

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛАКТИНА И ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец¹, А.В. Литвинов¹, В.С. Буланов¹, Д.Г. Узбекова²

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

² *ФГБОУВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России*

Актуальность биологических подходов к изучению проблемы первого психотического эпизода (ППЭ) обусловлена рядом обстоятельств, к которым относятся высокая значимость исследования патофизиологических основ инициального периода психического заболевания, а также выявление взаимоотношений между различными гормональными параметрами в процессе антипсихотической терапии указанного контингента больных [7–9, 14, 35]. К настоящему времени опубликованы данные значительного количества гормональных исследований у больных с ППЭ в сравнении с хронической формой шизофрении, касающиеся в основном таких гормональных показателей, как пролактин (ПРЛ), соматотропный гормон, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ), гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) осей как до назначения антипсихотической терапии, так и во время ее проведения [15, 16, 19, 21].

Вместе с тем следует признать, что остается открытым достаточно широкий круг вопросов, связанных с установлением взаимоотношений между ПРЛ и гормонами ГГТ-оси (тиреотропный гормон – ТТГ и тироксин – T_4 свободный) и особенностями клинических проявлений их дисбаланса в указанных группах больных в процессе проведения антипсихотической терапии [18, 23–25, 39].

Интерес к проблеме этих взаимоотношений связан не в последнюю очередь с наличием физиологически обусловленной общностью регуляции секреции ПРЛ и ТТГ. Показано, что в большинстве случаев нейромедиаторы регулируют секрецию пролактина на гипоталамическом уровне и на уровне tuberoinfundibularной дофаминергической системы в ЦНС. Среди гипоталамических нейрогормонов, стимулирующих секрецию ПРЛ, выделяют тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ), окситоцин и вазоактивный

интестинальный полипептид (ВИП). Кроме того, мощным стимулятором секреции ПРЛ является и ТТГ [13].

Даже низкая доза ТРГ, способная стимулировать секрецию ТТГ, одновременно стимулирует и секрецию ПРЛ. Однако в большинстве физиологических ситуаций секреция ТТГ и ПРЛ контролируется независимо друг от друга – например, лактация не приводит к увеличению секреции ТТГ, а первичный гипотиреоз достаточно редко сопровождается избыточной продукцией ПРЛ. Ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ, помимо основного ингибитора – дофамина оказывают, в частности, и глюкокортикоиды. Так, низкий уровень тироксина и трийодтиронина (T_3) увеличивает секрецию ПРЛ, обусловленную ТТГ, тогда как высокие их уровни ингибируют накопление матричной РНК и секрецию ПРЛ [12]. Кроме того, тиреоидные гормоны ускоряют реакцию превращения диоксифенилаланина в дофамин. Нарушение этой реакции при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии (ГП) при первичном гипотиреозе [1]. По данным Н.П.Гончарова и соавт., у 40% пациенток с гипотиреозом обнаруживаются повышенный уровень ПРЛ или положительные пробы на стимуляцию его секреции. Наблюдения показали, что у больных с гипотиреозом повышение уровня ПРЛ очень часто происходит за счет его высокомолекулярных фракций [2].

Анализ научных публикаций по изучению особенностей секреции ПРЛ у больных с ППЭ выявил наличие незначительного числа исследований этой проблемы. Так, до настоящего времени нет единого мнения и убедительных доказательств того, что исходные уровни ПРЛ аномальны как у пациентов с шизофренией, ранее не получавших психофармакологическую терапию (ПФТ), так и у больных с ППЭ.

По данным J.Aston и соавт., у 46,2% больных с ППЭ, ранее не получавших ПФТ, выявляется наличие ГП. Авторы предполагают, что ГП при шизофрении не обязательно связана с ПФТ. Вместе с тем подчеркивается, что значимое повышение уровней ПРЛ наблюдается только у женщин с ППЭ [14].

В этом контексте интересно отметить, что клинические проявления ГП, в частности, нерегулярный менструальный цикл, были ранее описаны у многих пациенток с шизофренией еще до внедрения антипсихотиков в терапевтическую практику и объяснялись «недостаточностью функционирования половых желез», а не ГП [11, 36, 37]. Это может быть обусловлено тем обстоятельством, что определение уровней ПРЛ не проводилось и только более поздние данные, полученные в рамках программы Европейского изучения ППЭ при исследовании 498 пациентов с ППЭ, обнаружили ГП у 71% больных, преимущественно у пациенток, ранее не получавших ПФТ [26].

Напротив, в ряде исследований [7, 40, 41] показано, что фоновые уровни ПРЛ у пациентов с ППЭ находятся ниже нормативных значений или в их пределах. Вместе с тем, уместно обратить внимание на широкий (различающийся на порядок) диапазон нормативных значений пролактина (жен. – 70–700 мМЕ/л, муж. – 50–500 мМЕ/л), и градация на «низкие» или «высокие» уровни пролактина в рамках референсных значений достаточно условна. К настоящему времени установлено, что особенности секреции пролактина у больных с ППЭ обусловлены наличием дисбаланса между дофамином и серотонином в тубероинфундибулярной области ЦНС [14].

В специальной литературе, касающейся исследований уровней ПРЛ у больных хронической шизофренией, приводятся данные о наличии фоновой ГП, которая в большинстве случаев объясняется наличием предшествующей ПФТ [4–6, 26].

Анализ литературных источников относительно особенностей динамики уровней ПРЛ в процессе терапии оланзапином у больных как с ППЭ, так и с хроническим течением заболевания, показал, что многие авторы в своих исследованиях приводят данные об отсутствии развития нейролептической гиперпролактинемии (НГП) при терапии оланзапином как у хронически болеющих, так и у пациентов с ППЭ [18, 29]. В то же время, в наших предыдущих работах по исследованию пролактина у длительно болеющих шизофренией было показано, что купирующая терапия оланзапином сопровождается повышением уровня пролактина (при фоновых показателях менее 1000 мМЕ/л), нарушениями менструального цикла (НМЦ), галактореей, снижением либидо и метаболическими нарушениями [4, 6]. В сравнительном исследовании влияния оланзапина на уровень ПРЛ было показано [8], что у пациентов с ППЭ и длительно страдающих шизофренией уровень гормона в процессе терапии олан-

запином к 3–4 неделе повышался вне зависимости от гендерного фактора и выраженности психопатологической симптоматики. У всех пациентов с ППЭ к концу исследования (6–8 нед.) уровень гормона не изменялся, а у больных, длительно страдающих шизофренией, отмечалась тенденция к снижению показателя гормона [8].

Следует отметить малочисленность исследований в отношении состояния ГГТ-оси и ПРЛ у больных с ППЭ. Так, по данным J.Labad и соавт. [28], при исследовании уровней тиреотропного гормона и T_4 св. в плазме у 36 пациентов с ППЭ по сравнению со здоровыми испытуемыми не было обнаружено различий в уровнях гормонов, и они находились в нормальном диапазоне [28]. В исследовании J.Jose и соавт. [25] показано, что ПРЛ сыворотки и T_4 св. были значимо повышены в группе больных с ППЭ по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых ($p=0,004$ и $p=0,029$ соответственно). Обнаруживались также более высокие концентрации ПРЛ у больных ППЭ и отсутствие различий в уровнях ТТГ по сравнению с контролем [20].

В более значительном количестве исследований показано, что около 30–36% пациентов с хронической шизофренией имеют дисбаланс гормонов ГГТ-оси, но в клиническом плане они являются эутиреоидными [45]. Этот дисбаланс может нивелироваться после успешного лечения шизофрении и коррелирует с рядом показателей эффективности и переносимости терапии. [16]. Например, было отмечено, что более высокие уровни в сыворотке крови T_3 у пациентов с хронической шизофренией связаны с их лучшими когнитивными функциями и более низкими экстрапирамидными побочными эффектами препарата [23]. Также было обнаружено, что высокий базальный ТТГ связан с более слабым и притупленным ответом ТТГ на тиреотропин-рилизинг гормон и высоким уровнем T_4 до лечения с лучшим ответом на терапию [46]. Уровни T_4 до лечения также положительно коррелируют с выраженностью проявлений шизофрении [16]. Хотя результаты исследований противоречивы, они в основном приводят к выводу об увеличении общего и свободного T_4 у пациентов с шизофренией до лечения и нормализации их уровней по окончании терапии [38]. Кроме того, высказывается предположение о наличии взаимосвязи между функцией щитовидной железы и шизофренией. С одной стороны, дофаминергическая гиперактивность при шизофрении влияет на функционирование гипофиза, что приводит к снижению ТТГ и, следовательно, к снижению уровней всех гормонов щитовидной железы [34]. С другой стороны, нарушенный статус щитовидной железы может изменить чувствительность рецепторов дофамина и, таким образом, изменить их реакцию на антипсихотики [17].

В частности, имеются данные о том, что клозапин, оланзапин и кветиапин могут изменять уровни

гормонов щитовидной железы и иногда приводить к клиническому или субклиническому гипотиреозу, что в некоторых случаях требует специального лечения [42]. Кроме того, у пациентов, получавших антипсихотические препараты, даже при отсутствии аномального уровня гормонов щитовидной железы отмечены дезориентированная активность дейодиназы, а также проявления N-глюкуронидизации тиреоидных гормонов и, как следствие, могут наблюдаться изменения уровня гормонов щитовидной железы на периферическом уровне [38].

Как следует из приведенных данных, несмотря на определенный интерес к проблеме гиперпролактинемии и дисбаланса гормонов ГГТ-оси у больных шизофренией, по указанному вопросу остается большое количество спорных и неоднозначных мнений.

В этой связи представляется актуальным проведение исследования динамических показателей ПРЛ, ТТГ и T_4 св. у больных с ППЭ в сравнении с больными с хронической шизофренией с целью уточнения особенностей формирования ГП и гипотиреоза при проведении антипсихотической терапии.

Цель исследования – изучение взаимосвязи пролактина и гормонов ГГТ-оси у пациентов с первым психотическим эпизодом и хронических больных шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные обследования 70 пациентов в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст $30,5 \pm 9,2$ лет), находившихся на стационарном лечении в клиниках МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России и отделений ГКП №4 им. П.Б.Ганнушкина.

Общие критерии включения в исследование: возраст от 18 до 53 лет; наличие заболеваний шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10; баллы по шкале PANSS > 60 [10]; терапия оланзапином. Критерии включения для группы сравнения: «wash-out»-период в течение 7–10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических и гинекологических заболеваний; беременность и лактация. От всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России по теме «Исследования метаболических и гормональных изменений у ранее не лечившихся больных шизофренией с впервые возникшими психотическими расстройствами» (Протокол № 111/4 от 11 марта 2013 г.).

Основную группу составили 34 пациента с первым психотическим эпизодом (ППЭ) (12 муж. и 22 жен.), из них с диагнозом параноидная шизофрения F20.0 – 30 пациентов и шизоаффективное расстройство F25.0 – 4 пациента. Средний возраст – $27,36 \pm 1,24$ лет; средняя длительность заболевания – $0,23 \pm 0,08$ лет. В качестве группы сравнения были обследованы 36 пациентов с хронической шизофренией (11 муж. и 25 жен.), из них с диагнозом параноидная шизофрения F20.0 – 31 пациент, и шизоаффективное расстройство F25.0 – 5 пациентов. Средний возраст – $30,09 \pm 1,25$ лет, средняя длительность заболевания – $12,77 \pm 0,6$ лет.

Больные получали терапию оланзапином в дозе от 5 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и диагностическим категориям. Длительность заболевания пациентов с хронической шизофренией значимо ($p=0,00043$) превышала таковую у пациентов с ППЭ.

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, проспективное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось на определенных этапах терапевтического процесса: фон (1 этап) – до назначения ПФТ (пациенты с ППЭ) или сразу после периода отмены до назначения оланзапина (пациенты группы сравнения) и на 6–8 неделе терапии (2 этап). Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился как между группами, так и внутри групп с учетом динамических соотношений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св. В данной работе изучение динамики уровней указанных гормонов проводилось без учета гендерных различий по уровням ПРЛ. Это допущение было возможным в связи с незначительной разницей показателей ПРЛ у мужчин и женщин.

Основными методами работы являлись клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, биохимический и клинико-статистический.

Определение содержания гормонов ПРЛ, ТТГ и T_4 св. проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: ПРЛ – 50–700 мМЕ/л, ТТГ – $0,23–3,4$ мМЕ/мл, T_4 св. – $10–23,5$ пмоль/л.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» (версия 7.0) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными исполь-

зовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, средние фоновые значения уровней изучаемых гормонов у пациентов основной группы находились в нормативном диапазоне. У больных группы сравнения только средние показатели ПРЛ незначительно превышали верхнюю границу нормы.

Таблица 1

Гормональные показатели у исследованных больных

Параметр	Пациенты с ППЭ		Пациенты с хронической шизофренией	
	фон	6–8 недель	фон	6–8 недель
ПРЛ (мМЕ/л)	615,6±485,7	910,4±235,3	853,1±547,4	892,5±341,6
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,7±1,4	2,0±0,9	2,3±1,7	2,0±1,1
Т ₄ св. (пмоль/л)	12,8±8,1	11,8±4,2	12,4±8,5	11,5±4,6

Вместе с тем, у 52,9% пациентов ППЭ отмечалась фоновая ГП со средними значениями 971,1±42 мМЕ/л, а в группе с хронической формой заболевания – у 50% пациентов (средние значения ПРЛ – 1131±845,4 мМЕ/л).

У 11,8% пациентов основной группы и у 16,6% пациентов группы сравнения уровень Т₄ св. был ниже нормативных значений (средние значения: 7,5±0,3 пмоль/л и 8,0±0,8 пмоль/л соответственно).

Показатели ТТГ у пациентов с ППЭ находились в пределах референсных значений. Повышенные фоновые уровни ТТГ в группе сравнения отмечались в 11,1% случаев (4,8±0,7 мкМЕ/мл).

К 6–8 неделе отмечено повышение средних показателей ПРЛ у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом у 58,8% пациентов с ППЭ средние значения гормона составили 1259,8±460,3 мМЕ/л, а у 55,5% пациентов с хронической шизофренией – 1254,4±340,4 мМЕ/л.

Динамика изменений средних значений уровня Т₄ св. была сходной в обеих группах – незначительное снижение к 6–8 неделе (табл. 1). В основной группе у 29,4% пациентов и в группе сравнения – у 27,7% пациентов уровень гормона был ниже нормативных значений (8,7±1,0 пмоль/л и 8,78±1,2 пмоль/л соответственно).

Средние уровни ТТГ незначительно снижались и к 6–8 неделе у всех пациентов соответствовали нормативным значениям.

Значимых различий в средних показателях уровней изучаемых гормонов между основной группой и группой сравнения, а также внутригрупповых показателей по сравнению с фоном выявлено не было. Изменения как межгрупповые, так и внутригруп-

повые можно было оценить на уровне тенденций, так как из-за малочисленности групп выявить значимость изменений с применением непараметрических статистических методов провести не удалось.

При проведении корреляционного анализа у больных с ППЭ была выявлена положительная корреляция между уровнями ТТГ и ПРЛ на 6–8 неделе терапии ($r=0,6$; $p=0,0096$). Аналогичная корреляция была выявлена у пациентов с хроническим течением заболевания ($r=0,6$; $p=0,008$).

Полученные нами данные о наличии фоновой ГП у части больных с ППЭ согласуются с рядом исследований. ГП в определенной мере может быть обусловлена общим стрессовым состоянием, ассоциируемым как с переживанием болезни, так и с патологическими стресс-реакциями, вызывающими ГП [14, 26, 31].

Имеются также свидетельства о повышении объема гипофиза у нелеченных пациентов с ППЭ [21, 32]. Это может быть индикатором повышенной гипофизарной активности, ассоциирующейся с выработкой ПРЛ [29]. Позднее, V.Mondelli и соавт. [31] обнаружили увеличение объема гипофиза даже у не страдающих психическим заболеванием родственников больных шизофренией.

Хорошо известно, что дофаминергическая трансмиссия при психозах усиливается. Также известно, что дофамин является наиболее важным ингибирующим выработку ПРЛ фактором. Реципрокное взаимодействие между ПРЛ и выработкой дофамина гипоталамусом было подтверждено большим количеством исследований [22]. Это подтверждает тот факт, что стресс индуцирует ГП и что повышение уровней дофамина при психозе представляет собой хотя бы частично регуляторный механизм, способствующий снижению уровня ПРЛ [14].

Выявляемая у больных с хронической шизофренией фоновая ГП (несмотря на «wash-out»-период) со всей очевидностью обусловлена предшествующей психофармакотерапией, что также соответствует данным литературы [4, 22, 27].

Полученные данные о динамике средних показателей ТТГ и тироксина у больных с ППЭ и хронической шизофренией оказались малоинформативными – обнаружены незначительные колебания в рамках референсных значений, что также согласуется с данными литературы [3, 33, 42–44,].

В то же время, выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между изменениями уровней ПРЛ и ТТГ в процессе терапии оланзапином в определенной мере позволяют предположить наличие общности регуляции этих гормонов на гипоталамо-гипофизарном уровне в процессе восстановления баланса моноаминергических систем [13].

Дальнейший анализ динамики ПРЛ и гормонов ГТТ-оси позволил сформировать 4 подгруппы пациентов в каждой из исследованных групп, имеющих характерные особенности изменений изучаемых показателей в процессе терапии оланзапином.

1 подгруппа. Пациенты с повышением уровня ПРЛ и формированием функционального гипотиреоза – изменения уровней ТТГ и Т₄ св., характерные для пациентов с гипотиреозом: повышение уровней ТТГ и снижение Т₄ св. (ППГТ).

2 подгруппа. Пациенты с повышением уровня ПРЛ и дистиреозом: разнонаправленные изменения содержания ТТГ и Т₄ св. (ППД).

3 подгруппа. Пациенты со снижением уровня ПРЛ и дистиреозом (СПД).

4 подгруппа. Пациенты с нормативными уровнями ПРЛ и ТТГ, отсутствием их изменений, но со снижением Т₄ св. – синдром снижения Т₄ св. (ССТ 4).

Частота встречаемости выделенных подгрупп представлена на рис. 1, 2.

Анализируя данные, представленные на диаграммах, можно отметить, что у пациентов с ППЭ по сравнению с пациентами с хронической шизофренией значимо ($p=0,0042$) чаще встречается сочетание гиперпролактинемии и дистиреоза (2 подгруппа) – 53% и 28% соответственно.

Также необходимо отметить, что доля пациентов со снижением функции щитовидной железы (гипотиреозом), а это пациенты из подгрупп ППГТ и ССТ₄ св., в совокупности выше в группе с хроническим течением по сравнению с пациентами с ППЭ: 39% и 24% соответственно. Частота представленности больных 3 подгруппы (СПД) в обеих группах значимо не различалась (1 группа – 23%; 2 группа – 33%), но вместе с тем процент пациентов с указанной динамикой гормонов был выше у больных хронической шизофренией. Можно предположить, что такая разница вариантов динамики изучаемых гормонов обусловлена более активными стресс-реакциями у пациентов с ППЭ, тогда как, хронификация заболевания приводит к «сглаживанию» реактивности организма и более равномерному распределению различных вариантов динамических изменений уровней ПРЛ, ТТГ и Т₄ св.

Особенности динамики уровней исследованных гормонов в выделенных подгруппах представлены в табл. 2, 3.

Как видно из данных табл. 2, в первой подгруппе пациентов с ППЭ средний фоновый уровень ПРЛ находился в пределах референсных значений. В процессе терапии оланзапином происходило его

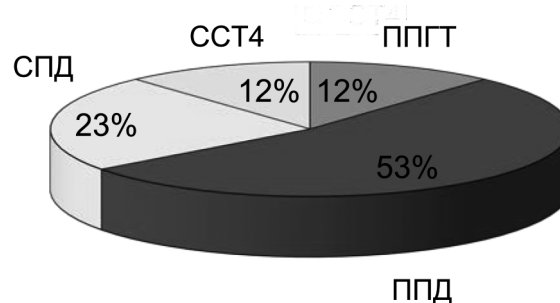


Рис. 1. Распределение пациентов с первым психотическим эпизодом по подгруппам

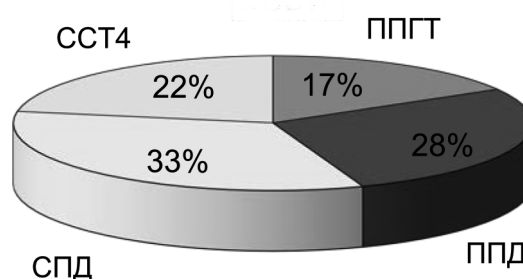


Рис. 2. Распределение пациентов с хроническим течением шизофрении по подгруппам

повышение более чем в два раза, что согласуется с рядом исследований [7, 8, 18]. Кроме того, отмечалось повышение уровней ТТГ и снижение уровней Т₄ св. в пределах нормативных значений. Данные различия не достигли статистической значимости из-за малочисленности выборки. Эндокринный статус пациентов характеризовался двумя ведущими синдромами: гиперпролактинемии и гипотиреоза. У двух пациенток отмечалась галакторея в виде капельных выделений из молочных желез. Гипотиреозное состояние у всех пациентов характеризовалось наличием общей физической слабости в течение дня, быстрой утомляемостью в сочетании с бледностью и сухостью кожных покровов, пастозностью лица и отеком нижних конечностей, которые отмечались в том или ином сочетании.

Во второй подгруппе (ППД) также отмечалось повышение уровня ПРЛ и формирование синдрома ГП. Двукратное увеличение среднего уровня ПРЛ к

Таблица 2

Особенности динамики уровней ПРЛ, ТТГ, Т₄ св. у пациентов с первым психотическим эпизодом в выделенных подгруппах

Гормоны	Время исследования	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ПРЛ	Фон	449,5±217	556,9±312	1039±445	199±87
	6–8 недель	1032,5±325,1	1213±243,2*	539,4±216,3	164±56
ТТГ	Фон	1,0±0,2	3,7±1,3	1,9±1,2	1,8±0,3
	6–8 недель	2,15±0,3	2,1±0,8	2,0±1,4	1,8±0,5
Т ₄ св.	Фон	18,7±5,1	12,9±4,4	10,8±0,3	10,2±2,4
	6–8 недель	12,1±0,2	13,4±3,6	9,7±3,5	8,9±1,1

Примечания: * – $p=0,007$.

6–8 неделе достигало уровня статистической значимости ($p=0,007$). Клинические проявления синдрома ГП характеризовались галактореей, которая отмечалась в 33,3% случаев, а также снижением либидо (38,9% пациентов) и повышением массы тела (66,7% пациентов) в среднем на $2,8\pm 0,6$ кг.

На фоне повышения средних значений уровня ПРЛ, происходило незначительное снижение уровня ТТГ и практически отсутствовали изменения средних значений T_4 св. Средние уровни гормонов находились в пределах референсных значений.

В отличие от первых 2-х подгрупп, в 3 группе отмечена противоположная динамика средних уровней ПРЛ: фоновые показатели были повышены у всех пациентов, а к концу исследования они снижались до референсных значений. При этом отмечались незначительные разнонаправленные колебания ТТГ и T_4 св. Примечательно, что клинические проявления ГП, несмотря на повышенные фоновые значения ПРЛ, отсутствовали.

Как видно из данных табл. 2, у пациентов четвертой подгруппы (ССТ₄) уровни ПРЛ и ТТГ при терапии оланзапином практически не изменялись. Вместе с тем, у всех пациентов прослеживалась тенденция к снижению показателей T_4 св., и в 50% случаев уровень T_4 св. к 6–8 неделе находился ниже нормативных значений. Клинически это проявлялось следующей симптоматикой: сухость кожных покровов, отечность нижних конечностей, пастозность лица, зябкость, сонливость днем, снижение физической активности. Повышение массы тела наблюдалось у 50% пациентов со средними значениями $2,3\pm 1,0$ кг.

У пациентов с хронической шизофренией в подгруппе ППГТ наблюдалась сходная с пациентами с ППЭ динамика изменений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св., что согласуется с полученными данными наших предыдущих исследований [3, 4]. Межгрупповых различий средних значений гормонов выявлено не было. Вместе с тем, изменения уровней ТТГ и T_4 св. были менее выражены по сравнению с пациентами с ППЭ. Клинические проявления ГП отсутствовали, а гипотиреоза, как и в основной группе, отмечались у всех пациентов и не имели принципиальных различий.

