни. «Какого-нибудь правила, определяющего участие того или иного фактора, формулировать нельзя, можно только установить то общее положение (не нужно только понимать его слишком упрощенно), что роль их обратно пропорциональна друг к другу и чем больше элементов одного порядка, тем меньше другого. Соответственно этому, на одном из полюсов ряда, образуемого реактивными состояниями, если расположить их соответственно роли, которую в них играют конституциональный и ситуационный моменты, необходимо окажутся те формы, где конституциональному фактору принадлежит исключительное, решающее значение» [2].

По генезу развития он выделял 2 типа – конституциональный и ситуативный. Разницу между ними он характеризовал так: «Конституциональное развитие берет свои характерные особенности из самой личности, совершается путем медленного и постепенного нарастания, главным образом, количественных изменений. В противоположность этому при преобладании ситуационных моментов развитие явственно начинается от травмы, и в начале его всегда можно отличить определенный качественный сдвиг, после которого нередко устанавливается более или менее стационарная картина или даже иногда происходит

обратное развитие. Уже из самого этого определения ясно, что ситуационный тип развития представляет собой не только форму, противоположную развитию конституционального состояния, другими словами, является звеном, соединяющим реакции развития, между которыми не оказывается резкой границы, а лишь ряд постепенных переходов... Развитие в действительности складывается из ряда реакций, фиксирующих постепенно соответствующие клинические явления, так что, в конце концов, приходится условно говорить о стойком изменении личности, изменении, однако, не имеющем ничего общего с процессом» [2]. Таким образом, целостный и системный характер учения о пограничных состояниях несомненен, и можно смело утверждать, что создать первую в мире стройную научную концепцию «малой психиатрии» П.Б.Ганнушкину в решающей степени помогла именно система его общеметодологического подхода.

В целом анализ наследия классиков с тех позиций, которые определяются как системные, позволяет вскрыть некоторые «технологии» изучения ими сложных проблем клинической психиатрии. В трудах встречаются лишь единичные понятия, составляющие в наше время аппарат системного подхода. Но сами способы постановки проблем, методы их изучения, интерпретация результатов следования, построение обобщающих концепций ими носят глубоко системный характер. Богатство наследия состоит не только в накопленных позитивных знаниях, но и в методологии решений психиатрических проблем. По-видимому, более глубокое изучение наследия классиков под углом зрения методологии системного анализа может и в будущем существенно обогатить отечественную психиатрию. Но уже при первом рассмотрении возникает убеждение в том, что действительно выдающиеся результаты в современной клинической психиатрии могут достигаться при общесистемной ориентации научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сетров М.И. Принцип системности и его основные понятия // Проблемы методологии системного исследования. М., 1970. С. 135–140.
2. Ганнушкин П.Б. Избранные труды. М., 1964. 350 с.

СИСТЕМНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПСИХИАТРИИ (КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗЗРЕНИЯ П.Б.ГАННУШКИНА)

К.В. Безчасный

В статье показаны системные представления ученого в виде клинического подхода, которые были положены им в основу создания единой научной школы. Являясь выдающимся ученым, П.Б.Ганнушкин внес

существенный вклад в формирование системных подходов, которые повлияли на становление отечественной психиатрии.

Ключевые слова: психиатрия, научная школа, системный подход.

SYSTEMIC VIEWS IN RUSSIAN PSYCHIATRY: CLINICAL IDEAS OF P.B. GANNUSHKIN

K.V. Bezchasny

This article presents systemic ideas of Gannushkin as a clinical approach that formed the basis of the school of psychiatric knowledge. Gannushkin was an outstanding expert and he contributed to development of the systemic

approach that strongly influenced progress of Russian psychiatry.

Key words: psychiatry, school of psychiatric knowledge, systemic approach.

Безчасный Константин Васильевич – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве»; e-mail: kv2005spb@mail.ru

ВАСИЛИЙ СТЕПАНОВИЧ ЯСТРЕБОВ



6 декабря 2017 г. на 78 году жизни после тяжелой продолжительной болезни скончался доктор медицинских наук, профессор Василий Степанович Ястребов.

Вся профессиональная жизнь Василия Степановича связана с психиатрией. После окончания в 1968 году 1 ММИ им. И.М. Сеченова он работал врачом-психиатром, заведующим отделением, а затем главным врачом в ряде психиатрических больниц Москвы и Московской области. В 1978 году Василий Степанович перешел в Институт психиатрии АМН СССР. Здесь он защитил кандидатскую, а затем докторскую диссертации, посвященные проблемам длительных ремиссий при шизофрении и внебольничной шизофрении, ставшие значимым событием

в психиатрической науке и практике, продолжая традиции корифеев отечественной психиатрии, деятельность которых была направлена на решение проблем оказания помощи психически больным во внебольничных условиях.

В качестве главного врача клиники Василий Степанович принимал активное участие в создании Всесоюзного научного центра психического здоровья АМН СССР. В 1989 году он возглавил институт профилактической психиатрии Центра, а в 1991 году – отдел организации психиатрических служб.

Значителен вклад Василия Степановича в организационную психиатрию. При его непосредственном участии и руководстве разрабатывались критерии качества оказания психиатрической помощи, создавались ее эффективные модели, экономические основы психиатрического обслуживания, изучались проблемы стигматизации и самостигматизации психически больных. Он был одним из разработчиков Закона о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании.

Много сил и времени В.С.Ястребов уделял развитию общественных организаций в психиатрии. С 2002 года являлся бессменным президентом Региональной благотворительной общественной организации «Семья и психическое здоровье», был председателем Общественного совета по вопросам психического здоровья при Главном специалисте МЗ РФ.

В.С.Ястребов был национальным координатором РФ в Европейском бюро ВОЗ, входил в состав рабочих групп секций ВПА, ВОЗ, НАТО. В течении многих лет являлся членом Правления Российского общества психиатров.

В.С. Ястребов – автор и соавтор более 300 научных работ, 20 книг, многочисленных методических рекомендаций и пособий. Под его руководством защищены 8 кандидатских и три докторских диссертации.

Василию Степановичу были свойственны честность, высокая порядочность, способность всегда прийти на помощь, сохранившаяся до последних дней его жизни; он пользовался непререкаемым авторитетом у своих коллег и друзей, с которыми щедро делился жизненной энергией и оптимизмом.

Светлая память о Василии Степановиче Ястребове навсегда сохранится в сердцах его друзей, коллег, учеников.