Во второй подгруппе наблюдалось значимое ($p=0,0043$) трехкратное повышение уровня ПРЛ к

6–8 неделе терапии. Уровни ТТГ незначительно снижались, а T_4 св. – повышались в пределах нормативных значений. Клиническая симптоматика ГП, в частности, галакторея, была отмечена в 20% случаев и выражалась в капельных выделениях из молочных желез. Повышение массы тела в процессе терапии было отмечено в 33,3% случаев со средними значениями $2,1\pm 0,4$ кг.

В подгруппе СПД фоновые показания ПРЛ были повышены, а к 6–8 недели терапии оланзапином отмечалось снижение уровня гормона у всех пациентов, при этом разница между фоновыми и конечными значениями достигала уровня значимости ($p=0,041$). Также были выявлены значимые ($p=0,047$) межгрупповые различия по фоновым средним уровням ПРЛ пациентов с ППЭ и хронической шизофренией – более высокие фоновые значения были выявлены у последних.

Уровни ТТГ имели незначительную тенденцию к снижению, а уровень T_4 св. имел небольшие колебания в пределах референсных значений. Повышение массы тела на фоне терапии отмечалось у трети пациентов этой группы и составляло $1,8\pm 0,3$ кг.

Фоновый уровень ПРЛ в подгруппе ССТ₄ соответствовал нормативным значениям у всех пациентов этой группы, но в 2 раза превышал таковой у пациентов с ППЭ. Динамика уровней тиреоидных гормонов выражалась в незначительных колебаниях уровней ТТГ в диапазоне референсных значений и снижением уровней T_4 св. у всех пациентов. При этом у 75% больных к 6–8 неделе уровень T_4 св. был ниже нормативных показателей, что сопровождалось клинической симптоматикой в виде сухости кожных покровов, отечности нижних конечностей, пастозностью лица, плаксивостью, дневной сонливостью и снижением физической активности. Повышение массы тела наблюдалось у 37,5% пациентов со средними значениями $2,4\pm 0,4$ кг.

Таким образом, выделение подгрупп пациентов с различной динамикой изучаемых гормонов позволило более глубоко проанализировать особенности гормонального дисбаланса и сопоставить его с клиническими проявлениями ГП и гипотиреоза. Из-за малочисленности подгрупп в настоящий момент затруднительно оценить роль обнаруженных гормональных особенностей в патофизиологии шизоф-

Таблица 3

Особенности динамики уровней ПРЛ, ТТГ, T_4 св. у пациентов с хроническим течением заболевания

Гормоны	Время исследования	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ПРЛ	Фон	$620,6\pm 120$	$408\pm 301,5$	$1539,8\pm 375$	$553,5\pm 226,7$
	6–8 недель	$1166,3\pm 230,4$	$1308,2\pm 625,7$	$702\pm 174^*$	$454,5\pm 288$
ТТГ	Фон	$1,4\pm 0,4$	$2,12\pm 1,1$	$2,86\pm 1,8$	$2,4\pm 0,1$
	6–8 недель	$2,0\pm 0,5$	$1,84\pm 0,9$	$2,1\pm 1,1$	$2,3\pm 0,1$
T_4 св.	Фон	$18,3\pm 8,1$	$11,54\pm 4,5$	$10,35\pm 1,9$	$12\pm 2,5$
	6–8 недель	$14,0\pm 3,7$	$13\pm 2,7$	$10,3\pm 1,7$	$9,6\pm 1,3$

Примечания: * – $p=0,041$.

рении и выявить влияние терапии оланзапином на указанные показатели.

Заключение

Как показали полученные нами данные, динамические исследования ПРЛ и гормонов ГГТ-оси в процессе антипсихотической терапии остаются весьма актуальной областью биологической психиатрии. Несмотря на прогресс исследований, касающихся роли указанных гормонов в патофизиологии шизофрении, остается много неясных вопросов о механизмах их взаимодействия, нейробиологических свойствах, потенциальной вовлеченности в развитии проявлений шизофрении и изменений их уровней в процессе ПФТ. Область этих исследований в последние годы быстро расширяется.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка больных, изучение только двух гормонов ГГТ-оси и терапия одним антипсихотиком. Вместе с тем, полученные нами

данные о наличии ГП у ряда больных с ППЭ, ранее не получавших терапию, а также выделение 4 подгрупп с различной динамикой уровней ПРЛ и гормонов ГГТ-оси указывают на значимость дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, наши данные диктуют необходимость исследования особенностей соотношения динамики уровней указанных гормонов в процессе антипсихотической терапии с целью раннего выявления гипотиреоза и гиперпролактинемии, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе антипсихотической терапии и подтверждают необходимость оценки уровней ПРЛ и гормонов ГГТ-оси у пациентов с ППЭ и хронической шизофренией до начала назначения им антипсихотической терапии. Если уровни ПРЛ и ТТГ в сыворотке к этому времени уже повышены, врачи при подборе терапии должны выбирать препараты, не влияющие на уровни пролактина и тиреотропного гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
2. Гончаров Н.П., Добрачева А.Д., Колесникова Г.С., Дзеранова Л.К. Проблемы гормональной диагностики гиперпролактинемии: частота встречаемости биологически неактивного пролактина у больных с гиперпролактинемией и гипотиреозом // Андрология и генитальная хирургия. 2005. № 3. С. 34–39.
3. Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Российский психиатрический журнал. 2006. № 6. С. 68–75.
4. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
5. Горобец Л.Н. Влияние терапии антипсихотическими препаратами на секрецию пролактина у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 3. С. 88–93.
6. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у женщин с шизофренией и шизоаффективным расстройством при терапии атипичными антипсихотиками // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2008. № 3. С. 71–78.
7. Горобец Л.Н., Матросова М.И. Секреция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. Т. 110, № 5. С. 17–22.
8. Горобец Л.Н., Матросова М.И. Сравнительная динамика уровней пролактина и эндокринных показателей у больных с первым психотическим эпизодом и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии. Екатеринбург, 2013. Т. 1. Вып. 3. С. 29–36.
9. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Современные достижения в диагностике и лечении эндокринных расстройств. Сборник научных трудов. Серия «Современная психоневрология». СПб., 2008. С. 210–224.
10. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция негативных и позитивных расстройств. М.: «Новый цвет», 2001.
11. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Международный эндокринологический журнал. 2010. № 3 (27).
12. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 1. С. 1–7.
13. Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студ. высш. учебн. заведений / Под ред. А.Г.Камкина и А.А. Каменского. М.: Издательский центр «Академия», 2004. 1072 с.
14. Aston J., Rechsteiner E., Bull N. et al. Hyperprolactinemia in early psychosis – non only due to antipsychotics // Progress Neuro-Psychopharm. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 14. P. 1342–1344.
15. Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I. et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166. P. 37–42.
16. Baumgartner A., Pietzcker A., Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2000. Vol. 44, N 3. P. 233–243.
17. Crocker A.D., Overstreet D.H. Modification of the behavioural effects of haloperidol and of dopamine receptor regulation by altered thyroid status // Psychopharmacology. 1984. Vol. 82. P. 102–106.
18. Evers S.S., van Vliet A., van Vugt B., Scheurink A.J., van Dijk G.A. Low TSH profile predicts olanzapine-induced weight gain and relief by adjunctive topiramate in healthy male volunteers // Psychoneuroendocrinology. 2016. Vol. 66. P. 101–110.
19. Fryar-Williams S., Strobel J.E. Biomarker Symptom Profiles for Schizophrenia and Schizoaffective Psychosis // Open J. Psychiatry. 2015. Vol. 5. P. 78–112.
20. Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea E., Oliveira C., Justicia A., Parellada E., Bernardo M., Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis // Schizophr. Res. 2012. Vol. 134. P. 16–19.
21. Garner B., Pariente C.M., Wood S.J., Velakoulis D., Phillips L., Soulsby B. et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultrahigh risk of developing psychosis // Biol Psychiatry. 2005. Vol. 58. P. 417–423.
22. Grattan D.R., Kokay I.C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone // J. Neuroendocrinol. 2008. Vol. 20. P. 752–763.
23. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // Drugs. 2004. Vol. 64. P. 2291–314.
24. Ichioka S., Terao T., Hoaki N., Matsushita T., Hoaki T. Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia // Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 39. P. 170–174.
25. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A. et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: a double blind study // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 30. N 2. P. 399–402.
26. Jose J., Nandeesha H., Kattimani S., Meiyappan K., Sarkar S., Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia // Clin. Chim. Acta. 2015. Vol. 15. P. 78–80.
27. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 1085–1097.

28. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Effect of Metformin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Activity in Elderly Antipsychotic-Treated Women with Type 2 Diabetes and Subclinical Hypothyroidism: A Preliminary Study // *J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 58. N 5. P. 586–592.
29. Labad J., Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A. Free thyroxine levels are associated with cognitive changes in individuals with a first episode of psychosis: A prospective 1-year follow-up study // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 171. P. 182–186.
30. MacMaster F.P., El-Sheikh R., Upadhyaya A.R. et al. Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a pilot study // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 92. P. 207–210.
31. Mondelli V., Dazzan P., Gabilondo A., Tournikioti K., Walshe M., Marshall N. et al. Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder // *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33. P. 1004–1012.
32. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *Eur. Arch. Psychiatr. + Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 263. P. 7.
33. Pariante C.M., Dazzan P., Danese A., Morgan K.D., Brudaglio F., Morgan C. et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study // *Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 30. P. 1923–1931.
34. Pompili M., Gibilino S., Innamorati M. et al. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients // *Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 30. P. 389–394.
35. Rao M.L., Strebel B., Halaris A. et al. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 1995. Vol. 57. P. 21–39.
36. Reichelt K.L., Gardner M.L.G. Genetic and dietary factors related to schizophrenia // *Open J. Psychiatry*. 2012. N 2. P. 12–20.
37. Riecher-Rössler A., Gschwandtner U., Aston J., Borgwardt S., Drewe M., Fuhr P. et al. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study—design and preliminary results // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115. P. 114–125.
38. Riecher-Rössler A., Rybakowski J.K., Pflueger M.O., Beyrau R., Kahn R.S., Malik P., Fleischhacker W.W. and the EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43. P. 2571–2582.
39. Santos N.C., Costa P., Ruano D. et al. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia // *J. Thyroid Res.* 2012. P. 11–15.
40. Seddigh R., Azarnik S., Keshavarz-Akhlaghi A. Levothyroxine Augmentation in Clozapine Resistant Schizophrenia: A Case Report and Review // *Case Rep. Psychiatry*. 2015. ID 678040. P. 1–4.
41. Segal M., Avital A., Rojas M. et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtypes // *Psychiatr. Res.* 2004. Vol. 127. P. 227–235.
42. Segal M., Avital A., Berstein S. et al. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007. N 2. P. 378–382.
43. Shankar G.S., Yuan C. Effects of 5HT_{2c} blockade of dibenzodiazepines on thyroid levels in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Autacoids*. 2013. N 2 (article 102).
44. Steibliene V., Bunevicius A., Savickas A. et al. Triiodothyronine accelerates and enhances the antipsychotic effect of risperidone in acute schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2016. Vol. 73. P. 9–16.
45. Telo S., Bilgic S., Karabulut N. Thyroid Hormone Levels in Chronic Schizophrenic Patients: Association with Psychopathology // *West Indian Med. J.* 2016. Vol. 65. P. 312–315.
46. Themeli Y., Aliko I., Hashorva A. P03-345-thyroid dysfunction in chronic schizophrenia in Albania // *Eur. Psychiatry*. 2011. Vol. 1. P. S90.
47. Yazici K., Yazici A.E., Taneli B. Different neuroendocrine profiles of remitted and nonremitted schizophrenic patients // *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 26. P. 579–584.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛАКТИНА И ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, В.С. Буланов, Д.Г. Узбекиова

Незначительное количество и противоречивость данных относительно взаимосвязи между изменениями уровня пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-оси) у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) диктует необходимость исследования особенностей соотношения динамики уровней указанных гормонов в процессе антипсихотической терапии с целью раннего выявления гипотиреоза и гиперпролактинемии, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе антипсихотической терапии.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи пролактина и гормонов ГГТ-оси у пациентов с первым психотическим эпизодом и хронически больных шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы. У 34 пациентов с ППЭ в процессе терапии оланзапином исследовались показатели пролактина, тиреотропного гормона и Т₄ свободного. В качестве группы сравнения были обследованы 36 пациентов с хронической шизофренией со средней длительностью заболевания 12,77±0,6 лет. Оценка гормональных и клинико-эндокринных показателей проводилась динамически (фон и 6–8 недели терапии). Исследование проводилось с использованием клинико-психопатологического, биохимического и клинико-статистического методов.

Результаты. У 52,9% пациентов с ППЭ отмечалась фоновая гиперпролактинемия со средними значениями 971,1±420 мМЕ/л, а в группе с

хронической формой заболевания – у 50% пациентов (средние значения пролактина – 1131±845,4 мМЕ/л). У 11,8% пациентов основной группы и у 16,6% пациентов группы сравнения уровень Т₄ св. был ниже нормативных значений (средние значения: 7,5±0,3 пмоль/л и 8,0±0,8 пмоль/л соответственно). Показатели ТТГ у пациентов с ППЭ находились в пределах референсных значений. Повышенные фоновые уровни ТТГ в группе сравнения отмечались в 11,1% случаев (4,8±0,7 мМЕ/мл). К 6–8 неделе отмечено повышение средних показателей пролактина у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. Колебания уровней тиреоидных гормонов к концу терапии были незначительными. Выделены 4 варианта динамических изменений пролактина и гормонов ГГТ-оси в процессе терапии оланзапином.

Выводы. Полученные данные диктуют необходимость исследования особенностей соотношения уровней указанных гормонов до начала антипсихотической терапии с целью раннего выявления гипотиреоза и гиперпролактинемии, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе антипсихотической терапии и подтверждают необходимость оценки уровней ПРЛ и гормонов ГГТ-оси у пациентов с ППЭ и хронической шизофренией до начала назначения им антипсихотической терапии.

Ключевые слова: первый психотический эпизод (ППЭ), пролактин, тиреотропный гормон, тироксин, оланзапин.

THE INTERRELATION OF PROLACTINE AND HORMONES OF THE HYPOTHALAM-HYPOPHYSIARALLY-TYROID AXIS IN PATIENTS WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE

L.N. Gorobets, A.V. Litvinov, V.S. Bulanov, D.G. Uzbekova

The insignificant amount and inconsistency of data regarding the relationship between changes in the level of prolactin and hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT axis) in patients with the first psychotic episode (FPE) dictates the need to study the characteristics of the relationship between the levels of these hormones in the process of antipsychotic therapy for early detection hypothyroidism and hyperprolactinemia, as well as preventing the development of these hormonal dysfunctions in the process of antipsychotic therapy.

Aim of the study. Study of the relationship between prolactin and HPT-axis hormones in patients with FPE and chronic patients with schizophrenia during olanzapine therapy.

Materials and methods. In 34 patients with FPE in the process of olanzapine therapy indicators of prolactin, thyroid-stimulating hormone and T₄ free were studied. As a comparison group, 36 patients with chronic schizophrenia with an average disease duration of 12.77±0.6 years were examined. Evaluation of hormonal and clinical endocrine parameters was carried out dynamically (background and 6-8 weeks of therapy). The study was conducted using clinical, psychopathological, biochemical, clinical and statistical methods.

Results. Background hyperprolactinemia was observed in 52.9% of patients with FPE with mean values of 971.1±420 mIU / L, and in the group with chronic form of the disease in 50% of patients (mean values of prolactin – 1131±845.4 mIU / L). In 11.8% of patients in the main group and

in 16.6% of patients in the comparison group, the level of T4 free was below the standard values (average values: 7.5 ± 0.3 pmol / l and 8.0 ± 0.8 pmol / l, respectively). TSH values in patients with FPE were within the reference values. Elevated background levels of TSH in the comparison group were observed in 11.1% of cases (4.8 ± 0.7 μ IU / ml). By week 6-8, there was an increase in the average prolactin levels in patients in both the main group and the comparison group. The fluctuations in thyroid hormone levels by the end of therapy were insignificant. Four variants of dynamic changes of prolactin and hormones of the HPT-axis in the process of olanzapine therapy were identified.

Conclusion. The obtained data dictate the need to study the peculiarities of the ratio of the levels of these hormones prior to the onset of antipsychotic therapy for the early detection of hypothyroidism and hyperprolactinemia, as well as to prevent the development of these hormonal dysfunctions in the process of antipsychotic therapy and confirm the need to assess the levels of PRL and hormone HPT-axis in patients with FPE and chronic schizophrenia before they are given antipsychotic therapy.

Keywords: first psychotic episode (FPE), prolactin, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, olanzapine.

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

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

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

Узбекова Динара Галиевна – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; e-mail: kafedrafarmakologii@mail.ru

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В₁₂-ЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ЕЕ СИМПТОМАМИ В НИЖЕГОРОДСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ*

Т.В. Жилыева¹, О.Г. Македонская², М.Э. Чумаков²,
А.С. Благонравова¹, Г.Э. Мазо³

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород,

² Мордовская республиканская станция переливания крови, Саранск

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Нарушения обмена фолатов в течение нескольких десятилетий изучаются с позиции этиопатогенетического фактора, играющего роль в развитии шизофрении. Накоплен большой объем данных, позволивший сделать мета-анализы о более частом наличии минорного аллеля Т генетического полиморфизма ключевого фермента фолатного цикла МТНFR677C>Т (10 069 пациентов с шизофренией и 13 372 субъектов контрольной группы) и биохимических нарушений в цикле обмена фолатов у больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами [17, 22–24]. Результаты, полученные в России, согласуются с данными зарубежных авторов об ассоциации носительства минорного аллеля Т полиморфизма МТНFR677C>Т с риском развития шизофрении и различными проявлениями этого заболевания [2, 25].

Первые клинические случаи о положительном влиянии фолатов на симптомы шизофрении были описаны в 1970-е [16], а к настоящему времени получены результаты ряда клинических испытаний, согласно которым коррекция витаминами нарушений в цикле обмена фолатов способствует нормализации биохимических параметров (повышению уровня фолатов и кобаламина плазмы, снижению уровня гомоцистеина плазмы до нормального) и при этом частичной редукции негативных и когнитивных симптомов у больных шизофренией, имеющих генетические предпосылки к нарушениям

обмена фолатов [4, 8, 19, 20]. При этом конкретные механизмы, посредством которых фолаты могут участвовать в патогенезе шизофрении, известны лишь предположительно и за исключением гипотезы гипометилирования [18] изучались не в связи с шизофренией, а в связи с другими патологическими процессами [1, 10, 14, 15, 21]. Одним из возможных объяснений ассоциации нарушений обмена фолатов с симптомами шизофрении может являться развитие дефицита тетрагидробиоптерина (далее ВН4) из-за нарушения ресинтеза ВН4 из тетрагидрофолата и ряда других биохимических механизмов [3]. Кроме того, развивающаяся при дефиците фолатов гипергомоцистеинемия может вызывать оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [7, 9, 13], что в свою очередь может также приводить к дефициту ВН4 за счет вторичных воспалительных процессов.

Ответ на терапию фолатами у больных шизофренией с носительством минорного аллеля МТНFR 677 C>Т может быть не одинаковым в связи с тем, что пациенты имеют разные генотипы по другим функционально значимым полиморфизмам генов, имеющих отношение к одноуглеродному обмену (влияющих на всасывание и распределение витаминов, поступление витаминов в клетку и участие их в молекулярных механизмах). Поэтому актуальным является изучение однонуклеотидных полиморфизмов в генах ключевых В12-зависимых ферментов фолатного цикла – метионинсинтазы (МТR 2756 A>G) и метионинсинтазыредуктазы (МТRR 66 A>G). Их роль в формировании патологии человека активно изучается в настоящее время, но их вклад в развитие нарушений обмена фолатов при шизофрении практически не известен. Схемы коррекции нарушений одноуглеродного обмена у пациентов в настоящее время

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00420, при финансовой поддержке ФГБОУ ВО ННГМА Минздрава России в рамках гранта на проведение фундаментального научного исследования по теме «Однонуклеотидные генетические полиморфизмы ферментов одноуглеродного метаболизма в патогенезе шизофрении – новый шаг на пути к персонализированной медицине»

еще не разработаны, клинически не апробированы и не включены в клинические рекомендации лечения и вторичной профилактики различных кластеров симптомов шизофрении. До сих пор остается не изученным, насколько актуально схемы аугментации фолатами дополнять кобаламином. По-прежнему остается неизвестной степень влияния носительства минорных аллелей генетических полиморфизмов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G на выраженность биохимических нарушений (гипергомоцистеинемии) при шизофрении. Слабо изученным остается влияние носительства различных аллелей этих полиморфизмов на эффективность гомоцистеинснижающей терапии и вытекающих из этого клинических эффектов при шизофрении.

Гипотетически при наличии у пациентов минорных аллелей полиморфизмов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G в гетеро- и тем более гомозиготной форме добавление фолатов в виде монодобавки может усугубить нарушения одноуглеродного метаболизма из-за истощения депо кобаламина. В таком случае, вероятно, необходимо дополнение схемы аугментации цианокобаламином или метилкобаламином в профилактических дозах.

Исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфизмов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G с шизофренией, в литературе встречается крайне мало. В единственном исследовании в восточно-европейской популяции (Польша) получена положительная ассоциация с риском шизофрении минорного аллеля полиморфного локуса MTR 2756 A>G (rs1805087): 200 пациентов, 300 субъектов здорового контроля (OR=1,556, 95% CI=1,085–2,232; P=0,0160; P (corr)=0,032, [11]). Также была получена положительная ассоциация MTR 2756 A>G с тяжестью негативных симптомов в североамериканской популяции, а в работе той же группы авторов показано, что носительство аллеля G полиморфизма гена фермента MTR 2756 A>G значимо ассоциировалось с терапевтическим ответом на аугментацию L-метилфолатом антипсихотической терапии шизофрении [18].

Полиморфизм гена фермента MTRR 66 A>G (rs1801394) (он же MTRR 203A>G) изучался в связи с шизофренией также только дважды. В исследовании

арабской популяции (Сирия) не было обнаружено значимой ассоциации минорного аллеля с шизофренией, но обнаружена пограничная по достоверности ассоциация для комбинированного генотипа двух полиморфизмов CC/GG (MTHFR C677T/ MTRR A66G, OR=2,24, 95% CI (0,97–5,15), p=0,053, 85 пациентов и 126 субъектов здорового контроля [12]). В исследовании J.L.Roffman и соавт. в США также не было получено положительной ассоциации (n=219) [18]. Дальнейших исследований данного полиморфизма не проводилось, хотя размер выборки менее 500 случаев в настоящее время считается недостаточным для исследований ассоциаций «генетический полиморфизм-заболевание», в частности при шизофрении. Учитывая высокую распространенность минорного аллеля G MTRR 66 A>G в тех популяциях, где он изучался, – до 50% [6], дальнейшее изучение его роли в развитии дефицита кобаламина и гипергомоцистеинемии при шизофрении является актуальным, особенно в контексте разработки схем аугментации терапии шизофрении витаминами.

Частоты встречаемости генотипов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G значительно различаются в популяциях разных стран (табл. 1), что говорит о невозможности экстраполяции данных, полученных в отдельных исследованиях, и необходимости изучения ассоциации данных генетических факторов риска с отдельными заболеваниями в конкретных географических регионах.

В Российской популяции исследований, посвященных изучению ассоциации генетических полиморфизмов B₁₂-зависимых ферментов фолатного цикла с шизофренией, не представлено в научной литературе. Вместе с тем, несмотря на широкие географические колебания распространенности изучаемых полиморфизмов, интерес представляют данные об ассоциации полиморфизма MTR 2756A>G с негативной симптоматикой шизофрении, полученные в североамериканской популяции. Кроме того, подтверждена ассоциация другого полиморфизма ключевого фермента фолатного цикла – MTHFR677 C>T с шизофренией в России [25]. Это определяет целесообразность разработки методов коррекции нарушений метаболизма фолатов при шизофрении

Таблица 1

Частоты встречаемости генотипов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G в популяциях различных географических регионов *

Регион	Генотипы MTR 2756 A>G, %			Генотипы MTRR 66 A>G, %		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG
США (штат Юта, потомки выходцев из Европы)	68,8	30,3	0,9	36,5	34,9	28,6
Китай	88,9	8,9	2,2	54,5	40,9	4,5
Япония	63,9	33,3	2,8	53,5	32,6	14,0
Нигерия	46,6	43,8	9,6	59,0	36,1	4,9
Кения	50,0	37,0	13,0	-	-	-
Калифорния (потомки мексиканцев)	66,1	32,1	1,8	-	-	-

Примечания: * – <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1805087>, <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1801394>.

и необходимость изучения ассоциации генетических полиморфизмов MTR 2756 A>G, MTRR 66 A>G с этим заболеванием в Российской популяции.

Целью данного исследования было изучение распространенности минорных аллелей полиморфизмов ферментов фолатного цикла MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G среди пациентов с шизофренией и здоровых доноров в Нижегородском регионе России, а также изучение ассоциации носительства различных аллелей этих полиморфизмов с выраженностью симптомов шизофрении. Кроме того произведена предварительная оценка влияния минорных аллелей этих полиморфизмов на переносимость аугментации фолатами антипсихотической терапии шизофрении.

Материалы и методы

В исследовании был использован архивированный биологический материал и база данных клинических показателей здоровых доноров и пациентов с шизофренией, ранее обследованных на носительство аллелей полиморфизма гена ключевого фермента фолатного цикла MTHFR 677C>T, результаты опубликованы [2, 4, 25]. Из имеющейся базы данных были отобраны доноры и пациенты, сопоставимые по полу, возрасту и носительству аллелей MTHFR 677C>T. Все обследованные участники исследования постоянно проживали на территории Нижегородской области, национальный состав изученной выборки соответствовал национальному составу населения Нижегородского региона России: 96% русские, остальные национальности в совокупности 4% (евреи, татары, украинцы, чуваш).

Пациенты отбирались для участия в исследовании в отделениях стационара Клинической психиатрической больницы №1 города Нижнего Новгорода. В исследование включались пациенты с установленным ранее в соответствии с критериями МКБ-10 диагнозом шизофрении (F20; у 91% пациентов – параноидная форма, остальные диагностические категории – в единичных случаях в каждой подгруппе обследованных) в возрасте 18–65 лет, способные понять цели исследования, не имеющие

тяжелой соматической патологии и гемотрансмиссивных инфекций. Производился сплошной набор всех пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проходивших лечение в отделениях во время забора биообразцов, который осуществлялся в 2014–2017 годы периодичностью в среднем 1 раз в месяц [1].

Оценка носительства аллелей MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G производилась на базе проблемной научной лаборатории ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины ПИМУ методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами («SNP-экспресс-РВ») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь» и наборы для определения однонуклеотидных полиморфизмов производства НПФ «Литех», Москва.

На основании содержащихся в базе данных результатов произведена оценка влияния носительства минорных аллелей MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G на выраженность симптомов шизофрении, измеренных с помощью PANSS (n=108) и шкалы для оценки кататонии Баша-Франсиса (n=53). Также произведена предварительная оценка влияния носительства минорных аллелей MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G на переносимость аугментации фолатами антипсихотической терапии шизофрении (n=22).

В базе данных были отобраны 9 пациентов, которые были обследованы на уровень гомоцистеина плазмы методом иммуноферментного анализа для оценки ассоциации носительства генетических маркеров нарушений обмена фолатов с выраженностью наиболее показательного биохимического маркера нарушений фолатного метаболизма – гипергомоцистеинемии.

Статистический анализ осуществлялся на базе MS Excel и Statistica 6,0. Оценка нормальности распределения данных производилась с помощью критерия Шапиро-Вилка (W-тест Shapiro-Wilk). В связи с тем, что распределение отличалось от нормального, применялись непараметрические критерии – Манна-Уитни Ю-тест (далее MWU-test) для 2 групп и тест Крускалла-Уоллиса для 3 групп сравнения. При оценке качественных признаков применялся анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат (далее χ^2), с поправкой Йетса на непрерывность в случае анализа таблиц 2*2. При проведении множественных сравнений вносилась поправка Бенджамини-Хохберга. Производился расчет отношения шансов (далее OR) нахождения фактора риска в основной и контрольной группах с 95% доверительным интервалом (далее ДИ). За порог статистической значимости полученных результатов был принят стандартный уровень $p=0,05$.

Таблица 2

Демографическая характеристика участников исследования

Группа обследованных, n	Средний возраст, лет, $M \pm \sigma$	Женщины : мужчины абс. (%)
Пациенты MTRR66A>G, n=229	40,40±13,01	113:116 (49,3:50,7)
Доноры MTRR66A>G, n=217	39,57±11,08	100:117 (46,1:53,9)
Пациенты MTR2756A>G, n=237	40,24±13,11	117:120 (49,4:50,6)
Доноры MTR2756A>G, n=215	39,57±11,17	99:116 (46,0:54,0)

¹ Протокол клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом НижГМА, Локальным этическим комитетом №1 ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Результаты и их обсуждение

Полученные частоты встречаемости аллелей и генотипов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G в изученных выборках здоровых доноров и пациентов (табл. 3, 4) соответствовало уравнению Харди-Вайнберга.

Таблица 3

Частоты встречаемости аллелей MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G в изученных выборках

Локус и аллель	Пациенты	Доноры	Уровень значимости
MTR 2756 A	0,753	0,807	$\chi^2=3,48$, $p=0,062$; OR=1,37, 95%ДИ [0,997; 1,883]
MTR 2756 G	0,247	0,193	
MTRR 66 A	0,430	0,488	$\chi^2=2,83$, $p=0,093$; OR=1,27, 95%ДИ [0,972; 1,647]
MTRR 66 G	0,570	0,512	

Как видно из табл. 4, частоты встречаемости генотипов полиморфизма MTRR 66 A>G достоверно различаются в выборках пациентов и здоровых доноров ($\chi^2=8,17$; $p=0,017$); в результате попарного сравнения частот встречаемости генотипов обнаружено, что среди пациентов достоверно чаще, чем среди здоровых доноров встречается генотип MTRR 66 GG и реже – генотип MTRR 66 AG ($\chi^2=7,56$; $p=0,006$; после внесения поправки Бенджамини-Хохберга $p=0,018$). Полученные данные являются новыми, поскольку в предыдущих двух аналогичных зарубежных исследованиях ассоциации данного генетического фактора с шизофренией были получены отрицательные результаты [12, 18]. При этом частота носительства минорного аллеля (если не брать в расчет тип носительства: гомо- или гетерозиготный) среди пациентов и здоровых доноров практически не различается: $\chi^2=0,011$, $p=0,92$; OR=1,001, 95% ДИ (0,65; 1,53).

Носительство минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756 A>G у больных шизофренией также встречается чаще (99/237; 41,8%), чем у здоровых

доноров (71/215; 33,0%), однако разница не достоверная при имеющемся числе наблюдений ($p=0,069$, $\chi^2=3,31$; OR=1,46, 95%CI (0,99; 2,14)). Учитывая небольшой объем выборки и весомую разницу, приближающуюся к границе статистической значимости, большое значение отношения шансов, можно предположить, что увеличение объема выборки в 1,5–2 раза позволит получить достоверные результаты. Это согласуется с результатами исследования, проведенного в Польше, в котором получена положительная ассоциация с риском шизофрении минорного аллеля полиморфного локуса MTR 2756 A>G (D919G) (rs1805087): 200 пациентов, 300 субъектов здорового контроля, OR=1,556, 95% CI=1,085–2,232; $p=0,0160$; P (corr)=0,032 [11].

Полученные в исследовании частоты встречаемости генотипов MTR2756A>G среди пациентов и здоровых доноров находятся в пределах разброса показателей, полученных в различных географических регионах (табл. 1). Частоты встречаемости генотипов MTRR 66 A>G среди здоровых доноров также находятся в границах разброса данных, полученных в разных регионах (табл. 1), однако среди пациентов чаще, чем в любой из представленных в базе данных <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1801394> выборок, встречается гомозиготное носительство минорного аллеля G и реже – дикий генотип AA.

Распространенность минорных аллелей изученных полиморфизмов среди здоровых доноров практически не отличается от распространенности данных аллелей в общей популяции на Российской территории, представленной в литературе. Так, в популяции подростков, обследованных Л.А.Строзенко и соавт., минорный аллель MTR 2756 G встречается в 32,3% случаев (среди доноров в данной работе – в 33,0% случаев), а минорный аллель MTRR 66 G – 72,1% в выборке подростков, обследованных

Таблица 4

Частоты встречаемости генотипов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G и носительства минорного аллеля в гомо- и гетерозиготной форме в изученных выборках

	Пациенты		Доноры		Уровень значимости
	Абс.	%	Абс.	%	
MTR 2756 GG	18	7,6	12	5,6	$p=0,16$, $\chi^2=3,72$
MTR 2756 AG	81	34,2	59	27,4	
MTR 2756 AA	138	58,2	144	67,0	
Носительство минорного аллеля MTR 2756 G (генотипы MTR 2756 AG, GG)	99	41,8	71	33,0	$p=0,069$, $\chi^2=3,31$; OR=1,46, 95%ДИ [0,991; 2,136]
MTR 2756 A в гомозиготной форме («дикий» генотип)	138	58,2	144	67,0	
Всего	237	100	215	100	
MTRR 66 GG	90	39,3	60	27,6	$p=0,017$, $\chi^2=8,17$
MTRR 66 AG	81	35,4	102	47,0	
MTRR 66 AA	58	25,3	55	25,3	
Носительство минорного аллеля MTRR 66 G (генотипы MTRR 66 AG, GG)	171	74,7	162	74,7	$p=0,92$, $\chi^2=0,011$; OR=1,00, 95%ДИ [0,653; 1,534]
MTRR 66 в гомозиготной форме («дикий» генотип AA)	58	25,3	55	25,3	
Всего	229	100	217	100	

Л.А.Строзенко и соавт., и 74,7% – в обследованной нами выборке здоровых доноров [5].

Полученные данные говорят о том, что генетические полиморфизмы MTRR 66 A>G и MTR 2756 A>G в российской популяции могут играть роль одного из факторов риска шизофрении наряду с полиморфизмом MTHFR 677 C>T. Учитывая, что только в России получена достоверная ассоциация носительства генотипа MTRR 66 GG с шизофренией, проблема дефицита кобаламина при шизофрении в России требует особого внимания.

Как видно из рис. 1, у носителей минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756 A>G, обследованных в период стационарного лечения (не менее 10 дней, n=44), все негативные симптомы шизофрении, измеренные с помощью PANSS, более выражены, чем в подгруппе пациентов-носителей дикого генотипа (n=64). Все пациенты были обследованы вслепую к результатам лабораторного анализа на данный полиморфизм. При этом достоверными между подгруппами пациентов были различия по пунктам PANSS: P3 (галлюцинаторное поведение: $Z=-2,45$, $p=0,014$), N4 (пассивно-апатическое социальное избегание: $Z=-2,32$, $p=0,021$), G16 (активное социальное избегание: $Z=-2,59$, $p=0,0096$, U-тест Манна-Уитни).

Полученные данные в целом согласуются с положительной ассоциацией MTR 2756 A>G (D919G) с тяжестью негативных симптомов, продемонстрированной впервые J.Roffman и соавт. [18], однако, вероятно, требуют подтверждения в более масштабном исследовании для достижения достоверности по остальным пунктам негативной шкалы PANSS, кроме N4.

Аналогичным образом была проанализирована ассоциация носительства минорного аллеля G

полиморфизма MTRR 66 A>G с выраженностью симптомов (PANSS) у пациентов, обследованных в период стационарного лечения (не менее 10 дней, рис. 2). У пациентов с носительством минорного аллеля (n=44) все негативные симптомы, кроме N6, несколько более выражены, чем в подгруппе пациентов-носителей дикого генотипа (n=64), но не достоверно. При этом достоверными между подгруппами пациентов были различия по пунктам PANSS: G4 (напряжение: $Z=2,20$, $p=0,028$) и G13 (волевые нарушения: $Z=2,42$, $p=0,015$, U-тест Манна-Уитни).

Можно предположить, что нарушения работы различных ферментов фолатного цикла при носительстве минорных аллелей их генетических полиморфизмов оказывают синергическое действие на биохимический обмен (уровень гомоцистеина, тетрагидрофолата и тетрагидробиоптерина) и соответственно на все последствия нарушений обмена фолатов, в том числе и выраженность различных симптомов шизофрении (преимущественно негативных). В таком случае, учитывая высокую распространенность в выборке пациентов изученных генетических полиморфизмов B₁₂-зависимых ферментов, можно ставить вопрос о необходимости аугментации антипсихотической терапии шизофрении не только фолатами, но и кобаламином.

Носительство аллеля G полиморфизма MTRR 66 A>G ассоциировалось, но статистически не достоверно при имеющемся числе наблюдений (n=53, тест Крускала-Уоллиса, $\chi^2=1,96$; $p=0,38$) с выраженностью кататонических симптомов, измеренных с помощью шкалы Баша-Франсиса (рис. 3). Как видно из диаграммы, чем больше аллелей G в генотипе, тем сильнее выражены кататонические симптомы.

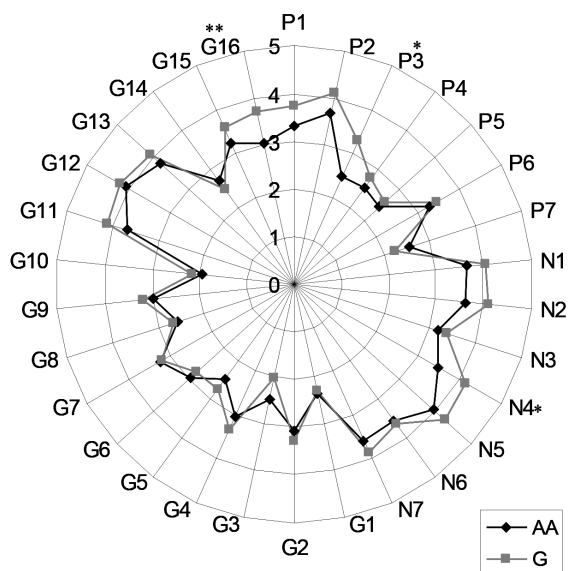


Рис. 1. Средние баллы по отдельным пунктам PANSS в подгруппах пациентов с носительством минорного аллеля MTR 2756 G и дикого генотипа MTR 2756 AA

Примечания: Ряд 1 – носители генотипа AA; Ряд 2 – носители аллеля G (генотипы AG, GG); * – различия достоверны при $p<0,05$; ** – различия достоверны при $p<0,01$.

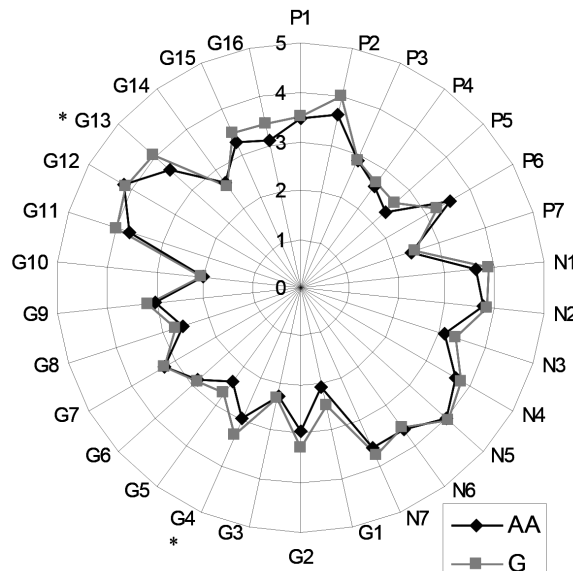


Рис. 2. Средние баллы по отдельным пунктам PANSS в подгруппах пациентов с носительством минорного аллеля MTRR 66 G и дикого генотипа MTRR 66 AA

Примечания: Ряд 1 – носители генотипа AA; Ряд 2 – носители аллеля G (генотипы AG, GG); * – различия достоверны при $p<0,05$.

Отсутствие достоверности полученных результатов, вероятно, ассоциировано с малым числом наблюдений в подгруппах (AA: n=13; AG: n=20; GG: n=20). Полученные результаты позволяют сформировать гипотезу, что дефицит витамина B₁₂ и/или нарушения его обмена (в том числе генетические факторы, влияющие на работу B₁₂-зависимых ферментов фолатного цикла) могут играть роль в формировании двигательных (кататонических) нарушений при шизофрении, что требует дальнейшего изучения в специальных исследованиях.

В недавнем исследовании J.Roffman и соавт. [20] коррекции фолатами негативной симптоматики шизофрении было показано, что носительство аллеля G полиморфизма гена фермента MTR 2756 A>G значимо ассоциировалось с терапевтическим ответом на аугментацию L-метилфолатом антипсихотической терапии шизофрении. В проведенном нами исследовании терапию метафолином получали только 8 пациентов с носительством аллеля G MTR 2756 A>G, поэтому получить статистически достоверные результаты не предоставляется возможным. Однако можно отметить, что все 8 пациентов переносили терапию без выраженных побочных эффектов и имели положительную динамику (по оценке общего клинического впечатления). Что нельзя сказать про носителей полиморфного аллеля G MTRR 66A>G. У гомозиготных носителей в ответ на терапию фолатами развивались побочные эффекты, из-за которых пациенты отказывались от приема витаминов: оба пациента с генотипом MTRR 66 GG, которым назначались фолаты, были из исследования из-за непереносимости (отказались от дальнейшей терапии). Также у носителей данного аллеля в гетерозиготной форме на фоне приема фолатов ухудшалось психическое состояние (отмечалось усиление тревоги, усиление продуктивной симптоматики) либо отмечались головные боли (n=6). Абсолютное большинство пациентов, имевших побочные эффекты при применении фолиевой кислоты и метафолина, были носителями одного или двух минорных аллелей G полиморфизма MTRR 66A>G (8 из 10).

Как видно из табл. 5, представленность генотипов полиморфизмов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G у пациенток и пациентов в изученной выборке сопо-

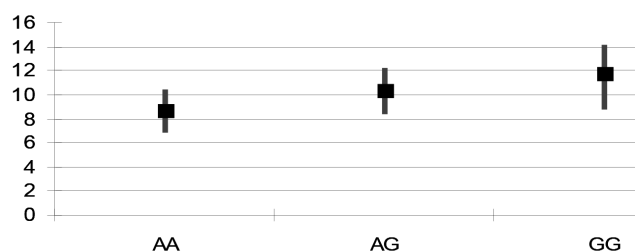


Рис. 3. Средние баллы $\pm$ ошибка среднего по результатам обследования пациентов с помощью шкалы Баша-Франсиса в подгруппах пациентов с носительством различных генотипов MTRR 66 A>G

ставима, и различия между мужчинами и женщинами статистически не достоверны ($\chi^2=0,13$, $p=0,72$ для аллелей MTR 2756 A>G; $\chi^2=0,12$, $p=0,73$ для аллелей MTRR 66 A>G). Это подтверждает данные, полученные в России по полиморфизму MTHFR677C>T [25], и говорит о том, что в Российской популяции нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении имеют равноценную значимость у представителей как мужского, так и женского пола.

Шизофрения является мультифакториальным полигенным расстройством, и вклад отдельных генетических факторов чаще всего является небольшим (в отдельных случаях размер эффекта может составлять 1,1–1,5), однако если несколько генетических локусов имеют общие биохимические и соответственно этиопатогенетические последствия, небольшой вклад каждого из этих факторов, очевидно, должен оцениваться не независимо, а в комбинации. Вероятно, это справедливо и в отношении изучаемых генетических полиморфизмов ключевых ферментов фолатного цикла. Как видно из табл. 6, уровень гомоцистеина у пациентов варьирует значительно как у носителей одинаковых генотипов по исследуемым полиморфизмам, так и у носителей одинакового суммарного количества минорных аллелей всех изучаемых полиморфизмов, при этом имеется тенденция в сторону большего уровня гомоцистеина у носителей большего количества минорных аллелей. Корреляция Спирмена уровня гомоцистеина с «нагрузкой» минорными аллелями прямая, умеренная, но статистически не достоверная: $\rho=0,333$; ρ Крит.=0,738, $p>0,05$. С одной стороны отсутствие достоверности корреляции

Таблица 5

Частоты встречаемости различных генотипов MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G среди мужчин и женщин в группах пациентов и доноров

Генотипы и аллели полиморфизмов	Пациенты				Доноры			
	Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
MTR 2756 GG	11	9,4	7	5,8	6	6,1	6	5,2
MTR 2756 AG	36	30,8	45	37,5	24	24,2	35	30,2
MTR 2756 AA	70	59,8	68	56,7	69	69,7	75	64,6
Всего	117	100	120	100	99	100	116	100
MTRR 66 GG	42	37,2	48	41,4	28	28	32	27,4
MTRR 66 AG	44	38,9	37	31,9	50	50	52	44,4
MTRR 66 AA	27	23,9	31	26,7	22	22	33	28,2
Всего	113	100	116	100	100	100	117	100

может отражать малый объем выборки пациентов, обследованных на гомоцистеин, но с другой стороны это может быть связано со средовыми факторами (характером питания, временем года обследования пациентов, которое не бралось в расчет), а также с носительством других, не изученных в данной работе генетических факторов, влияющих на уровень гомоцистеина.

Таблица 6

Уровень гомоцистеина у пациентов с различными генотипами изученных генетических локусов

Номер пациента в исследовании	Количество минорных аллелей	Генотипы MTHFR, MTRR, MTR соответственно	Уровень гомоцистеина плазмы, мкмоль/л
20	4	TT, GG, AA	166
44	не менее 2	TT, не известно, не известно	28
1	4	CT, AG, GG	23,14
198	2	CC, GG, AA	12,89
53	2	CC, AG, AG	12,53
8	1	CC, AA, AG	11,02
145	4	TT, AG, AG	9,06
35	2	CC, GG, AA	8,65
4	3	CT, AG, AG	8,14

Среди тех пациентов, кто был обследован на носительство аллелей всех трех генетических полиморфизмов фолатного цикла (MTHFR677C>T, MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G) (n=223), только у 15,2% (n=34) не были выявлены минорные аллели полиморфизмов B₁₂-зависимых ферментов фолатного цикла. А среди тех пациентов, кто может нуждаться в фолатной аугментации в связи с носительством Т-аллеля MTHFR677C>T (n=114), доля носителей нормальных («диких») генотипов в полиморфных локусах B₁₂-зависимых ферментов (MTR 2756 AA, MTRR 66 AA) еще меньше – 13,2% (n=15). Это говорит о том, что аугментация антипсихотической терапии кобаламином в Российской популяции больных шизофренией может быть не менее актуальной, чем аугментация фолатами, а для усиления клинического эффекта фолатов, оптимально всем пациентам, нуждающимся в терапии фолатами,

назначать комбинированную терапию - с кобаламином в профилактических дозах.

Заключение

Таким образом, в результате исследования показано, что в Нижегородском регионе России среди больных шизофренией достоверно чаще, чем среди здоровых доноров крови, встречается носительство гомозиготного генотипа GG генетического полиморфизма MTRR 66 A>G, а также чаще, но не достоверно – минорного аллеля полиморфизма MTR 2756 A>G (независимо от пола).

У носителей минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756 A>G достоверно более, чем у пациентов с диким генотипом MTR 2756 AA выражены галлюцинаторное поведение (PANSS P3: Z=-2,45, p=0,014), пассивно-апатическое социальное избегание (N4: Z=-2,32, p=0,021) и активное социальное избегание (G16: Z=-2,59, p=0,0096, U-тест Манна-Уитни). У носителей минорного аллеля G полиморфизма MTRR 66 A>G достоверно более, чем у пациентов с диким генотипом MTRR 66 AA, выражены напряжение (G4: Z=2,20, p=0,028) и волевые нарушения (G13: Z=2,42, p=0,015, U-тест Манна-Уитни). Практически все негативные симптомы шизофрении, измеренные с помощью PANSS вслепую к результатам генетического тестирования, более выражены у носителей минорных аллелей обоих изученных полиморфизмов, но не достоверно при имеющемся числе наблюдений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что генетические полиморфизмы B₁₂-зависимых ферментов фолатного цикла могут играть роль фактора риска заболевания, его тяжести и неблагоприятного прогноза.

Носительство минорного аллеля G полиморфизма MTRR 66A>G может обуславливать развитие побочных эффектов при применении фолатов в виде монотерапии. Доля пациентов с носительством нормальных («диких») генотипов полиморфизмов B₁₂-зависимых ферментов низка (15,2% во всей выборке и 13,2% среди носителей дефектного аллеля Т MTHFR677C>Т), что ставит вопрос о необходимости дополнения схем аугментации фолатами терапии шизофрении кобаламином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзуманян Е.С., Степанова М.С. Механизмы токсического действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки // Нейрохимия. 2010. Т. 27. № 3. С. 251–256.
2. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Благодарова А.С., Касимова Л.Н. Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов MTHFR677C>T // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 5–11.
3. Жилиева Т.В., Ларионова В.И., Мазо Г.Э. Птерины как потенциальные средства преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2018. № 1. С. 2–10.
4. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Касимова Л.Н., Благодарова А.С. Динамика когнитивных функций на фоне аугментации терапии фолатами у пациентов с шизофренией, носителей полиморфизма гена MTHFR677C>T: Пилотное исследование // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7. № 4. С. 147–153.
5. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф. и соавт. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края // Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 1. С. 29–34.
6. Andrew T., Gill R., Gillham-Naseny I., Ahmadi K.R. Unravelling the basis of variability in cobalamin levels in the general population // Br. J. Nutr. 2013. Vol. 110. N 09. P. 1672–1679.
7. Boldyrev A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity // Biochemistry (Moscow). 2009. Vol. 74. N 6. P. 589–598.
8. Brown H.E., Roffman J.L. Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia // CNS Drugs. 2014. Vol. 28. N 7. P. 611–622.
9. Goff D. C., Bottiglieri T., Arning E. et al. Folate, Homocysteine, and Negative Symptoms in Schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol.

161. N 9. P. 1705–1708.
10. Imamura K., Takeshima T., Nakaso K., Nakashima K. Homocysteine is toxic for dopaminergic neurons in primary mesencephalic culture // *Neuroreport*. 2007. Vol. 18. N 13. P. 1319–1322.
11. Kempisty B., Sikora J., Lianeri M. et al. MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* 2007. Vol. 17. N 3. P. 177–181.
12. Lajin B., Alhaj Sakur A., Michati R., Alachkar A. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort // *Asian J. Psychiatry*. 2012. Vol. 5. N 2. P. 144–149.
13. Levine J., Sela B.A., Osher Y., Belmaker R.H. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 29. N 7. P. 1181–1191.
14. Linnebank M., Lutz H., Jarre E. et al. Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells // *Neurobiol. Dis.* 2006. Vol. 23. N 3. P. 725–730.
15. Lipton S.A., Kim W.K., Choi Y.B. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 5923–5928.
16. Mudd S.H., Freeman J.M. N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and schizophrenia: a working hypothesis // *J. Psychiatr. Res.* 1974. N 11. P. 259–262.
17. Nishi A., Numata S., Tajima A. et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40. N 5. P. 1154–1163.
18. Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z. et al. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 39. N 2. P. 330–338.
19. Roffman J.L., Lambert J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B 12 Supplementation in Schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. 2013. Vol. 70. N 5. P. 481.
20. Roffman J.L., Petrucci L.J., Tanner A.S. et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial // *Mol. Psychiatry*. - 2017. - Vol. 23. - №2. - P. 316–322.
21. Shi Q., Savage J.E., Hufeisen S.J. et al. l-Homocysteine Sulfinate Acid and Other Acidic Homocysteine Derivatives Are Potent and Selective Metabotropic Glutamate Receptor Agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 305. P. 131–142.
22. Wang D., Zhai J.-X., Liu D.-W. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis // *Psychiatr. Res.* 2016. Vol. 235. P. 83–89.
23. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis // *Asian J. Psychiatry*. 2016. Vol. 20. P. 41–51.
24. Zhang Y., Hodgson N.W., Trivedi M.S. et al. Decreased brain levels of vitamin B₁₂ in aging, autism and schizophrenia // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. N 1. P. e0146797.
25. Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blagonravova A.S. et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism 677C>T with schizophrenia in hospitalized patients in population of European Russia // *Asian J. Psychiatry*. 2018. Vol. 32. P. 29–33.

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В₁₂-ЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ЕЕ СИМПТОМАМИ В НИЖЕГОРОДСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Т.В. Жилиева, О.Г. Македонская, М.Э. Чумаков, А.С. Благодарова, Г.Э. Мазо

Согласно ряду исследований при шизофрении чаще, чем в общей популяции выявляются нарушения обмена фолатов. Последние могут повышать риск развития заболевания, либо ассоциированы с развитием отдельных кластеров симптомов (в частности негативных). На метаболизм фолатов и возможность коррекции симптомов заболевания витаминами могут влиять однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах кобаламинзависимых ферментов – метионинсинтазы (MTR 2756A>G) и метионинсинтазыредуктазы (MTRR 66A>G), что к настоящему времени изучено недостаточно. Целью данного исследования было оценить ассоциацию MTR 2756A>G и MTRR 66A>G с шизофренией и тяжестью ее симптомов в популяции Нижегородского региона России. Методом ПЦР были обследованы пациенты с шизофренией и сопоста-

вимые им по возрасту и полу здоровые доноры крови, часть пациентов обследованы с помощью стандартизированных психометрических шкал. Среди пациентов с шизофренией достоверно чаще, чем среди здоровых доноров выявлялось носительство генотипа MTRR 66GG. У носителей минорных G-аллелей MTR 2756A>G и MTRR 66A>G отдельные симптомы шизофрении достоверно более выражены, чем у пациентов с дикими генотипами. Полученные результаты говорят об актуальности дальнейших исследований роли SNP кобаламинзависимых ферментов и дефицита витамина В₁₂ в развитии шизофрении и ее симптомов.

Ключевые слова: шизофрения, кобаламин, фолаты, метионинсинтаза, метионинсинтазыредуктаза.

ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS OF B12-DEPENDENT FOLATE RECYCLING ENZYMES AND SCHIZOPHRENIA AND ITS SYMPTOMS IN THE NIZHNY NOVGOROD DISTRICT OF RUSSIA

T.V. Zhilyaeva, O.G. Makedonskaya, M.E. Chumakov, A.S. Blagonravova, G.E. Mazo

According to research, folic acid metabolism abnormalities are more common in schizophrenia patients than in general population. These abnormalities may increase the risk of disease or may be associated with development of specific symptom clusters, including negative ones. Folate metabolism and improvement of symptoms via vitamin intake could be influenced by single-nucleotide polymorphisms (SNP) in cobalamin-dependent enzymes genes – specifically, methionine synthase (MTR 2756A>G) and methionine synthase reductase (MTRR 6A>G) genes though it has not been properly investigated. The aim of this investigation was to study the association between the MTR 2756A>G and MTRR 66A>G and schizophrenia and severity of its symptoms in the population of the Nizhny Novgorod District of Russia. Schizophrenic patients and

age- and gender matched healthy blood donors were investigated by means of Polymerase Chain Reaction (PCR) method, and a number of patients were investigated with standardised psychometric scales. In schizophrenic patients, the MTRR 66GG genotype was significantly more common than in healthy donors. In carriers on minor G-alleles MTR 2756A>G and MTRR 66A>G, individual symptoms of schizophrenia were significantly more prevalent than in patients with wild genotypes. Results emphasize the importance of further research on the role of SNP cobalamin-dependent enzymes and lack of vitamin B12 in development of schizophrenia and its symptoms.

Key words: schizophrenia, cobalamin, folates, methionine synthase, methionine synthase reductase

Жилиева Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ), Нижний Новгород; e-mail: bizet@inbox.ru

Македонская Ольга Геннадьевна – кандидат медицинских наук, главный врач Мордовской республиканской станции переливания крови, главный внештатный трансфузиолог Минздрава Республики Мордовия, Саранск.

Чумаков Михаил Эдуардович – кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог Мордовской республиканской станции переливания крови, главный внештатный эпидемиолог Минздрава Республики Мордовия, Саранск.

Благодарова Анна Сергеевна – доктор медицинских наук, директор НИИ профилактической медицины ПИМУ, Нижний Новгород; e-mail: a.blagonravova@mail.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, ученый секретарь Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И УРОВНЯ ДИСТРЕССА У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ С КОМОРБИДНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

М.Г. Погодина¹, В.Г. Косенко¹, М.И. Агеев¹, Н.А. Косенко¹, Л.М. Шулькин¹,
Т.А. Доде-Ходе², Ю.В. Гридина², Е.Ф. Чебагина¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1» министерства здравоохранения Краснодарского края

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – синдромологически сложное психическое заболевание, находящееся под влиянием средовых и биологических факторов. События, которые могут вызвать ПТСР, включают массовые сцены убийства, войны, геноциды, природные и техногенные катастрофы. Также причиной может послужить потеря близких людей, террористические акты, сексуальное насилие, болезни, травмы, операции, похищение людей и т.д. [4, 10, 14, 15].

Распространенность расстройств варьирует в зависимости от частоты катастроф и травматических ситуаций для конкретной территориальной единицы. Синдром развивается у 50–80% людей, перенесших тяжелый стресс. Выраженность клинической симптоматики находится в прямой зависимости от интенсивности стресса. Случаи ПТСР в мирное время составляют в популяции 0,5% для мужчин и 1,2% для женщин [13].

В последнее время возрос интерес к исследованиям, связанным с выявлением факторов риска развития ПТСР у людей из различных социальных слоев, различных возрастных категорий, уровня образования.

Люди, страдающие посттравматическими расстройствами, имеют высокую частоту развития сопутствующих психических расстройств. Наиболее распространенным среди них являются депрессия (66,7%), злоупотребление алкоголем и/или зависимость (33,3%), высокий риск суицидального поведения (25,6%), паническое расстройство (12,8%), дистимическое расстройство (10,3%), генерализованное тревожное расстройство (10,3%) [6, 8, 14, 15].

В развитии постстрессовых расстройств имеются гендерные различия. По материалам различных исследований, у женщин выявляются высокая чувствительность к средовым воздействиям, проявляющаяся склонностью к аффективным нарушениям и развитию конверсионной симптоматики [8]. У мужчин преобладает стеничный тип реагирования с враждебной окраской и склонностью к паранойальным реакциям. Частота выявления невротических реакций у мужчин находится в обратной корреляции со степенью тяжести выявляемой симптоматики, что связано с высокой степенью отрицания проблем и трудностями своевременного принятия психологической и психотерапевтической помощи [5, 9].

Отдельный интерес представляют особенности развития невротических реакций у лиц, утративших объект экстраординарной значимости. Согласно литературным данным, такая ситуация воспринимается как «непоправимое» уничтожение собственной личности: ощущение полной утраты «Я», персистирующее отчаяние.

Доминирующими вариантами постстрессовых расстройств у лиц, переживших потерю объекта экстраординарной значимости, являются тревожные и соматоформные расстройства.

В клинической структуре посттравматических расстройств часто выявляется аффинитет к гипотимии, тревоге, Obsessia, кататимным и сверхценным образованиям [1, 8].

Цель исследования – изучить этиологическую, социальную структуру, а также биологические и психологические характеристики лиц с ПТСР, осложненным коморбидными психическими расстрой-

ствами, находящихся на стационарном лечении в отделении пограничных состояний.

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужили 222 пациента в возрасте от 16 до 78 лет. Обследуемые были представлены лицами, утратившими близких людей, пережившими стихийное бедствие, угрозу убийства, подвергнутым изнасилованию, а также комбатантами.

В исследование включались пациенты, у которых развились психические реакции невротического (депрессивные, соматоформные, тревожно-фобические, астенические) уровня, начало которых совпало по времени с психотравмой.

Критерии исключения: реакции психотического уровня и выраженные когнитивные нарушения, ввиду невозможности получения достоверных ответов при тестировании.

В данном исследовании были использованы методы: клинический и психометрический (с применением Многофакторного личностного опросника самоотчета – SCL-90-R).

SCL-90-R – инструмент определения актуального, присутствующего на данный момент, психологического симптоматического статуса [2], предназначенный для оценки паттернов психологических признаков у психиатрических пациентов и здоровых лиц. SCL-90-R включает следующие субшкалы: соматизация, обсессивность-компульсивность, межличностная сензитивность, депрессия, тревожность, враждебность, фобическая тревожность, паранойяльные тенденции, психотизм и дополнительные вопросы. На основе подсчетов определяются: общий индекс тяжести симптомов (GST), индекс симптоматического дистресса (PTSD), общее число утвердительных ответов (PST). Результаты по SCL-90-R могут быть интерпретированы на трех уровнях: общая выраженность психопатологической симптоматики, выраженность отдельных шкал, выраженность отдельных симптомов. Индекс GSI является наиболее информативным показателем, отражающим уровень психического дистресса индивида. Индекс PSDI представляет собой измерение интенсивности дистресса и, кроме того, может служить для оценки «стиля» выражения дистресса испытуемого: проявляет ли испытуемый тенденцию к преувеличению или к укрыванию своих симптомов. Индекс PST отражает широту диапазона симптоматики индивида. Информация, полученная из этих трех источников, должна быть тщательно интегрирована для того,

чтобы получить наиболее значимую и валидную картину дистресса.

Полученные по шкале результаты сопоставлялись с показателями нормы и значениями у больных неврозами до лечения [12].

Результаты исследования и их обсуждение

В состав выборки вошли 14% мужчин и 86% женщин, что обусловлено большей склонностью последних к развитию аффективных, соматоформных и конверсионных расстройств и более высокому уровню обращаемости в общесоматическую и психиатрическую медицинскую службы. У мужчин в условиях острого и хронического стресса отмечается более частое развитие симптомов аддиктивного поведения. По этой причине первичной инстанцией при обращении их за медицинской помощью чаще являются соматические и наркологические стационары.

Возрастная структура представленной выборки следующая: 68,2% пациентов среднего возраста, 22,7% молодого возраста, 9% инволюционного возраста, 4,5% старческого. Очевидно, что среди исследуемого контингента чаще всего наблюдалось развитие ПТСР у лиц среднего возраста (как у мужчин, так и у женщин – табл. 1), что, вероятно, обусловлено меньшей адаптивностью совладающих механизмов в этом возрасте, что совпадает с имеющимися литературными данными [7].

Структура указанной выборки по этиологическому фактору отображена на рис. 1.

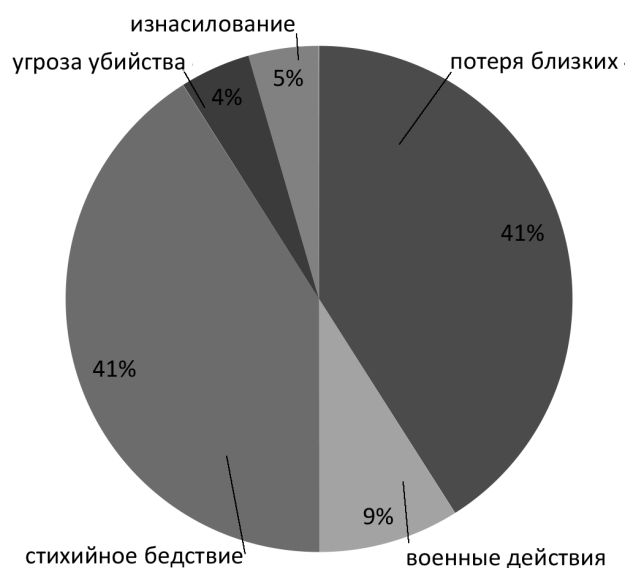


Рис. 1. Факторы, способствующие развитию ПТСР

Таблица 1

Демографические характеристики больных

Женщины				Мужчины			
Молодой (18–44)	Средний (44–60)	инволюционный (60–75)	Старческий (75–90)	Молодой (18–44)	Средний (44–60)	инволюционный (60–75)	Старческий (75–90)
16%	68,5%	10,5%	5%	33%	67%	0	0

В исследуемой выборке причиной развития ПТСР чаще являлось: потеря объекта экстраординарной значимости (41%) и стихийное бедствие (41%). Согласно литературным данным [16], в мирное время чаще встречаются случаи ПТСР, возникшие в результате похищений и изнасилований.

В изученной выборке формированию ПТСР диагностированные психические расстройства предшествовали в 60%, соматические – в 65% случаев (табл. 2).

Таблица 2

Отягощенность психосоматической патологией до формирования ПТСР

	Частота формирования до ПТСР	Частота формирования после ПТСР
Психические расстройства	60%	40%
Соматические расстройства	65%	35%

Полученные данные указывает на то, что ПТСР, осложняющая ранее существовавшую психосоматическую патологию, в большинстве наблюдаемых случаев является фактором взаимного утяжеления состояния [3].

Несмотря на то, что около 70% выборки составили пациенты трудоспособного возраста, в 64% наблюдений они были не трудоустроены. Полученные данные демонстрируют, что недостаточный уровень занятости является дополнительным дезадаптирующим фактором снижения стрессоустойчивости, в свою очередь и наличие ПТСР способствует социальной декомпенсации в сфере трудовых отношений.

Из табл. 3 следует, что большинство обследованных пациентов имели отсроченную форму ПТСР, что связано скорее с невыявляемостью заболевания на ранних стадиях из-за «размытости» и малой выраженности клинической картины, а также несвоевременным обращением к психиатру за помощью.

Таблица 3

Варианты течения ПТСР

Острое	Хроническое	Отсроченное
9%	9%	82%

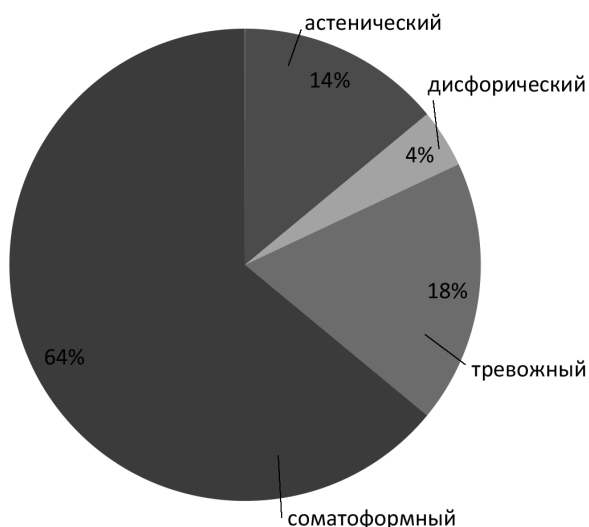


Рис. 2. Клинические варианты ПТСР

Клинические варианты течения ПТСР среди обследованных пациентов представлены в разных соотношениях, что наглядно видно на рис. 2

На рис. 2 видно, что соматоформный вариант ПТСР преобладает в клинической картине. Согласно литературным данным, частота встречаемости астенического типа 27%, дисфорического 21%, тревожного 32%, соматоформного 20% [15]. Данные нашего исследования указывают на преобладание развития соматоформной симптоматики в структуре ПТСР, что обуславливает тяжесть состояния, а значит и плохую курабельность при психотерапии и психофармакотерапии [2, 6].

Результаты исследования психологического статуса приведены ниже в табл. 4.

Таблица 4

Выраженность симптоматики у обследованных больных

	Норма	Неврозы до лечения	Средние значения в исследуемой выборке
Соматизация	0,44	1,28±0,08	1,92±0,10
Обсессивность-компульсивность	0,75	1,45±0,08	1,56±0,09
Межличностная тревожность	0,66	1,40±0,10	1,41±0,10
Депрессивность	0,62	1,56±0,08	1,56±0,11
Тревожность	0,47	1,66±0,10	1,6±0,10
Фобии	0,60	1,03±0,07	1,1±0,12
Агрессивность	0,18	1,13±0,10	1,11±0,09
Паранойяльность	0,54	0,86±0,08	1±0,10
Психотизм	0,30	0,82±0,07	0,7±0,11
Дополнительные пункты	0,49	1,29±0,08	1,3±0,10

Полученные данные иллюстрируют результаты, выявленные с помощью опросника SCL-90-R. Уровень депрессивности, агрессивности, психотизма и тревожности не превышал «невротическую форму». По шкале обсессивность-компульсивность соответственно показатели превышали 7%. Минимальное превышение исследуемых показателей было выявлено по шкале межличностной тревожности – 1%. По шкале фобии и паранойяльности превышение составило соответственно 7 и 16%. Наиболее значительное и значимое превышение показателей отмечалось по шкале соматизация – 50%.

Заключение

Полученные нами результаты показывают, что основной контингент больных ПТСР, осложненных коморбидными расстройствами, составляют женщины трудоспособного возраста. Факторами, способствующими возникновению ПТСР, является наличие психических и соматических расстройств. Большая часть больных были не трудоустроены, несмотря на трудоспособный возраст.

Особенности клинической структуры болезненных расстройств заключаются в том, что в обследуемом контингенте преобладала отсроченная форма течения ПТСР и соматоформный вариант его тече-

ния. Актуальный психологический статус также показал наивысшие значения по шкале соматизация.

Проведенное исследование является пилотным. Однако из полученных результатов следует, что профилактикой ПТСР является своевременная терапев-

тическая помощь в когорте пациентов с психическими и соматическими расстройствами. Дальнейшие исследования позволят выявить, в каких направлениях социальной, биологической, психологической помощи нуждается конкретная группа пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрищенко А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство при ситуациях утраты объекта экстраординарной значимости // Психиатрия и психотерапия. 2000. № 4. С. 104–109.
2. Волошин П.В. Посттравматические стрессовые расстройства: проблемы лечения и профилактики // Международный медицинский журнал. 2004. № 1. С. 33–37.
3. Коган Б.М., Дроздов А.З., Дмитриева Т.Б. Механизмы развития соматических и психопатологических стрессовых расстройств (половые и гендерные аспекты) // Системная психология и социология. 2010. С. 106–118.
4. Косенко В.Г., Солоненко А.В., Косенко Н.А. Клинико-социальный анализ психической патологии и социального поведения в сельской и городской местности (по данным стационарного обследования) // Журнал психического здоровья. 2012. № 7. С. 23–26.
5. Косенко В.Г., Погодина М.Г., Смоленко Л.Ф., Жарикова А.А. Оказание психолого-психотерапевтической и организационно-методической помощи в очагах чрезвычайных ситуаций (Методическое пособие). Краснодар, 2005. 38 с.
6. Косенко В.Г., Косенко Н.А., Шулькин Л.М. Частнопрактикующая психиатрия и наркология и её участие в профессиональной подготовке и переподготовке врачей профильных специальностей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2004. № 4. С. 147–151.
7. Ломакина Г.В. Особенности мотивационной сферы и личностной тревожности у пожилых пациентов с невротическими расстройствами // Международный исследовательский журнал. 2016. № 10. С. 74–77.
8. Погодина М.Г., Цыганков Б.Д., Джангильдин Ю.Т. Значение показателей тревоги, алекситимии и соматизации в оценке эффективности метода проспективной образно-гипнотической терапии при невротических и психосоматических расстройствах // Психическое здоровье. 2008. № 8. С. 44–48.
9. Семенова Н.Б., Соколов М.П. Психические нарушения у лиц, пострадавших от стихийного бедствия // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2005. С. 35–39.
10. Сукиасян С.Г. О некоторых аспектах динамики посттравматических стрессовых расстройств у участников боевых действий // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 1. С. 12–18.
11. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001. С. 146–181.
12. Франкова И.А. Современные тенденции в диагностике и лечении посттравматического стрессового расстройства // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. Т. 18, № 1. С. 52–60.
13. Близинок А.И. Посттравматическое стрессовое расстройство у комбатантов, клиника, диагностика, коррекция // Военно-медицинский журнал. 2005. № 1. С. 31–34. Минск
14. Хилькевич С.О. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство // IV интернет-конференция с международным участием «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины». Республика Беларусь, Гомель, 2016.
15. Pogodina M.G. Features psychological characteristics and mental disorders in the Krasnodar region Krymsk affected by foods 2012 // J. Sci. Art. «Health and education millennium». 2014. Vol. 16. N 2. P. 71–75.
16. Posttraumatic Stress Disorder / Ricardo Jorge // Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2015. Vol. 21, N 3. P. 789–805.

ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И УРОВНЯ ДИСТРЕССА У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ С КОМОРБИДНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

М.Г. Погодина, В.Г. Косенко, М.И. Агеев, Н.А. Косенко, Л.М. Шулькин,
Т.А. Доде-Ходе, Ю.В. Гридина, Е.Ф. Чебагина

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – часто встречающийся вид психической патологии, возникающий после переживания стрессового события. Целью статьи стало выявление биологических, психологических, социальных факторов риска возникновения указанной патологии. В исследование было включено 222 пациента обоего пола в возрасте от 16 до 78 лет. Больные были обследованы клинически и с приме-

нением Многофакторного личностного опросника самоотчета SCL-90-R. Факторами, способствующими возникновению ПТСР, являлись женский возраст и психосоматические расстройства. Наблюдались преимущественно отсроченная форма и соматоформный вариант течения болезни.

Ключевые слова: дистресс, ПТСР, SCL-90, коморбидные, комбатанты, соматизация.

PERSONALITY CHARACTERISTICS AND DISTRESS LEVELS IN PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND COMORBID MENTAL DISORDERS

M.G. Pogodina, V.G. Kosenko, M.I. Ageev, N.A. Kosenko, L.M. Shulkin,
T.A. Dode-Khode, Yu.V. Gridina, E.F. Chebaghina

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common mental disorder that develops as a result of experiencing a stressful event. The goal of this article is identification of biological, psychological and social risk factors for this disorder. Material: 222 patients (male and female), aged 16 to 78 years. All patients have been examined using clinical and psychometric

methods, specifically, the Symptom Checklist-90-revised (SCL-90-R). The factors contributing to PTSD development happen to be sex (female) and psychosomatic disorders. The authors observed predominantly delayed form and somatoform course of the disorder.

Key words: distress, PTSD, SCL-90, comorbidity, combatants, somatisation.

Погодина Марина Григорьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии ФПК и ГШС «КубГМУ» Минздрава России
Косенко Виктор Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии ФПК и ГТПС, «КубГМУ» Минздрава России
Агеев Михаил Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России

Косенко Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России

Шулькин Леонид Маркович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; e-mail: shulkin_m@mail.ru

Доде-Ходе Тамирлан Абдулрагимович – врач-психиатр ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Гридина Юлия Викторовна – врач-психиатр «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Чебагина Елена Федоровна – врач-психиатр отделения неврозов, «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края

ПСИХОСЕКСУАЛЬНАЯ СФЕРА КАК ФАКТОР ВНУТРИ- И МЕЖЛИЧНОСТНОЙ КОНФЛИКТНОСТИ ЖЕНЩИН С НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Б.Е. Алексеев, А.В. Каданцева, О.Ю. Щелкова

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»*

В отечественной неврологии анализ психологических механизмов развития невроза опирается на патогенетическую концепцию неврозов и психотерапии, согласно которой, невроз является следствием нарушения особо значимых отношений личности, приводящего к образованию внутриличностного (невротического) конфликта, который в данных условиях не может быть разрешен конструктивным путем [12]. Противоречивость отдельных звеньев в системе отношений индуцирует в той или иной степени возникновение противоречивости и в других звеньях. Особое значение в этом процессе приобретает противоречивое или неадекватное отношение к себе, которое выступает в качестве наиболее патогенного, определяющего множество субъективно неразрешимых противоречий и является основой глобального изменения всей системы отношений [8, 12].

Одно из центральных мест как в отношении к себе, так и в целостной системе отношений личности занимает психосексуальная сфера. В ранее проведенном исследовании было показано, что у женщин с невротическими расстройствами в сопоставлении с женщинами без психических расстройств имеются внутривидовые особенности половой идентичности, которые отражают ее низкую дифференцированность, а также несогласованность половой идентичности с полоролевым поведением [3, 4]. Настоящее исследование исходит из гипотезы о том, что подобный психосексуальный диатез может стать предпосылкой как внутриличностного конфликта между сильной потребностью быть полноценной женщиной и наличием эмоционально-сексуальной неудовлетворенности, так и широкой гаммы конфликтных отношений в различных сферах.

Цель исследования состояла в изучении потенциально патогенетически значимых для развития невротических расстройств внутриличностных и межличностных конфликтов в зависимости от особенностей

психосексуальной сферы (от степени выраженности маскулинной акцентуации полоролевого поведения и от структуры половой идентичности) у женщин с невротическими расстройствами в сопоставлении с психически здоровыми женщинами.

Материал

Обследовано 94 пациентки стационара Городской психоневрологической больницы №7 им. акад. И.П.Павлова (Санкт-Петербург). Диагноз больных соответствовал разделу F4 «Невротические и связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (МКБ-10, 1994). Сравнительный анализ психосексуальных характеристик в группах пациенток с различным диагнозом не выявил достоверных отличий, что позволило объединить их в одну когорту. В качестве контрольной группы исследовано 50 женщин без психических расстройств. Материал исследования подробно охарактеризован в прошлой публикации [4].

Методы исследования

Для реализации цели исследования был использован комплекс психодиагностических методов, который включал как стандартизованные измерительные методы тестовой диагностики, так и мало формализованные методы, построенные на качественной оценке ответов испытуемых: структурированное интервью для определения зон наибольшей неудовлетворенности в системе значимых отношений личности, адаптированная в НИПНИ им. В.М.Бехтерева «Методика для исследования интрапсихических конфликтов» [11, 14], проективная техника «Незаконченные предложения» для изучения межличностной конфликтности [6, 13].

Для определения половой идентичности и структуры полового влечения служил семантический дифференциал [17]. Применялся специально разработанный набор шкал [9] модифицированный

Б.Е.Алексеевым [1]. «Методика диагностики акцентуаций полоролевого поведения» [1, 2] применялась для оценки полоролевого поведения.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа показателей «Методики для исследования интрапсихических конфликтов» женщин с невротическими расстройствами и женщин контрольной группы представлены в табл. 1.

Статистически значимые различия между группами получены по широкому спектру внутриличностных конфликтов. В группе женщин с невротическими расстройствами по сравнению со здоровыми женщинами преобладали следующие виды конфликтов: между потребностью в достижениях и страхом неудач, между потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способностей к усилию и настойчивости, между стремлением к достижениям во всех областях и невозможностью совместить требования различных ролей, конфликт между уровнем доверенных задач и собственными возможностями, конфликт между уровнем притязаний и возможностями, между выраженной потребностью проявить себя и отсутствием позитивных усилий, между сильной потребностью быть полноценной женщиной и наличием эмоционально-сексуальной неудовлетворенности. В группе здоровых женщин по сравнению с больными неврозами преобладал конфликт между уровнем притязаний и уровнем реальных достижений.

Таким образом, у женщин с невротическими расстройствами по сравнению со здоровыми женщи-

нами уровень внутриличностной конфликтности значительно выше, а содержание конфликтов значительно разнообразнее.

На следующем этапе исследования в каждой из групп был проведен сравнительный анализ структуры внутриличностных конфликтов женщин с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у женщин, страдающих невротическими расстройствами с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения, на уровне тенденции к статистической значимости, выявлены более высокие показатели конфликтности между нормами и сексуальными потребностями, а также между стремлением к достижениям во всех областях и невозможностью совместить требования различных ролей, по сравнению с пациентками без маскулинной акцентуации. У пациенток без маскулинной акцентуации выше уровень конфликтности между нормами и агрессивными тенденциями по сравнению с пациентками с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения.

У женщин контрольной группы с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения выше показатель конфликтности между потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости, между уровнем притязаний и уровнем реальных достижений, а также между нормами и сексуальными потребностями.

Таким образом, результаты исследования показывают, что в целом у обследованных женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения

Таблица 1

Показатели внутриличностной конфликтности женщин с невротическими расстройствами и женщин контрольной группы

№	Внутриличностные конфликты между:	Женщины с невротическими расстройствами	Женщины контрольной группы	Достоверность различий
		M±m, N=94	M±m, N=50	
1	потребностями к независимости и получении помощи, опеки	3,93±0,11	3,64±0,17	—
2	потребностями к доминированию и подчинению	3,36±0,10	3,26±0,14	
3	потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости	2,93±0,13	2,30±0,13	p<0,01
4	потребностью в достижениях и страхом неудач	3,23±0,12	2,68±0,17	p<0,01
5	уровнем притязаний и уровнем реальных достижений	3,23±0,12	3,70±0,18	p<0,05
6	стремлением к удовлетворению собственных потребностей и требованиями окружающей среды	3,47±0,13	3,34±0,14	
7	нормами и сексуальными потребностями	2,21±0,11	2,10±0,17	
8	поступками и нормами	2,68±0,12	2,66±0,16	
9	нормами и агрессивными тенденциями	3,53±0,12	3,44±0,16	
10	стремлением к достижениям во всех областях и невозможностью совместить требования различных ролей	2,40±0,12	1,78±0,12	p<0,001
11	уровнем доверенных задач и собственными возможностями	3,00±0,14	1,98±0,14	p<0,001
12	уровнем притязаний и возможностями	3,61±0,12	2,52±0,15	p<0,001
13	выраженной потребностью проявить себя и отсутствием позитивных усилий	3,02±0,13	2,60±0,15	p<0,05
14	выраженной потребностью быть полноценной женщиной и наличием эмоционально-сексуальной неудовлетворенности	2,71±0,13	2,06±0,17	p<0,01

Внутриличностные конфликты женщин с невротическими расстройствами и женщин контрольной группы с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения

Внутриличностные конфликты между:	Женщины без маскулинной акцентуации	Женщины с маскулинной акцентуацией	Достовер- ность различий
	M±m	M±m	
Клиническая группа			
	N=19	N=75	
нормами и сексуальными потребностями	1,84±0,21	2,31±0,13	0,05<p<0,1
нормами и агрессивными тенденциями	4,00±0,29	3,41±0,14	0,05<p<0,1
стремлением к достижениям во всех областях и невозможностью совместить требования различных ролей	2,00±0,13	2,50±0,14	0,05<p<0,1
Контрольная группа			
	N= 19	N= 31	
потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости	1,95±0,21	2,52±0,15	p<0,05
уровнем притязаний и уровнем реальных достижений	3,16±0,29	4,03±0,21	p<0,05
нормами и сексуальными потребностями	1,47±0,19	2,48±0,23	p<0,01

выше уровень внутриличностной конфликтности по сравнению с неакцентуированными женщинами. Эта тенденция наблюдается как в клинической группе женщин, так и, особенно, в контрольной группе.

В дальнейшем было проведено сравнительное исследование выраженности внутриличностных конфликтов у женщин клинической и контрольной групп с различной структурой половой идентичности.

В результате сравнения показателей внутриличностной конфликтности у М-изомерных и Ф-изомерных женщин с невротическими расстройствами статистически достоверных различий выявлено не было. Возможно, это связано с тем, что половая идентичность женщин с невротическими расстройствами отличается низкой дифференцированностью маскулинного и фемининного радикалов. В контрольной группе выявлены различия на уровне тенденции к статистической значимости ($0,05 < p < 0,1$): показатель конфликтности между нормами и сексуальными потребностями у М-изомерных женщин выше, чем у Ф-изомерных женщин ($M=2,43 \pm 0,27$ и $M=1,81 \pm 0,21$, соответственно), в то время как показатель конфликтности между нормами и агрессивными тенденциями у М-изомерных женщин ниже, чем у Ф-изомерных женщин ($M=3,13 \pm 0,27$ и $3,70 \pm 0,18$, соответственно).

При анализе полученных результатов следует учесть, что здоровым женщинам свойственна согласованность полоролевого поведения и половой идентичности [4]. Это позволяет предположить, что различия показателей внутриличностной конфликтности у М-изомерных и Ф-изомерных женщин контрольной группы получены за счет различий в акцентуации полоролевого поведения. В отличие от этого, у женщин с невротическими расстройствами не было выявлено взаимосвязи между полоролевым поведением и половой идентичностью. По-видимому, в связи с этим в настоящем исследовании при сравнении выраженности внутриличностной конфликт-

ности у больных невротическими расстройствами женщин с различной структурой половой идентичности не было выявлено статистически значимых различий. Из этого можно заключить, что у обследованных женщин структура внутриличностной конфликтности отличается в зависимости от уровня маскулинной акцентуации полоролевого поведения, а различия в связи со структурой половой идентичности, предположительно, являются вторичными.

Анализ содержательной стороны различий внутриличностной конфликтности больных невротическими расстройствами и психически здоровых женщин с различными характеристиками психосексуальной сферы показывает, что у женщин клинической группы и у женщин контрольной группы высокий уровень маскулинности в структуре психосексуальных характеристик соответствует высокому уровню конфликта между нормами и сексуальными потребностями. Это позволяет предположить, что у женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения могут возникать трудности в процессе полоролевой коммуникации в связи с тем, что эти женщины в своем полоролевом поведении реализуют мужские программы и роли и тем самым продуцируют проблемы, связанные с несоответствием требованиям и ожиданиям со стороны партнера.

У женщин с невротическими расстройствами и у женщин контрольной группы низкий уровень маскулинности соответствует высокому уровню внутриличностной конфликтности между нормами и агрессивными тенденциями. Это так же, как в случае с сексуальными потребностями, может быть связано с несоответствием поведения и ролевых ожиданий со стороны социального окружения, поскольку женская половая роль не предполагает открытой реализации агрессивных импульсов, например, карьерных амбиций или открытой агрессии в процессе общения. В.Е.Каган [10] отмечает, что мужчины и женщины

не отличаются по уровню агрессивности, но различаются сценариями реализации агрессии: мальчикам свойственно открытое выражение агрессии, девочкам – более скрытое, с помощью коммуникации, интриг и т.п. Таким образом, реализуя в своем поведении маскулинные роли, женщина входит в конфликт с социальными нормами, вызывая тем самым внутреннее напряжение и конфликтные переживания. Это подтверждают данные, полученные ранее другими исследователями [15].

У женщин с невротическими расстройствами и у женщин контрольной группы высокий уровень маскулинности в структуре психосексуальных характеристик соответствует высокому уровню конфликта между уровнем достижений и уровнем возможностей. Вероятно, это связано с тем, что для женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения характерен более высокий уровень амбиций и требований к себе, что может привести к несоответствию притязаний и возможностей.

Следующий этап исследования был посвящен определению зон наибольшей конфликтности и неудовлетворенности в системе межличностных отношений женщин клинической и контрольной

групп, а также их связи с характеристиками психосексуальной сферы.

Результаты сопоставления выраженности конфликтности в основных сферах отношений личности в клинической и контрольной группах, полученные с помощью методики «Незаконченные предложения», представлены в табл. 3.

Результаты исследования показывают существенные различия в структуре и уровне выраженности конфликтности в системе значимых отношений женщин двух групп: у женщин с невротическими расстройствами по сравнению с психически здоровыми женщинами выше уровень конфликтности в отношении к матери, отцу, семье, половой жизни, сотрудникам, начальству, подчиненным, выше уровень страха, конфликтности в отношении к себе, прошлому, будущему и жизненным целям; у женщин контрольной группы выше уровень конфликтности в отношении к мужчинам, больше выражено чувство вины.

Результаты сравнительного анализа конфликтности в системе значимых отношений личности женщин клинической и контрольной групп с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения представлены в табл. 4.

Таблица 3

Показатели конфликтности в системе значимых отношений женщин с невротическими расстройствами и здоровых женщин

Зоны конфликтности	Женщины с невротическими расстройствами	Женщины контрольной группы	Достоверность различий
	M±m, N=94	M±m, N=50	
Отношение к матери	3,20±0,23	2,92±0,31	
Отношение к отцу	5,74±0,18	4,10±0,30	p<0,001
Отношение к семье	3,34±0,21	2,58±0,32	p<0,05
Отношение к мужчинам	4,00±0,17	4,54±0,27	0,05<p<0,1
Отношение к половой жизни	3,50±0,21	2,78±0,28	p<0,05
Отношение к друзьям	2,61±0,13	3,08±0,18	p<0,05
Отношение к сотрудникам	1,20±0,11	1,12±0,20	
Отношение к начальству	3,24±0,18	2,58±0,32	0,05<p<0,1
Отношение к подчиненным	2,07±0,17	1,70±0,24	
Страхи	6,19±0,16	6,74±0,22	p<0,05
Чувство вины	5,82±0,15	5,90±0,23	
Отношение к себе	5,36±0,17	4,22±0,24	p<0,001
Отношение прошлому	3,19±0,16	2,76±0,26	
Отношение к будущему	3,06±0,17	2,36±0,29	p<0,05
Жизненные цели	5,12±0,16	3,04±0,25	p<0,001

Таблица 4

Показатели конфликтности женщин с невротическими расстройствами и женщин контрольной группы с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения

Зоны конфликтности	Женщины без маскулинной акцентуации	Женщины с маскулинной акцентуацией	Достоверность различий
	M±m	M±m	
Клиническая группа			
	N=19	N=75	
Отношение к матери	2,32±0,53	3,43±0,25	0,05<p<0,1
Жизненные цели	5,89±0,34	4,92±0,18	p<0,05
Отношение к себе	6,00±0,34	5,79±0,18	0,05<p<0,1
Контрольная группа			
	N=19	N=31	
Отношение к половой жизни	3,53±0,41	2,32±0,06	p<0,05
Отношение к друзьям	3,58±0,31	2,77±0,21	p<0,05
Отношение к прошлому	3,37±0,36	2,39±0,35	0,05<p<0,1

Как видно из табл. 4, у женщин с невротическими расстройствами с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения выше показатель конфликтности в отношении к матери и ниже показатели конфликтности в отношении к себе и жизненным целям по сравнению с пациентками без маскулинной акцентуации. У женщин контрольной группы с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения ниже уровень конфликтности в отношении к половой жизни, к друзьям и к прошлому по сравнению с женщинами без маскулинной акцентуации.

Несмотря на то, что у женщин с невротическими расстройствами уровень межличностной конфликтности в целом выше, чем у женщин контрольной группы, можно отметить общую тенденцию, характерную для обеих групп: у женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения ниже показатели межличностной конфликтности по сравнению с женщинами без маскулинной акцентуации. Это подтверждает мнение о том, что маскулинность является предиктором большей адаптивности по сравнению с фемининностью [5, 16]. Исключение в данном случае составляет сфера отношений к матери, в которой у пациенток с невротическими расстройствами без маскулинной акцентуации выявлен меньший уровень конфликтности и неудовлетворенности, чем в группе пациенток с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения. Вероятно, это связано с тем, что у маскулинных женщин снижен уровень половой идентификации с женским образом, в котором большую роль играет образ матери.

В дальнейшем было проведено сравнение уровней выраженности конфликтности в основных сферах отношений женщин клинической и контрольной групп с различной структурой половой идентичности.

Выявлено, что у М-изомерных женщин с невротическими расстройствами выше ($0,05 < p < 0,1$) показатель конфликтности в отношении к отцу по сравнению с Ф-изомерными пациентками ($M=6,13 \pm 0,31$; $M=5,48 \pm 0,22$ соответственно). Учитывая результаты исследования, представленные в табл. 4, показавшие, что большая выраженность маскулинного аспекта полоролевого поведения в группе пациенток соответствует более высокой конфликтности в отношении к матери, можно заключить, что выраженный маскулинный компонент в структуре психосексуальной сферы этих женщин соответствует более высокой конфликтности в отношении родительских фигур в целом.

В контрольной группе выявлен более высокий ($p < 0,05$) показатель конфликтности в отношении к половой жизни у Ф-изомерных женщин по сравнению с М-изомерными женщинами ($M=3,30 \pm 0,37$; $M=2,17 \pm 0,41$ соответственно). Таким образом, результаты сравнения психологической конфликтности в связи с особенностями полоролевого поведения женщин контрольной группы показали, что

выраженность маскулинного аспекта полоролевого поведения соответствует более низкому уровню конфликтности в отношении к половой жизни. Из этого можно сделать вывод о том, что более высокая выраженность маскулинного компонента в структуре психосексуальных характеристик психически здоровых женщин предрасполагает к более высокому уровню психологической адаптации к сексуальной жизни.

С помощью специально разработанного клинико-психологического интервью была оценена степень неудовлетворенности женщин в основных сферах жизни. Результаты сравнительного анализа в клинической и контрольной группе женщин с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения показали, что у женщин с невротическими расстройствами с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения выявлен более высокий ($0,05 < p < 0,1$) уровень неудовлетворенности в семейной сфере по сравнению с неакцентуированными пациентками ($M=2,91 \pm 0,18$; $M=2,25 \pm 0,29$ соответственно). У женщин контрольной группы с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения по сравнению с неакцентуированными женщинами уровень неудовлетворенности оказался ниже в сексуальной сфере ($M=2,10 \pm 0,22$; $M=2,84 \pm 0,32$ соответственно $0,05 < p < 0,1$), профессиональной сфере ($M=2,32 \pm 0,15$; $M=3,11 \pm 0,31$ соответственно $p < 0,05$) и сфере межличностного общения ($M=1,77 \pm 0,17$; $M=2,32 \pm 0,28$ соответственно $0,05 < p < 0,1$).

Этому соответствуют результаты сравнительного анализа показателей интервью в клинической и контрольной группах женщин с различной структурой половой идентичности. В группе больных с невротическими расстройствами не выявлено статистически значимых различий между показателями неудовлетворенности в основных сферах жизни у женщин с различной структурой половой идентичности (Ф-изомерных и М-изомерных). Возможно, это связано с тем, что половая идентичность женщин с невротическими расстройствами отличается недифференцированностью маскулинного и фемининного радикалов. В контрольной группе были получены результаты, свидетельствующие о том, у М-изомерных женщин по сравнению с Ф-изомерными ниже ($0,05 < p < 0,1$) неудовлетворенность в сексуальной сфере ($2,04 \pm 0,23$; $M=2,67 \pm 0,28$ соответственно).

В целом, изучение показателей психологической конфликтности в группах женщин с различными характеристиками психосексуальной сферы показало, что для женщин, больных неврозами, с выраженным маскулинным компонентом в психосексуальной сфере характерен более высокий уровень конфликтности и неудовлетворенности в системе значимых отношений личности по сравнению с теми женщинами, у которых более выражен фемининный компонент в структуре психосексуальных характеристик. У женщин контрольной группы с выражен-

ным маскулинным компонентом в психосексуальной сфере, напротив, выявлен более низкий уровень конфликтности и неудовлетворенности в системе значимых отношений личности по сравнению с теми женщинами, у которых более выражен фемининный компонент в структуре психосексуальных характеристик.

Для уточнения роли особенностей психосексуальной сферы в психогенезе невротических расстройств сравнительное исследование в клинической и контрольной группах женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения и без таковой было дополнено изучением взаимосвязи показателей половой идентичности и структуры психологической конфликтности.

В табл. 5 представлены результаты корреляционного анализа показателей половой идентичности и психологической конфликтности женщин клинической группы, различающихся особенностями

полоролевого поведения (женщины с маскулинной акцентуацией и без маскулинной акцентуации).

Как видно из табл. 5, у женщин с невротическими расстройствами с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения показатели психологической конфликтности взаимосвязаны с уровнем фемининного компонента половой идентичности в то время, как с показателями уровня маскулинного компонента половой идентичности не выявлено ни одной значимой корреляции. Это подтверждает результаты, полученные на предыдущих этапах исследования, которые говорят о том, что для больных неврозами женщин с выраженным маскулинным поведением большую роль играет степень выраженности фемининного компонента половой идентичности.

Анализ конкретных взаимосвязей показал, что в этой группе женщин «Индекс фемининности по фактору силы» базовой идентичности положительно коррелирует с уровнем внутриличностного

Таблица 5

Взаимосвязь компонентов половой идентичности с показателями психологической конфликтности больных неврозами женщин с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения

Типы и зоны конфликтов	Базовая идентичность		Персональная идентичность
	If по ФС	Im по ФС	If
Женщины с маскулинной акцентуацией			
Внутриличностные конфликты между:			
стремлением к удовлетворению собственных потребностей и требованиями окружающей среды	0,26*		0,27*
нормами и агрессивными тенденциями	0,37*		
стремлением к достижениям во всех областях и невозможностью совместить требования различных ролей	0,25*		
выраженной потребностью проявить себя и отсутствием позитивных усилий	0,27*		
уровнем притязаний и уровнем реальных достижений			0,24*
уровнем притязаний и возможностями			0,27*
Зоны конфликтности:			
Отношение к половой жизни	0,30*		
Женщины без маскулинной акцентуации			
Внутриличностные конфликты между:			
уровнем притязаний и уровнем реальных достижений		0,53*	
потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости		-0,58**	
Зоны конфликтности:			
Отношение к матери	0,46*	0,49*	
Отношение к прошлому	0,50*		
Отношение к будущему	0,46*		

Примечания: * – статистическая значимость на уровне 0,05; ** – на уровне 0,01.

Базовая идентичность – детерминирована психофизиологически, характеризуется соотношением личности с традиционными, восходящими к филогенетическим половым различиям, альтернативными представлениями о маскулинности/фемининности [7, 10]. *Персональная идентичность* характеризуется соотношением личности с маскулинностью/фемининностью в контексте индивидуального опыта межличностного общения и совместной деятельности [10].

Im ФС – «Индекс маскулинности по фактору силы»; If ФС – «Индекс фемининности по фактору силы»; If – «Индекс фемининности персональной половой идентичности». Эти индексы показывают близость понятий «Я» и «Большинство людей мужского пола», «Я» и «Большинство людей женского пола» – более высокие значения данных показателей свидетельствуют о меньшей выраженности маскулинного и фемининного компонента в структуре базовой и персональной идентичности женщин.

конфликта между стремлением к удовлетворению собственных потребностей и требованиями окружающей среды, конфликта между нормами и агрессивными тенденциями, конфликта между стремлением к достижениям во всех областях и невозможностью совместить требования различных ролей, конфликта между выраженной потребностью проявить себя и отсутствием позитивных усилий. Кроме того, в этой группе «Индекс фемининности персональной идентичности» положительно коррелирует с уровнем конфликта между стремлением к удовлетворению собственных потребностей и требованиями окружающей среды, конфликта между уровнем притязаний и возможностями, конфликта между уровнем притязаний и уровнем реальных достижений.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с невротическими расстройствами, обладающих маскулинной акцентуацией полоролевого поведения, чем меньше выражен фемининный компонент половой идентичности, тем выше уровень психологической конфликтности между внутренними побуждениями и нормами, требованиями среды, возможностями и т.п. Вероятно, это объясняется тем, что у таких женщин (с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения и низким уровнем фемининной идентификации) могут возникать трудности при реализации своих потребностей, агрессивных импульсов и других побуждений и мотивов из-за того, что при низком уровне осознания своего полоролевого статуса маскулинные полоролевые проявления не имеют достаточной возможности для корректировки в связи с требованиями окружающей среды и социальными нормами, что является основанием для фрустрации и формирования конфликтных переживаний.

В этой же группе женщин с невротическими расстройствами и маскулинной акцентуацией полоролевого поведения «Индекс фемининности по фактору силы» положительно коррелирует с уровнем конфликтности в отношении к половой жизни: чем меньше выражен фемининный компонент базовой идентичности, тем выше уровень конфликтных переживаний в отношении к половой жизни. Видимо, это говорит о том, что для пациенток с маскулинным полоролевым поведением степень развития фемининной составляющей половой идентичности играет большую роль для адаптации к сексуальным отношениям и успешной реализации сексуальных сценариев.

В табл. 5 приведены также результаты исследования взаимосвязи компонентов половой идентичности и показателей психологической конфликтности женщин с невротическими расстройствами, у которых не выявлено маскулинной акцентуации полоролевого поведения. В этой группе уровень психологической конфликтности взаимосвязан с фемининным компонентом и с маскулинным компонентом половой идентичности. Так, «Индекс фемининности по фактору

силы» и «Индекс маскулинности по фактору силы» положительно коррелируют с уровнем конфликтности в отношении к матери. Это значит, что у женщин с невротическими расстройствами без маскулинной акцентуации полоролевого поведения, чем ниже уровень маскулинного и фемининного компонентов базовой идентичности, тем выше конфликтность в отношении к матери. Таким образом, у обследованных пациенток в формировании глубинных структур половой идентичности большую роль играет материнская фигура, конфликтность в отношении к которой соответствует снижению как фемининного компонента половой идентичности, так маскулинного компонента.

«Индекс фемининности по фактору силы» положительно коррелирует с показателями конфликтности в отношении к прошлому и к будущему. Это свидетельствует о том, что у женщин с невротическими расстройствами без маскулинной акцентуации, чем меньше выражен фемининный компонент базовой идентичности, тем выше уровень конфликтных переживаний в отношении к своему прошлому и будущему. В этой же группе «Индекс фемининности по фактору силы» базовой идентичности положительно коррелирует с уровнем конфликта между уровнем притязаний и уровнем реальных достижений, и отрицательно коррелирует с уровнем конфликта между потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости. Это значит, что у женщин с невротическими расстройствами без маскулинной акцентуации полоролевого поведения, чем выше уровень маскулинного компонента базовой идентичности, тем, с одной стороны, меньше конфликтные переживания в связи с несоответствием уровня притязаний и достижений, с другой стороны, больше конфликт между потребностью в достижениях и отсутствием усилий.

Таким образом, у неакцентуированных женщин с невротическими расстройствами более высокий уровень маскулинной идентификации соответствует более адекватным запросам и притязаниям, однако уровень этих запросов не соответствует уровню готовности к действиям, что вызывает нервно-психическое напряжение и конфликтные переживания. Кроме того, как показали результаты предыдущего исследования взаимосвязи темперамента и психосексуальных характеристик женщин с невротическими расстройствами, чем меньше уровень маскулинной акцентуации, тем «слабее» и менее адаптивен профиль характеристик темперамента [5]. Можно предположить, что именно это объясняет несоответствие потребности к достижениям и уровня готовности к соответствующим действиям у пациенток без маскулинной акцентуации полоролевого поведения.

Таким образом, основным результатом изучения взаимосвязи показателей половой идентичности и психологической конфликтности у женщин с невротическими расстройствами, различающихся особен-

ностями полоролевого поведения, является наличие тесной связи интрапсихической конфликтности и конфликтности в значимых сферах отношений (отношение к половой жизни, прошлому, будущему, отношению к матери) с уровнем фемининного компонента половой идентичности.

В дальнейшем было проведено исследование взаимосвязи показателей половой идентичности и психологической конфликтности женщин контрольной группы, различающихся особенностями полоролевого поведения (женщины с маскулинной акцентуацией и без маскулинной акцентуации). Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 6.

При сопоставлении табл. 5 и 6 видно, что женщины контрольной группы с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения и без маскулинной акцентуации обнаруживают меньше взаимосвязей показателей половой идентичности и психологической конфликтности по сравнению с женщинами больными неврозами. Это свидетельствует о том, что для здоровых женщин структура половой идентичности играет меньшую роль в формировании внутриличностной конфликтности и конфликтности в системе отношений личности. Также можно предположить, что гармоничная структура половой идентичности здоровых женщин за счет своих механизмов способствует позитивной адаптации. Преобладание корреляционных связей в группе женщин с невротическими расстройствами может объясняться неэффективностью внутренних психологических механизмов процесса половой аутоидентификации,

которая снижает адаптационный потенциал психики при неврозах по сравнению со здоровыми.

Результаты корреляционного анализа, представленные в табл. 6, показывают, что у женщин контрольной группы с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения «Индекс фемининности по фактору силы» положительно коррелирует с уровнем выраженности конфликта между поступками и нормами, а также конфликта между потребностью быть полноценной женщиной и наличием эмоционально-сексуальной неудовлетворенности. Это свидетельствует о том, что, чем меньше выражен фемининный компонент базовой идентичности, тем выше конфликт между поведением и нормой и выше степень сексуальной неудовлетворенности и аффективного напряжения. Полученный результат еще раз подтверждает важную роль развития фемининного компонента половой идентичности у женщин с маскулинным поведением, что позволяет адаптировать маскулинные тенденции в соответствии с ролевыми ожиданиями, соответствующими паспортному полу, успешно реализовывать эмоционально-сексуальные потребности.

У женщин контрольной группы с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения «Индекс маскулинности по фактору силы» положительно коррелирует с показателем конфликтности в отношении к матери: чем меньше маскулинный компонент базовой идентичности, тем больше уровень конфликтных переживаний в отношении к матери. Эти данные соответствуют результатам, полученным у женщин

Таблица 6

Взаимосвязь компонентов половой идентичности с показателями психологической конфликтности женщин контрольной группы с различным уровнем маскулинной акцентуации полоролевого поведения

Типы и зоны конфликтов	Базовая идентичность		Персональная идентичность
	If по ФС	Im по ФС	If
Женщины с маскулинной акцентуацией			
Внутриличностные конфликты между:			
поступками и нормами	0,42*		
выраженной потребностью быть полноценной женщиной и наличием эмоционально-сексуальной неудовлетворенности	0,37*		
Зоны конфликтности:			
Отношение к матери		0,36*	
Отношение к отцу	0,54*	0,56*	
Отношение к будущему	0,46*	0,38*	
Женщины без маскулинной акцентуации			
Внутриличностные конфликты между:			
уровнем доверенных задач и собственными возможностями			0,48*
потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости			-0,51*
Зоны конфликтности			
Отношение к друзьям			-0,49*

с невротическими расстройствами, у которых также отношение к матери взаимосвязано со структурой половой идентичности.

«Индекс фемининности по фактору силы» и «Индекс маскулинности по фактору силы» положительно коррелируют с показателями конфликтности в отношении к отцу и к будущему. В связи с этим можно утверждать, что у женщин контрольной группы с маскулинным поведением в формировании структуры половой идентичности играют роль не только отношения с матерью, но и с отцом. Чем более конфликтны эти отношения, тем меньше развиты как маскулинный, так и фемининный компоненты половой идентичности у здоровых женщин с маскулинным полоролевым поведением.

В контрольной группе женщин без маскулинной акцентуации полоролевого поведения выявлено очень мало значимых взаимосвязей показателей половой идентичности и психологической конфликтности. «Индекс фемининности персональной идентичности» положительно коррелирует с уровнем конфликта между доверенными задачами и собственными возможностями ($r=0,48$, $p<0,05$), а также отрицательно коррелирует с уровнем конфликта между потребностью в быстрых достижениях и отсутствием способности к усилию и настойчивости ($r=-0,51$, $p<0,05$), с уровнем конфликтности в отношении к друзьям и сверстникам ($r=-0,49$, $p<0,05$).

В целом, можно заключить, что у женщин контрольной группы уровень психологической конфликтности гораздо меньше связан с половой идентичностью по сравнению с женщинами, больными неврозами. В группе психически здоровых женщин не отмечается существенной разницы в значении процессов маскулинной и фемининной идентификации для выраженности психологической конфликтности, в отличие от группы женщин с невротическими расстройствами, где эта разница значительна.

Заключение

В последние десятилетия все больше исследований посвящено роли психосексуальной сферы в развитии, течении и лечении нервно-психических заболеваний. Накоплен значительный эмпирический материал, показывающий тесную взаимосвязь особенностей половой идентификации и полоролевого поведения с психологическими характеристиками личности. Отечественные традиции в исследовании невротических расстройств основаны на признании в качестве центрального патогенетического механизма невроза нарушений в системе значимых отношений личности и неспособность конструктивного разрешения внутриличностных конфликтов и межличностных проблем [12]. Признание важной роли психосексуальной сферы в системе значимых отношений личности, а также в процессах ее формирования, развития, адаптации и дезадаптации

делает очевидной необходимость целенаправленного и дифференцированного изучения ее характеристик у больных неврозами. Особую актуальность исследование психосексуальной сферы пациентов с невротическими расстройствами приобретает при работе с женским контингентом, поскольку женская сексуальность в большей степени связана с психологическими факторами, чем мужская.

В связи с этим в специально организованном комплексном и дифференцированном исследовании было показано, что психосексуальная сфера больных неврозами женщин отличается от психосексуальной сферы здоровых женщин. В отличие от согласованной структуры полоролевого поведения и половой идентичности у здоровых женщин, психосексуальная сфера женщин с невротическими расстройствами характеризуется несогласованностью и высокой степенью недифференцированности: полоролевое поведение отличается незрелыми механизмами регулирования, а половая идентичность – недифференцированностью, которая тем больше, чем выше уровень маскулинной акцентуации полоролевого поведения [3, 4].

Настоящее исследование, опираясь на эти факты, исходило из предположения о том, что объективированный психосексуальный диатез больных неврозами женщин может служить основой для формирования противоречивого отношения к себе, интрапсихических конфликтов и нарушений в системе значимых отношений личности – ведущих звеньев в патогенезе невротических расстройств. В исследовании установлено, что у женщин с невротическими расстройствами по сравнению с психически здоровыми женщинами уровень внутриличностной конфликтности выше, содержание конфликтов разнообразнее, а преобладание маскулинности в полоролевом поведении прямо связано с выраженностью конфликта между социальными нормами и сексуальными потребностями; в обеих группах уровень конфликтности у женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения выше, чем у неакцентуированных женщин. У женщин с невротическими расстройствами уровень психологической конфликтности тесно взаимосвязан с уровнем развития фемининного компонента половой идентичности: чем больше выражен маскулинный аспект полоролевого поведения, тем большую значимость приобретает фемининный компонент половой идентичности для уровня конфликтности в системе значимых отношений личности.

Выявленные факты делают необходимым обязательное включение в психотерапевтический процесс задач по работе с психосексуальной сферой женщин, больных невротическими расстройствами. При формулировании таких задач важное значение имеет не только установленная взаимосвязь особенностей психосексуальной сферы и невротической конфликтности. Не менее важным для планирования

психотерапевтической работы является определение особенностей психологической адаптации к хронической фрустрирующей ситуации, вызванной внутри- и межличностной конфликтностью. Поэтому следующим этапом в цикле работ, посвященных изучению взаимосвязи психической деятельности и

личности с особенностями психосексуальной сферы больных неврозами, должно стать интегрированное (в единстве и взаимодействии) изучение механизмов психологической защиты, совладающего поведения (копинга) и особенностей психосексуальной сферы женщин с невротическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Е. Психосексуальная сфера больных эндогенными психозами: Дисс. ...докт. мед. наук. СПб., 2001. 438 с.
2. Алексеев Б.Е. Полоролевое поведение и его акцентуации. Монография. 2013. 152 с. Издательство: www.palmarium-publishing.ru, ISBN-13: 978-3-659-98579-9
3. Алексеев Б.Е., Каданцева А.В. Психосексуальные особенности больных с невротическими расстройствами // Вестник СПб. ун-та. Психология, социология, педагогика. 2009. Вып. 3. Ч. 2. С. 165–174.
4. Алексеев Б.Е., Каданцева А.В. Роль психосексуальной сферы в развитии невротических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. № 4. С. 46–53.
5. Алексеев Б.Е., Каданцева А.В., Щелкова О.Ю. Роль психофизиологических механизмов в реализации полоролевого поведения женщин с невротическими расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 1. С. 38–45.
6. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: Теория, практика, обучение. СПб.-М.: Изд. Центр «Академия», 2004. 736 с.
7. Введенский Г.Е. Половая идентичность и ее нарушения (обзор) // Сексология и сексопатология. 2003. № 1. С. 6–15.
8. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Психология отношений. Концепция В.Н.Мясищева и медицинская психология. СПб.: Сенсор, 1999. 76 с.
9. Каган В.Е., Колесов В.П., Сингуриды Э.Г. Оценка психологической совместности спортсменов в экипаже автогонщиков-раллистов // Теория и практика физической культуры. 1981. № 10. С. 11–14.
10. Каган В.Е. Половая идентичность и развитие личности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 1991. № 4. С. 25–33.
11. Кайдановская Е.В., Кумкова Е.И., Мурзенко В.А., Похорещка А., Федоров А.П. Клинико-психологические критерии эффективности групповой психотерапии при неврозах и методы ее определения // Клинико-психологические исследования групповой психотерапии при нервно-психических заболеваниях. Л.: НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 1979. С. 84–90.
12. Мясисев В.Н. Психология отношений: избранные психологические труды. М.: МПСИ; Воронеж: МОДЭК, 2004. 400 с.
13. Проективная психология: пер. с англ. / Под ред. Р.Римской, И.Кириллова. М.: Апрель Пресс, 2000. 528 с.
14. Чехлатый Е.И. Личностная и межличностная конфликтность и копинг-поведение у больных неврозами и их динамика под влиянием групповой психотерапии: Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. СПб.: НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 1994. 21 с.
15. Heibrun A.B. Measurement of masculine and feminine sex-role identities as independent dimensions // J. Consul. Clin. Psychol. 1976. Vol. 44. P. 183–190.
16. Jones W., Chernovetz M.E., Hansson R. The enigma of androgyny: differential implications for males and females? // J. Consult. Clin. Psychol. 1978. Vol. 46. P. 298–313.
17. Osgood Ch. Semantic differential technique in comparative study of cultures / Semantic differential technique: A sourcebook / J.G.Snyder, Ch.Osgood (Eds.). Chicago, 1969. P. 303–333.

ПСИХОСЕКСУАЛЬНАЯ СФЕРА КАК ФАКТОР ВНУТРИ- И МЕЖЛИЧНОСТНОЙ КОНФЛИКТНОСТИ ЖЕНЩИН С НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Б.Е. Алексеев, А.В. Каданцева, О.Ю. Щелкова

Сексуальная сфера является одной из центральных в системе значимых отношений личности и отношении к себе. Ранее проведенные авторами исследования показали особенности психосексуальной сферы женщин с невротическими расстройствами: низкую дифференцированность половой идентичности и ее несогласованность с полоролевым поведением. Целью настоящего исследования была проверка гипотезы о связи подобного психосексуального диатеза с внутриличностными и межличностными конфликтами женщин, больных неврозами. Были обследованы 94 женщины с невротическими расстройствами и 50 женщин без психических расстройств. Методы исследования: клинический, «Методика для исследования интрапсихических конфликтов», «Незаконченные предложения», «Семантический дифференциал», «Методика диагностики акцентуаций полоролевого поведения». В группе больных неврозами выявлен более высокий общий уровень и более широкий спектр внутриличностных и межличностных конфликтов по сравнению с контрольной группой здоровых. При невротических расстройствах выраженность внутриличностной конфликтности оказалась выше, а уровень межличностной конфликтности – ниже у женщин с маскулиной акцентуацией полоролевого поведения по сравнению с неакцентуированными женщинами. Исклю-

чение составляет сфера отношений к матери, в которой у акцентуированных женщин клинической группы выявлен более высокий уровень конфликтности. У женщин с различной структурой половой идентичности в группе больных неврозами уровень конфликтности выше в сфере отношения к отцу у М-изомерных женщин по сравнению с Ф-изомерными; в группе здоровых – конфликтность в отношении к половой жизни выше у Ф-изомерных женщин по сравнению с М-изомерными женщинами. В целом, в группе больных неврозами, в отличие от группы здоровых женщин, выявлена тесная взаимосвязь психологической конфликтности с уровнем фемининного компонента в структуре половой идентичности. Представлен содержательный анализ психологической конфликтности больных неврозами и психически здоровых женщин с различными характеристиками психосексуальной сферы. Намечены направления дальнейшего исследования взаимосвязи психологических способов совладания с внутри- и межличностной конфликтностью и особенностями психосексуальной сферы женщин, больных неврозами.

Ключевые слова: психосексуальный диатез, полоролевое поведение, половая идентичность, внутриличностная конфликтность, межличностная конфликтность, невротические расстройства.

PSYCHOSEXUAL SPHERE AS A FACTOR IN INTRA - AND INTERPERSONAL CONFLICTS OF WOMEN WITH NEUROTIC DISORDERS

B.E. Alekseev, A.V. Kadantseva, O.Yu. Shchelkova

The sexual sphere is one of the Central in the system of significant relations of the personality and attitude to oneself. Previously conducted by the authors of the study showed the features of the psychosexual sphere of women with neurotic disorders: low differentiation of sexual identity and its inconsistency with gender-role behavior. The aim of this study was to test the hypothesis of the connection of such psychosexual diathesis with intrapersonal and interpersonal conflicts of women with neuroses. 94 women with neurotic disorders and 50 women without mental disorders were examined. Research methods: clinical, "Methods for the study of intrapsychic conflicts", "Unfinished sentences", "Semantic differential", "Methods of diagnosis of accentuation of gender-role behavior." In the group of patients with neuroses revealed a higher overall level and a wider range of intrapersonal and interpersonal conflicts compared with the control group of healthy. In neurotic disorders, the intensity of intrapersonal conflict was higher, and the level of interpersonal conflict was lower in women with masculine accentuation of gender – role behavior compared with non-centered women. The exception is the sphere of

relations to the mother, in which the accentuated women of the clinical group have a higher level of conflict. In women with different structures of sexual identity in the group of neurotic patients, the level of conflict is higher in relation to the father in M-isomeric women compared to f-isomeric; in the healthy group – conflict in relation to sexual life is higher in f-isomeric women compared to M-isomeric women. In general, in the group of patients with neuroses, in contrast to the group of healthy women, there was a close relationship of psychological conflict with the level of feminin component in the structure of sexual identity. The article presents a substantial analysis of the psychological conflict of neurotic patients and mentally healthy women with different characteristics of the psychosexual sphere. Directions of further research of interrelation of psychological ways of coping with intra-and interpersonal conflict and features of the psychosexual sphere of the women sick with neuroses are outlined.

Keywords: psychosexual diathesis, sex role behavior, sexual identity, intrapersonal conflict, interpersonal conflict, neurotic disorders.

Алексеев Борис Егорович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психотерапии и сексологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; e-mail: alekseyev-b@yandex.ru

Каданцева Александра Владимировна – старший лаборант кафедры сексологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова

Щелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой медицинской психологии и психофизиологии СПбГУ; e-mail: olga.psy.pu@mail.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ КАК МЕТОДА ОЦЕНКИ АКТУАЛЬНОСТИ АНОМАЛЬНОГО СЕКСУАЛЬНОГО ВЛЕЧЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.А. Басинская¹, Г.Е. Введенский², М.А. Котова¹, Д.А. Леонова¹

¹ФКУ «Орловская психиатрическая больница специализированного типа
с интенсивным наблюдением» МЗ РФ

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

Сексуальные преступления – значимая социальная проблема и одновременно проблема здравоохранения [17].

Значительное число сексуальных правонарушений совершают психически больные, страдающие наряду с основным психическим расстройством, парафилиями [13]. По мнению ряда авторов, лица с расстройствами влечений чаще всего определяют высокую рецидивность сексуальных правонарушений [18, 19]. Рецидивы общественно опасных действий психически больных являются также актуальной проблемой судебной психиатрии [11, 12]. В последние годы полиграф активно применяется как дополнительный метод оценки вероятности совершения повторных правонарушений, а также с целью выявления патологических сексуальных влечений [14, 16].

Доля пациентов, находящихся на лечении в ОПБ-СТИН и совершивших сексуальные правонарушения, достаточно велика. Основная задача принудительного лечения в отношении их – снижение особой социальной опасности, предотвращение повторного совершения общественно опасного деяния [4, 9, 10, 15].

Цель исследования – анализ возможности применения метода психофизиологического обследования для оценки актуальности аномального сексуального влечения у психически больных с парафилиями, совершивших сексуальные правонарушения.

Материал и методы исследования

Организация научной работы – сплошное обсервационное исследование. В исследование были включены пациенты, находящиеся на длительном лечении в указанной больнице (до 12 лет). Были обследованы 62 мужчин в возрасте от 20 до 60 лет, с множественными расстройствами сексуального

предпочтения (F65.6 по МКБ-10). Средний возраст пациентов составил 36,9 лет. Все пациенты совершили сексуальные правонарушения (по ст. ст. 131, 132, 133, 135, 105 Уголовного кодекса РФ) и были признаны невменяемыми.

Анализ нозологического спектра показал, что преобладают пациенты с диагнозом шизофрения – 35 пациентов (56,5%). С диагнозом органическое расстройство личности – 27 пациентов (43,5%).

Множественные расстройства сексуального предпочтения (МРСП) наблюдались в следующих вариантах:

- гетеросексуальный садизм, гомицидные тенденции – 8 пациентов (12,9%);
- бисексуальный садизм, некросадизм – 16 пациентов (25,8 %);
- бисексуальный садизм, некросадизм, бисексуальная гомицидомания, – 11 пациентов (17,7%);
- гетеросексуальный садизм, гомицидомания, элементы аутогинефилии – 9 пациентов (14,5%);
- садизм в отношении недифференцированного объекта влечения по полу и возрасту, транзиторный визионизм – 11 пациентов (17,7%);
- гомицидомания, садизм, некросадизм в отношении геронтофильного объекта – 7 (11,4%).

У данной группы пациентов, обнаруживающих признаки некросадизма и гомицидомании, сексуальное удовлетворение достигалось во время совершения правонарушения – убийства, или осквернения трупа, надругательства над ним (чаще в форме отрезания молочных желёз, вырезания половых органов). Во время совершения убийства, причинения жертве боли, вид крови, беспомощное состояние вызывало у таких пациентов сексуальное возбуждение с эрекцией, у некоторых с последующей эякуляцией. Некросадизм часто сочетается с предварительным

убийством жертвы, либо получение сексуального удовлетворения было сопряжено именно с самим процессом убийства.

При оценке характера аномального сексуального влечения было выявлено значительное доминирование импульсивного варианта – 39 пациентов (62,9%). Обсессивно-компульсивный характер влечения был диагностирован у – 23 пациентов (37,1%). Значительно преобладало эгосинтоническое отношение к аномальному сексуальному поведению – 45 пациентов (72,6%) над эгодистоническим – 17 (27,4%) больных. Регрессивный тип течения парафилии наблюдался в большинстве случаев – 42 пациента (67,4%), стационарный – у 14 (22,6%) и прогрессивный – у 6 (9,7%).

Данные психические расстройства в большинстве случаев сочетались с синдромом зависимости от алкоголя или наркотических веществ.

Критериями исключения из исследования были различные психопатологические синдромы, которые препятствовали прохождению исследования (15 пациентов):

А. Абсолютные противопоказания

1. При шизофрении:

- галлюцинаторно-параноидный синдром – 2 пациента (13,3%)

- дефектные состояния при шизофрении в виде выраженного апато-абулического синдрома – 3 пациента (20%)

2. При органическом расстройстве личности:

- судорожный синдром в анамнезе – 4 пациента (26,7%), в случаях, когда эпилептические пароксизмы обнаруживают тесную связь со стрессом, поскольку ситуация психофизиологического исследования является стрессогенной и очень эмоционально-значимой для пациентов.

Б. Относительные противопоказания

1. При органическом расстройстве личности:

- психоорганический синдром в состоянии декомпенсации, сопровождающиеся грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями (невозможность осмысления вопросов, снижение процессов памяти, внимания, мышления, что влечет за собой неспособность усваивать и удерживать инструкции в процессе исследования, выраженное ослабление контроля над влечениями и побуждениями, выраженное ослабление критичности) – 4 пациента (26,7%);

- дисфорический синдром, проявляющийся выраженными колебаниями настроения от тоскливо-злобного настроения до депрессивного аффекта с ипохондрическими компонентами, в сочетании с тревогой, страхами, двигательными расстройствами в виде заторможенности – 2 (13,3%) пациента.

Относительность этих противопоказаний определяется возможностью компенсации состояния в результате лечения, при отсутствии эффекта от терапии они квалифицируются как абсолютные.

При поступлении пациенты, совершившие сексуальные правонарушения, проходят стандартное и специфическое обследование. Последнее включает в себя следующие методы: сексологический, эндокринологический. На основе полученных результатов коллегиально принимается решение о назначении антиандрогенной фармакотерапии.

Психофизиологическое исследование (ПФИ) проводилось с помощью полиграфа «КРИС» специалистом – полиграфологом и назначалось лечащим врачом в рамках обследования, проводимого при поступлении пациента и после проведения лечения.

Все пациенты в период исследования находились на антипсихотической терапии (галоперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен, трифлуоперазин, кветиапин, рисперидон, клозапин, диазепам, хлордиазепоксид) в соответствии с клиническими показаниями в сочетании с антиандрогенами (ципротерон ацетат пролонгированного действия для инъекций, средняя доза составила 300 мг 1 раз в 2 нед. в/м).

Методика ПФИ состоит из нескольких этапов [7]: изучение медицинской документации, предтестовая беседа с пациентом для уточнения автобиографических данных, отношения к совершенному правонарушению; составление вопросников по результатам анализа постановления суда и акта экспертизы и беседы с пациентом; подбор стимульного материала, соответствующего ситуации деликта; проведение психофизиологического исследования, обработка данных; вынесение заключения по результатам исследования о степени значимости темы проверки для испытуемого путем выявления высоко вероятностных и вероятностных критериев, разработанных М.Ю. Каменсковым [8].

У пациентов с МРСП при вербальной стимуляции проводился «скрининг по возрасту 1», скрининг по возрасту 2», а также скрининг по активности. В скринингах по возрасту стимулами являются женщины и пожилые женщины, а также мальчики и девочки в зависимости от совершенного правонарушения. Отличия между «скринингом по активности 1» и «скринингом по активности 2» заключаются в видах психической активности испытуемого (желания, фантазии) в отношении конкретного объекта и конкретных действий сексуального характера, соответствующих противоправному поведению. В процессе проведения проверки по активности предъявлялись стимулы, соответствующие ситуации деликта (причинение боли, манипулирование трупами и т. д.). Визуальная стимуляция использовалась в случаях, когда имеется проверочный стимул (гомосексуальный и гетеросексуальный педофильные, садистический в отношении женщин, гомосексуальный), соответствующий поведению в ситуации общественно опасного деяния.

Психофизиологические характеристики. Оценивались следующие физиологические параметры: 1. Кожно-гальванические реакции: амплитуда, дли-

тельность. 2. Реакции дыхания: амплитуды первого и второго дыхательного цикла, период дыхания с 1 по 1,5 или 2,5 дыхательного цикла, смещение базальной линии дыхания. 3. Сердечно-сосудистые реакции (ССР): период ССР с 3 по 13, кардиоциклы (КЦ); минимальная амплитуда КЦ, смещение систолической огибающей, смещение диастолической огибающей. Обработка результатов проводилась методом экспертно-балльного анализа полиграмм. При этом для каждого вопроса внутри каждого теста высчитывался интегративный балл по трехбалльному методу Бакстера.

Этический аспект. Исследование проводили с соблюдением современных норм биомедицинской этики. От всех обследованных получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

После исключения случаев противопоказания обследовано 47 пациентов. Всем пациентам было первично назначено проведение психофизиологического обследования. Как известно из литературы, применение нейролептических препаратов значительно искажает результаты полиграфных проверок [2, 3]. Вследствие этого, для исключения влияния фармакологического воздействия на результаты психофизиологического исследования, комиссией врачей психиатров было решено при стабилизации психического состояния пациентов отменить психофармакотерапию, антиандроэны и провести курс дегидратационной терапии за три месяца до проведения исследования. Ни в одном случае ухудшения психического состояния пациентов не наблюдалось.

Результаты психофизиологического обследования до лечения пациентов

Среди обследованных пациентов (47 больных) преобладала высокая степень значимости темы проведенного исследования. Так, у 42 (89,4%) пациентов были получены высокие интегративные баллы на проверочные вопросы в «скрининге по возрасту 1», «скрининге по возрасту 2», и на проверочные вопросы при проведении тестов вербальной стимуляции по активности – 1 и по активности – 2. У группы больных, которым проводилась визуальная пороговая стимуляция, также были получены максимальные баллы на гомо, гетеропедофильные объекты.

У 5 (10,6%) пациентов были получены высокие интегративные баллы на контрольные вопросы в «скрининге по возрасту 1», «скрининге по возрасту 1», или при проведении тестов вербальной стимуляции по активности – 1 и по активности – 2. Степень значимости для испытуемого была не высокой.

При сопоставлении данных, полученных при психофизиологическом обследовании, с клинической картиной, всех пациентов по результатам тестирования можно разделить на три группы:

1. «Совпадение» данных психофизиологического обследования с клинической картиной – 28 больных (59,6%).

2. «Расширение» данных психофизиологического обследования при сопоставлении с клинической картиной – 14 пациентов (29,8%).

3. «Несовпадение» данных психофизиологического обследования при сопоставлении с клинической картиной за счет отсутствия реакций на проверочные стимулы и дачи испытуемым отрицательного вербального ответа на все релевантные вопросы – 5 пациентов (10,6%).

Среди пациентов первой группы – 28 больных (59,6%) с диагнозом «шизофрения» были – 18 (64,3%) пациентов, с диагнозом «органическое расстройство личности» – 10 (35,7%) больных.

Среди пациентов второй группы – 14 пациентов (29,8%) с диагнозом «шизофрения» – 4 (28,6%) больных, с диагнозом «органическое расстройство личности» – 10 (71,4%) пациентов.

При анализе случаев «расширения» оказалось, что у таких пациентов определялись следующие психопатологические состояния: при шизофрении – астенический синдром – 50% и депрессивный синдром легкой степени – 50%; у пациентов с органическим расстройством личности – синдром эмоциональных (аффективных) нарушений, в состоянии компенсации, который проявлялся незначительными колебаниями настроения, высокой неустойчивостью и/или ригидностью, экзальтированностью, лабильностью эмоций – 40%, а также психоорганический синдром в стадии компенсации – 60%.

В ситуации «расширения» наблюдаются выраженные психофизиологические реакции на стимулы, касающиеся объекта как совпадающего с ситуацией деликта, так и не совпадающего. Часто этот феномен отмечается у пациентов при визуальной стимуляции, когда наблюдались устойчивые психофизиологические реакции на гетеросексуальный педофильный стимул (хотя объект правонарушения – мальчик), либо равнозначные реакции на гетеросексуальный и педофильный гетеросексуальный стимулы (объект правонарушения – девочка) или гомосексуальный и педофильный гомосексуальный стимулы (объект правонарушения – мальчик).

Среди пациентов третьей группы – 5 человек, все с диагнозом «шизофрения».

При анализе «несовпадение» данных было связано с отсутствием реакций на релевантные парафилии стимулы, что сочеталось с эгосинтоническим отношением к влечению. Отмечались дефектные состояния, проявляющиеся грубыми нарушениями мышления в виде резонерства, разорванности, искажения процесса обобщения, нецеленаправленности, на фоне апато-абулического синдрома. Вероятнее всего, указанные особенности способствуют дезактуализации парафильных переживаний, и как следствие, при исследовании

обнаруживается отсутствие значимых реакций на проверочные стимулы.

Результаты психофизиологического обследования после лечения пациентов

Всем пациентам, после проведенного комплексного лечения психофармакотерапией (нейролептики+антидепрессанты+транквилизаторы) в сочетании с антиандрогенами, было проведено ПФО, по результатам которого было выделено три группы пациентов:

1. Положительная динамика выявлялась у 26 (55,3%) пациентов. Интегративные баллы на контрольные вопросы стали преобладать над проверочными, что может говорить о снижении значимости темы проверки. У данной группы пациентов отмечалось совпадение результатов ПФО с клиническим улучшением в 100%. В психическом состоянии отмечалась редукция сексуальных фантазий, эротических сновидений наряду с угнетением эрекции и эякуляции, исчезли напряженность, тревога, беспокойство, пациенты стали достаточно критически оценивать свое аномальное сексуальное влечение, прекратились сновидения, связанные с сексуальным насилием. У всех пациентов данной группы отмечалось эгодистоническое отношение к аномальному сексуальному влечению. Среди пациентов этой группы с диагнозом «шизофрения» были 15 пациентов (57,7%), с диагнозом «органическое расстройство личности» – 11 больных (42,3%).

2. Не выявлялось положительной динамики при проведении психофизиологического исследования у 6 (12,8%) пациентов, однако у них отмечалась положительная динамика психического состояния. Пациенты отмечали исчезновение сексуальных фантазий и снов садистического содержания наряду со снижением полового влечения, а также появление критической оценки к своему состоянию и правонарушению. У всех пациентов данной группы отмечалась эгодистоническое отношение к характеру влечения. Степень значимости темы проведенного исследования была достаточно высока, интегративные баллы на проверочные вопросы преобладали над контрольными вопросами. С диагнозом «шизофрения» в этой группе были 4 пациента (66,7%), с

диагнозом «органическое расстройство личности» – 2 больных (33,3%).

3. Группа резистентных – 10 (21,3%) пациентов, у которых отсутствовала положительная динамика, как в клинической картине заболевания, так и по данным ПФО. Пациенты оставались сексуально расторможенными, склонными к агрессивным действиям, сохранялись сексуальные фантазии и сны садистического содержания с актами насилия над жертвой. Отмечалось эгосинтоническое отношение к характеру влечения. Из них с диагнозом «шизофрения» – 3 пациента (30%), с диагнозом «органическое расстройство личности» – 7 (70%).

4. Неинформативность данных психофизиологического обследования по-прежнему была у 5 (10,6%) больных с диагнозом «шизофрения». Однако в клинической картине у данной группы пациентов отмечалась положительная динамика, которая проявлялась в виде дезактуализации аномального сексуального влечения, отмечалось эгодистоническое отношение к нему.

Выводы

Проведенное исследование показывает, что результаты психофизиологического обследования имеют определенное значение для объективизации аномалий сексуального влечения, позволяют подтвердить наличие у обследуемых эмоционально-значимых переживаний в ответ на специфическую стимуляцию и тем самым оценить актуальность аномального сексуального влечения, а так же оценить эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий в отношении отдельно взятого пациента. Полученные данные могут учитываться при определении степени общественной опасности пациентов, страдающих парафилиями и коморбидными психическими расстройствами и при оценке степени риска повторного совершения сексуальных правонарушений, в решении вопроса об изменении меры медицинского характера при переводе в стационары по месту жительства. Однако в ряде случаев не выявляется параллелизма между клиническим состоянием и результатами психофизиологического обследования, что говорит о необходимости дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басинская И.А. Комплексное принудительное лечение и оценка общественной опасности психически больных, совершивших сексуальные правонарушения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2012. 23 с.
2. Варламов Г.В. Детектор лжи. М.: ПЕР СЭ-Пресс, 2004. 351 с.
3. Варламов Г.В., Варламов В.А. Противдействие полиграфу и пути их нейтрализации. М.: ПЕР СЭ-Пресс, 2005. 162 с.
4. Введенский Г.Е. Оценка общественной опасности лиц, совершивших сексуальные правонарушения. Расстройства сексуального поведения. М.: Медкнига, 2008. С. 320–335.
5. Введенский Г.Е., Сафуанов Ф.С., Козлов И.С., Каменсков М.Ю., Николаев А.Ю. Опрос с использованием полиграфа: психиатрические противопоказания // Российский психиатрический журнал. 2011. № 5. С. 31–36.
6. Введенский Г.Е., Сафуанов Ф.С., Козлов И.С., Каменсков М.Ю., Николаев А.Ю. Психофизиологическое исследование при парафилиях // Биомедицина. 2012. № 2. С. 85–90.
7. Введенский Г.Е., Ткаченко А.А., Каменсков М.Ю. Психофизиологическая диагностика расстройств сексуальных предпочтений. Методические рекомендации. М.: ФГБУ ГНЦССП им. В.П.Сербского МЗ РФ, 2013. 20 с.
8. Каменсков М.Ю. Валидность психофизиологической диагностики парафилий // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 3. С. 39–44.
9. Котов В.П. Принудительное лечение в психиатрическом стационаре (руководство для врачей). М., 2001. 348 с.
10. Котов В.П., Мальцева М.М. Клинические аспекты первичной профилактики общественно опасных действий психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. № 1. С. 77–80.

11. Макушкина О.А., Казаковцев Б.А. Оценка эффективности профилактики общественно-опасных действий психически больных // Психическое здоровье. 2012. № 4. С. 3–11.
12. Макушкина О.А., Симбирцев А.А. Характеристики и предикторы повторного опасного поведения больных с тяжелыми психическими расстройствами // Психическое здоровье. 2014. Т. 11. 26–33.
13. Михайлова О.Ю. Криминальная сексуальная агрессия экспериментально-психологическое исследование. Ростов-на-Дону: РГУ, 2000. 138 с.
14. Cooley T.S., Pasini H.D., Patrick D. The Value of the Post Conviction Polygraph: The Importance of Sanctions // Polygraph. 2000. Vol. 29. P. 6–19.
- Hanson R.K., Thornton D. Improving risk assessments for sex offenders: A comparison of three actuarial scales // Law Human Behav. 2000. Vol. 24. P. 119–136.
15. Heil P., Ahlmeyer S., Mc Cu Umar B., McKee B. Integration of Polygraph Testing with Sexual Offenders in the Colorado Department of Corrections // Polygraph. 2000. Vol. 29. P. 26–35.
16. Khan O., Ferriter M., Huband N., Powney M.J., Dennis J.A., Duggan C. Pharmacological interventions for those who have sexually offended or are at risk of offending // Coch. Data. Syst. Rev. 2015. Vol. 18. P. 2.
17. Pritchard C. Suicide and murder in child murderers and child sexual abusers. // J. Forensic Psychiatry. 2001. Vol. 12. P. 269–286.
18. Soothill K., Francis B., Sanderson B. Sex Offenders: Specialists, Centralists – or Both? // Br. J. Criminol. 2000. Vol. 40. P. 56–67.

ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ КАК МЕТОДА ОЦЕНКИ АКТУАЛЬНОСТИ АНОМАЛЬНОГО СЕКСУАЛЬНОГО ВЛЕЧЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.А. Басинская, Г.Е. Введенский, М.А. Котова, Д.А. Леонова

Работа посвящена изучению метода психофизиологического обследования для контроля эффективности лечения у психически больных - сексуальных правонарушителей, с множественными расстройствами сексуального предпочтения, находящихся на принудительном лечении и получающих психофармакологическое лечение и терапию антиандрогенами. В исследовании приняло участие 62 больных, однако завершили исследование только 47 пациентов. 15 пациентов по своему психическому состоянию не смогли продолжить работу в группе.

Исследование проводилось с использованием компьютерного аппарата полиграфа «КРИС», специалистом – полиграфологом.

Проведенное исследование показывает, что результаты психофизиологического обследования, имеют определенное значение для объек-

тивизации аномалий сексуального влечения, позволяют подтвердить наличие у обследуемых эмоционально-значимых переживаний в ответ на специфическую стимуляцию и тем самым оценить актуальность аномального сексуального влечения, а так же оценить эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий в отношении отдельно взятого пациента. Полученные данные могут учитываться при определении степени общественной опасности пациентов, страдающих парафилиями и оценке степени риска повторного совершения сексуальных правонарушений, в решении вопроса об изменении меры медицинского характера при переводе в стационары по месту жительства.

Ключевые слова: психофизиологическое обследование, парафилия, множественные расстройства сексуального предпочтения, полиграф, принудительное лечение.

CAPACITIES OF THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL EXAMINATION AS THE METHOD FOR ASSESSING THE RELEVANCE OF ABNORMAL SEXUAL ATTRACTION IN COMPULSORY TREATMENT

I.A. Basinskaya, G. E.Vvedensky, M.A. Kotova, D.A. Leonova

This paper explores the psychophysiological examination in the control of the treatment efficiency in mentally sick patients, sexual offenders, with multiple sexual preferences disorders, being on compulsory treatment and receiving psychopharmacological treatment and anti-androgens therapy. 62 patients participated in the research, however only 47 patients completed the study. 15 patients could not continue working in the group due to their mental conditions.

The research was conducted with the use of the computer-based device polygraph "KRIS" by a polygraphologist.

The recent study shows that the results of the psychophysiological examination are of relevance to the objectification of sexual attraction

anomalies; they reveal the existence of emotionally significant experiences in the participants in response to specific stimulation and estimate the relevance of abnormal sexual attraction, and the efficiency of curative measures in relation to an individual patient. The data obtained may be incorporated into determining the degree of social danger of the patients with paraphilias, it will also help in the risk assessment of the degree of repeated sexual offences, and in reviewing the measures of medical character when transferring the patients to hospitals at the place of their residence.

Keywords: psychophysiological examination, paraphilia, multiple sexual preferences disorders, polygraph, compulsory treatment.

Басинская Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ФКУ «Орловская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» МЗ РФ; e-mail: opbstin@ya.ru

Введенский Георгий Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vvedensky_georg@mail.ru

Котова Марина Александровна – клинический психолог, полиграфолог, начальник отдела психологической диагностики и коррекции ФКУ «Орловская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» МЗ РФ; e-mail: kotova.psi@yandex.ru

Леонова Диана Александровна – клинический психолог, полиграфолог отдела психологической диагностики и коррекции ФКУ «Орловская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» МЗ РФ; e-mail: leonova_d.a@mail.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА С РЕЖИМОМ ДОЗИРОВАНИЯ 1 РАЗ В МЕСЯЦ В НАТУРАЛИСТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

А.Б. Шмуклер¹, Г.П. Костюк², А.Г. Софронов³

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

²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы

³Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России

В настоящее время придается существенное значение вопросам разработки клинических рекомендаций и стандартов оказания помощи психически больным. Важным аспектом в этом отношении является определение целевых категорий пациентов, назначение которым различных групп препаратов является наиболее эффективным и безопасным, способствуя улучшению их социального функционирования и качества жизни.

Одна из таких групп препаратов – антипсихотики пролонгированного действия. Их использование у больных шизофренией в большинстве европейских стран составляет 30–50% (исключением является Италия с особыми подходами к организации психиатрической помощи, а также вне Европы – Соединенные Штаты Америки, где диуретические антипсихотики назначаются значительно реже) [5]. Данная тенденция стала особенно заметной после появления атипичных антипсихотиков пролонгированного действия. Однако в Российской Федерации применении пролонгов не столь распространено (их получают лишь 10–15% пациентов на антипсихотической терапии), несмотря на повсеместное признание их эффективности и безопасности при проведении противорецидивного и поддерживающего лечения, особенно у наиболее тяжелой категории больных с частыми и длительными госпитализациями, потребляющих значительную часть ресурсов психиатрической службы [1–4].

Таким образом, разработка обоснованных рекомендаций для назначения инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных задач психиатрии.

Цель исследования: определить профиль пациентов, которым назначается палиперидона пальмитат

с режимом дозирования 1 раз в месяц, и эффективность его применения в натуралистических условиях.

Задачи исследования:

1. Изучить социально-демографические и клинические характеристики больных шизофренией, которым назначается палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц (ПП1М);
2. Определить динамику клинко-социальных показателей на терапии палиперидоном пальмитатом с режимом дозирования 1 раз в месяц;
3. Изучить эффективность и удовлетворенность терапией ПП1М.

Материал и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ данных о контингенте больных шизофренией, получающих терапию палиперидоном пальмитатом с режимом дозирования 1 раз в месяц по состоянию на 31 октября 2018 г. в 6 регионах Российской Федерации (Казань, Москва, Оренбург, Санкт-Петербург, Тверь, Хабаровск). Сбор данных осуществлялся с помощью специально подготовленной таблицы-анкеты, включающей вопросы в отношении демографических характеристик пациентов, их семейно-бытового и трудового статуса, а также ряда клинических показателей: диагноза и срока его установления, проводимой терапии (включая лечение ПП1М), комплаентности, уровня госпитализации, динамики учитываемых показателей после назначения ПП1М и удовлетворенность результатами терапии.

Результаты

Всего были проанализированы данные о 645 пациентах, получавших палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц (табл. 1).

Демографические характеристики обследованных больных

Город	пол				Возраст					Количество больных (всего)
	Муж		Жен							
	абс.	%	абс	%	Среднее значение	Медиана	Мин.	Макс.	СО	
Москва	158	56,43	122	43,57	36,63	35,00	18	83	11,52	280
Оренбург	10	71,43 ³	4	28,57	33,36	30,00	19	55	12,29	14
СПб	159	57,19 ¹	119	42,81	43,14	40,00	19	82	14,08	278
Казань	5	26,32	14	73,68 ³	39,89	41,00	21	61	12,56	19
Тверь	12	50,00	12	50,00	41,88	39,00	22	66	10,94	24
Хабаровск	14	46,67	16	53,33	34,77	33,50	23	55	8,13	30
Всего	358	55,50 ¹	287	44,50	39,57	37,00	18	83	12,99	645

Примечания: СО – стандартное отклонение; ¹ - $p < 0,05$; ³ - $p < 0,001$.

Наибольшее число больных было в Москве (280 чел.) и Санкт-Петербурге (278 чел.), что суммарно составляло 86,5% от всех обследованных пациентов; в остальных городах количество лиц, которым назначался ПП1М, было единичным (от 14 до 30 чел.).

Возраст больных (табл. 1) составлял от 18 до 83 лет, в среднем $39,57 \pm 12,99$ лет (колебания от $33,36 \pm 12,59$ лет в Оренбурге до $43,14 \pm 14,08$ лет в Санкт-Петербурге); медиана – 37 лет (колебания от 30 лет в Оренбурге до 41 года в Казани). Больные в Санкт-Петербурге были статистически значимо старше пациентов в Москве ($p < 0,001$), Оренбурге ($p < 0,01$) и Хабаровске ($p < 0,01$), а также суммарной выборки больных в целом ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты в Твери были старше московской выборки, пациентов в Оренбурге и Хабаровске (во всех случаях $p < 0,05$). Возраст больных в Москве был достоверно ниже суммарной выборки ($p < 0,01$), хотя различия составляли лишь менее 3 лет.

В целом (табл. 1, рис. 1) в выборке преобладали мужчины (55,50% vs 44,50%; $p < 0,05$) с наиболее выраженными различиями в Оренбурге (71,43% vs 28,57%; $p < 0,001$). Исключение составляли Тверь, где число мужчин и женщин было одинаковым, и Казань, в которой число женщин было значимо выше количества мужчин (73,68% vs 26,32%; $p < 0,001$).

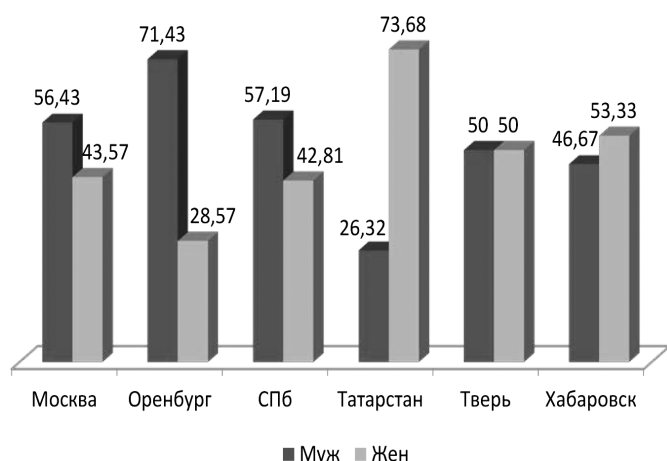


Рис. 1. Гендерный состав больных, получавших палиперидон пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц, в различных городах.

Таким образом, демографические характеристики пациентов в определенной степени различались между городами: в Санкт-Петербурге, Казани и Твери пациенты были несколько старше (тем не менее это были лица преимущественно среднего возраста – 30–40 лет) и, кроме того, в Казани (в отличие от всех других городов) назначения ПП1М чаще делались женщинам.

В изученной выборке преобладали больные, страдающие шизофренией – 93,92%, преимущественно параноидной формой (83,66%); малопрогрессирующая шизофрения наблюдалась у 3,42% больных, шизоаффективное расстройство – у 5,44% пациентов (табл. 2). Обращает на себя внимание, что в двух случаях палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц назначался больным с рекуррентным депрессивным расстройством (в обоих случаях без

Таблица 2

Диагнозы больных, которым назначался палиперидон пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц

Диагноз	Число больных (%)
Шизофрения	93,92
Параноидная форма	83,66
Малопрогрессирующая (псевдоневротическая, псевдопсихопатоподобная) шизофрения	3,42
Простая шизофрения	1,71
Кататоническая шизофрения	0,47
Гебефреническая шизофрения	0,47
Недифференцированная шизофрения	0,31
Паранойяльная шизофрения	0,16
Шизофрения период наблюдения менее 1 года	0,93
Другой тип шизофрении, неуточненная шизофрения	2,79
Шизоаффективное расстройство	5,44
Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	0,16
Рекуррентное депрессивное расстройство	0,32
Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство	0,16

психотических симптомов) и в одном – органическим бредовым (шизофреноподобным) расстройством (эти три назначения были сделаны в Казани).

Период времени между обращением к психиатру и установлением пациентам текущего диагноза значительно различалось как между территориями, так в каждой отдельной территории (табл. 3) – от 1 месяца в Оренбурге ($36,93 \pm 97,06$ дней) до 2,5 лет в Хабаровске ($959,40 \pm 1582,22$ дней). Для всей выборки этот показатель составлял $680,72 \pm 1563,88$ дня (при его оценке следует учитывать значительное влияние

показателей Москвы и Санкт-Петербурга). При этом высокие значения стандартных отклонений указывают на существенный разброс данных показателей. Действительно, нулевая медиана (это означает, что не менее половине больным диагноз устанавливался при первом обращении) отмечалась не только в Оренбурге и Казани, где средний срок составлял 1–2 месяца, но и в Москве (среднее значение – 2 года). За исключением уже упоминавшихся Оренбурга и Казани максимальные сроки постановки диагноза в других городах составляли 15–30 лет.

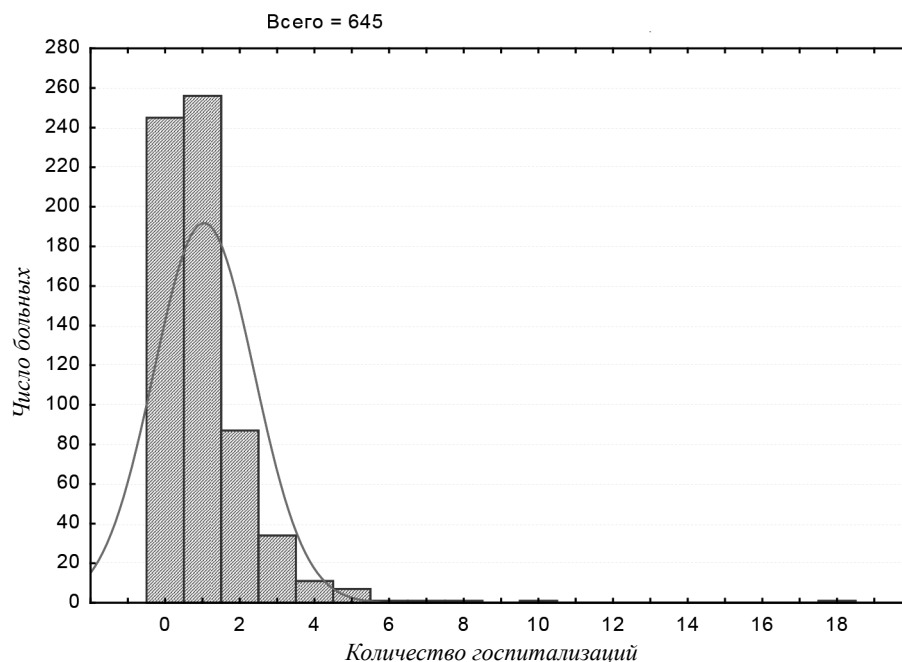


Рис. 2. Распределение частоты госпитализаций больных до назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Таблица 3

Время (дни) от обращения за психиатрической помощью до установления текущего диагноза

Город	Среднее значение	Медиана	Мин.	Макс.	Стандартное отклонение	Число больных
Москва	774,10	0	0	11262	1717,71	280
Оренбург	36,93	0	0	365	97,06	14
СПб	614,90	61	0	11352	1481,81	273
Казань	51,26	0	0	731	168,98	19
Тверь	865,46	198	0	5844	1537,80	24
Хабаровск	959,40	247	0	5507	1522,82	30
Всего	680,72	31	0	11352	1563,88	640*

Примечание: * – для 5 пациентов данные отсутствовали.

Таблица 4

Количество госпитализаций больных до назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Город	Среднее значение	Медиана	Мин.	Макс.	Стандартное отклонение	Число больных
Москва	1,02	1	0	5	1,03	280
Оренбург	1,29	1	0	4	0,91	14
СПб	0,99	1	0	18	1,66	278
Казань	1,26	1	0	5	1,28	19
Тверь	1,04	1	0	3	0,86	24
Хабаровск	1,19	1	0	4	1,14	27
Всего	1,02	1	0	18	1,03	645

Среднее количество госпитализаций больных в течение 12 месяцев до назначения им палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц составляло $1,02 \pm 1,03$ при медиане равной 1 (табл. 4), что соответствует частым госпитализациям, причем этот показатель (частые госпитализации) был характерным для обследованных больных во всех территориях, принимавших участие в исследовании. Действительно, распределение значений частоты госпитализации пациентов (рис. 2) демонстрирует, что более половины из них госпитализировались один (чаще всего) и более раз (хотя у около 40% больных госпитализаций до назначения ПП1М не было).

Длительность госпитализаций (табл. 5) до момента назначения ПП1М в среднем составляла 1,5 месяца (медиана 30 дней), значительно различаясь по территориям: имеет место практически двукратное различие между Москвой ($38 \pm 46,82$ дня; медиана 28 дней¹) и Казанью ($75,79 \pm 84,46$ дня;

¹ Короткий срок госпитализаций в Москве может быть связан, в том числе, с реорганизацией службы и развитием стационарозамещающих форм помощи.

медиана 57 дней). При этом максимальное значение длительности пребывания в стационаре превышало 1 год (390 дней). Данный пациент получал лечение в Санкт-Петербурге, однако и в других городах максимальные значения достаточно велики: от 153 дней в Твери до 287 дней в Москве. Соответственно, обнаруживаются крайне высокие значения стандартных отклонений данного показателя, что указывает на неоднородность выборки (рис. 3): большинство больных либо не госпитализировались (около 40%), либо госпитализация была непродолжительной (около 25%), однако 1/3 пациентов получали стационарное лечение длительное время, что было характерно для всех территорий.

Только 1/3 больных, которым назначался палиперидон пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц (34,23%), не имели группу инвалидности (табл. 6). При этом обнаруживались существенные различия по этому показателю в территориях: в Твери число таких пациентов превышало 60%, в Казани, Оренбурге и Хабаровске составляло 45% – 53%; однако в Москве (38,52%) и Санкт-Петербурге (24,73%) ПП1М

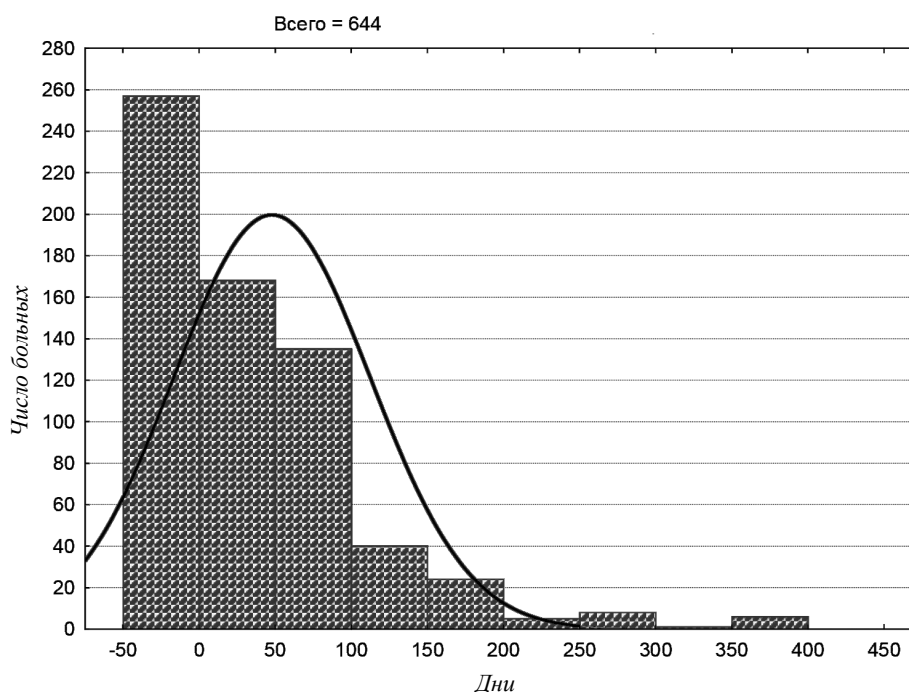


Рис. 3. Длительность пребывания больных в стационаре до назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Таблица 5

Длительность госпитализаций (дни) больных до назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Город	Среднее значение	Медиана	Мин.	Макс.	Стандартное отклонение	Число больных
Москва	38,35	28	0	287	46,82	280
Оренбург	74,00	59	0	263	63,97	14
СПб	51,95	20	0	390	77,45	278
Казань	75,79	57	0	281	84,46	19
Тверь	64,58	57	0	153	41,07	19
Хабаровск	59,85	53	0	250	60,92	27
Всего	47,89	30	0	390	64,50	637

назначался преимущественно больным со стойкой утратой трудоспособности, что (с учетом большого числа пациентов, получающих данный вид терапии, в этих городах) определяло общий результат. Кроме того, значительное число (от 17,24% в Хабаровске до 31,58% в Казани, по всей выборке – 22,19%) больных не работало, не имея группы инвалидности. Таким образом, подавляющая часть пациентов обнаруживала выраженную трудовую дезадаптацию (наименьшее число дезадаптированных в трудовом отношении пациентов было в Твери, наибольшее – в Санкт-Петербурге). Также следует обратить внимание, что длительность инвалидности у изученной выборки больных более, чем в 60% случаев была довольно значительной (превышала 5 лет); различия по реги-

онам были довольно заметными – в части случаев практически в 2 раза (от 44,5% в Твери до 88,9% в Казани), однако даже минимальные значения нельзя не признать высокими (табл. 7).

Как видно из табл. 8 в браке состояло только 15% обследованных больных (в Казани – лишь 5,26%); несколько более высокие цифры выявлялись в Твери (33,33%), Оренбурге (30,77%) и Хабаровске (23,33%), однако и здесь подавляющее большинство пациентов не имели собственной семьи. Более того, практически 2/3 больных никогда не были замужем или женаты (максимальное число таких пациентов было выявлено в Хабаровске – 73,33%)

Почти ¾ больных проживали с родителями или другими родственниками (табл. 9), еще 10% были

Таблица 6

Число больных с утратой трудоспособности, получавших палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц в различных территориях

Города	Число больных с инвалидностью											
	1 группа		2 группа		3 группа		Не инвалид		в т.ч. безработные		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Москва	8	2,96	134	49,63	24	8,89	104	38,52	61	22,59	270	100,0
Оренбург	0	0,00	6	40,00	2	13,33	7	46,67	4	26,67	15	100,0
СПб	3	1,09	176	64,00	28	10,18	68	24,73	58	21,09	275	100,0
Казань	1	5,26	8	42,11	0	0,00	10	52,63	6	31,58	19	100,0
Тверь	0	0,00	9	39,13	0	0,00	14	60,87	6	26,09	23	100,0
Хабаровск	0	0,00	9	31,03	7	21,14	13	44,83	5	17,24	29	100,0
Всего	12	1,90	342	54,20	61	9,67	216	34,23	140	22,19	631	100,0

Таблица 7

Длительность инвалидности у больных со стойкой утратой трудоспособности, получавших палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц

	Москва		Оренбург		СПб		Казань		Тверь		Хабаровск		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1 года	16	9.6	1	12.5	14	6.7	1	11.1	1	11.1	0	0.0	33	7.9
от 1 года до 3 лет	53	31.9	3	37.5	21	10.2	0	0.0	1	11.1	3	18.7	81	19.5
от 3 до 5 лет	16	9.6	0	0.0	29	14.0	0	0.0	3	33.3	3	18.7	51	12.3
более 5 лет	81	48.9	4	50.0	143	69.1	8	88.9	4	44.5	10	62.6	250	60.3
Всего	166	100	8	100	207	100	9	100	9	100	16	100	415	100

Таблица 8

Семейный статус больных

Город	Показатель	Холост/не замужем	Разведен(а)	Состоит в браке	Вдова /вдовец	Всего
Москва	Количество	176	43	35	1	255
	%	69,02	16,86	13,73	0,39	100,0
Оренбург	Количество	9	0	4	0	13
	%	69,23	0	30,77	0	100,0
СПб	Количество	182	47	38	6	273
	%	66,67	17,22	13,92	2,20	100,0
Казань	Количество	14	3	1	1	19
	%	73,68	15,79	5,26	5,26	100,0
Тверь	Количество	14	2	8	0	24
	%	58,33	8,33	33,33	0	100,0
Хабаровск	Количество	22	1	7	0	30
	%	73,33	3,33	23,33	0	100,0
Всего	Количество	417	96	93	8	614
	%	67,92	15,64	15,15	1,30	100,0

одиноки. Наибольшее число одиноких больных отмечалось в Казани (26,3%), наименьшее – в Хабаровске (3,3%). При этом в Твери максимальным было относительное количество пациентов, проживающих с собственной семьей (37,5%).

До начала терапии палипериδοном пальмитатом с режимом дозирования 1 раз в месяц (анализ за предшествующие 12 мес.) психотропную терапию получали 617 пациентов из обследованных 645 (28 чел. или 4,3% больных лечения не получали). Среди наиболее часто назначаемых антипсихотиков (табл. 10) предсказуемо был рисперидон и его метаболиты (рисперидон в таблетках – 21,1% больных, палипериδοн в таблетках – 19,4%, инъекционный рисперидон длительного действия – 12,8%; суммарно 53,3%), а также галоперидол (18,1%). Однако такая тенденция отмечалась не всех регионах, а только в Казани, Оренбурге, Санкт-Петербурге и, в определенной степени, в Москве (суммарно 78,9%, 64,3%, 61,1% и 47,5% случаев соответственно). В Твери и Хабаровске подавляющее большинство пациентов перед переводом на ПП1М получали препараты других групп (83,3% и 66,7% больных соответственно). Галоперидол наиболее часто назначался в Оренбурге и Казани (35,7% и 31,6% случаев соответственно). Назначение ПП1М без предшеству-

ющей антипсихотической терапии отмечалось почти исключительно в Москве (9,3% больных). Следует обратить внимание, что подобный подход противоречит имеющимся рекомендациям (в инструкции к препарату указывается, что «у больных, никогда не принимавших палипериδοн перорально или рисперидон перорально, перед началом лечения препаратом ксеплион рекомендуется в течение 2-7 дней проверить переносимость палипериδοна или рисперидона перорально»).

Назначаемая доза палипериона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц (табл. 11) в среднем составляла 95,9±24,4 мг (у большинства пациентов 75 мг (31,6%) или 100 мг (52,7%)). Более низкие дозы использовались редко (27 чел.; 4,2%). Наоборот, максимальная доза 150 мг применялась у 11,2% больных. При этом следует отметить, что двум больным назначались сверхвысокие дозы – 200 мг (оба назначения в Санкт-Петербурге: замужние женщины 60 лет, страдающие параноидной шизофренией более 25 лет, инвалиды 2 группы, одна из которых была некомплаентна на терапии таблетированным палипериδοном, а вторая получала полифармакотерапию, в том числе рисперидоном без нарушения режима лечения).

Таблица 9

Проживание обследованных больных

Город	Показатель	Проживает			
		с мужем /женой	с родителями (родственниками)	одинок	всего
Москва	Количество	42	215	21	278
	%	15,11	77,34	7,55	100,0
Оренбург	Количество	4	9	1	14
	%	28,57	64,29	7,14	100,0
СПб	Количество	41	202	33	276
	%	14,86	73,19	11,96	100,0
Казань	Количество	1	13	5	19
	%	5,26	68,42	26,32	100,0
Тверь	Количество	9	12	3	24
	%	37,50	50,00	12,50	100,0
Хабаровск	Количество	8	21	1	30
	%	26,67	70,00	3,33	100,0
Всего	Количество	105	472	64	641
	%	16,38	73,64	9,98	100,0

Таблица 10

Фармакотерапия до назначения палипериδοна пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Препараты*	Москва		Оренбург		СПб		Казань		Тверь		Хабаровск		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Рисперидон (табл.)	52	18,6	6	42,9	65	23,4	5	26,3	0	0	8	26,6	136	21,1
Рисполепт конста	37	13,2	1	7,1	36	12,9	3	15,8	4	16,7	2	6,7	83	12,8
Палипериδοн (табл.)	43	15,4	2	14,3	73	26,3	7	36,8	0	0	0	0	125	19,4
Другая терапия	122	43,5	5	35,7	102	36,7	4	21,1	20	83,3	20	66,7	273	42,4
в т.ч. галоперидол	48	17,1	5	35,7	53	19,2	6	31,6	1	4,2	4	13,3	117	18,1
Не получали лечение	26	9,3	0	0	2	0,7	0	0	0	0	0	0	28	4,3
Всего	280	100	14	100	278	100	19	100	24	100	30	100	645	100

Примечание: * – в том числе случаи комбинации нескольких препаратов.

Указанные тенденции сохранялись и в отдельных регионах (табл. 11): около половины пациентов в Москве, Оренбурге, Санкт-Петербурге и Хабаровске получали 100 мг палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц, однако в Казани и Твери число таких больных было значительно выше (73,7% и 91,6% соответственно); 75 мг наиболее часто назначались в Оренбурге (42,9%), Санкт-Петербурге (35,2%) и Москве (32,1%). В остальных регионах частота назначения 75 мг ПП1М была меньше: 20% больных в Хабаровске, 15,8% в Казани и 4,2% в Твери. Наоборот, в Хабаровске доза 150 мг назначалась наиболее часто; в остальных регионах – около 10% (в Оренбурге и Твери такая доза не назначалась).

В целом рекомендованные дозы 75-100 мг назначались более 80% больных с колебаниями по регионам от 70% до 100%.

До назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц по оценкам врачей режим терапии соблюдали только менее половины пациентов (табл. 12). Почти у 10% больных отмечалась плохая переносимость лечения, у 7,5% –

недостаточная эффективность; однако в большинстве случаев (35,7%) речь шла о собственно недостаточной комплаентности. При этом имели место заметные различия по этим показателям по регионам. Наиболее комплаентными считались больные в Казани (83,3%), Хабаровске (79,3%) и Оренбурге (76,9%); наименее – в Санкт-Петербурге (34,3%) и Твери (39,1%). При этом в Оренбурге и Казани не было отмечено случаев плохой переносимости терапии и ее неэффективности и только в 23,1% и 16,7% случаев соответственно регистрировалась некомплаентность. Однако самый низкий уровень некомплаентности (3,45%) был зарегистрирован в Хабаровске. В целом обращает на себя внимание весьма различающийся подход к оценке уровня и причин соблюдения/несоблюдения режима лечения пациентов, которым в дальнейшем назначался ПП1М в различных регионах Российской Федерации.

Показатели социального статуса больных (семейное положение, проживание, наличие группы инвалидности, трудовой статус) после назначения ПП1М изменились мало. Однако клиническое улуч-

Таблица 11

Дозы палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Доза	Москва		Оренбург		СПб		Казань		Тверь		Хабаровск		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
50	10	3,6	0	0	16	5,8	0	0	1	4,2	0	0	27	4,2
75	90	32,1	6	42,9	98	35,2	3	15,8	1	4,2	6	20,0	204	31,6
100	144	51,4	8	57,1	137	49,3	14	73,7	22	91,6	15	50,0	340	52,7
150	36	12,9	0	0	25	9,0	2	10,5	0	0	9	30,0	72	11,2
200	0	0	0	0	2	0,7	0	0	0	0	0	0	2	0,3
Всего	280	100	14	100	278	100	19	100	24	100	30	100	645	100
В среднем	96,6±24,5		89,3±12,8		93,5±24,9		101,3±19,5		96,9±11,2		110,0±28,3		95,9±24,4	

Таблица 12

Соблюдения режима терапии больными до назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц

Категории	Москва		Оренбург		СПб		Казань		Тверь		Хабаровск		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Низкая комплаентность	98	35,77	3	23,08	109	41,13	3	16,67	8	34,78	1	3,45	222	35,69
Плохая переносимость	20	7,30	0	0	31	11,70	0	0	4	17,39	5	17,24	60	9,65
Недостаточная эффективность	11	4,01	0	0	34	12,83	0	0	2	8,70	0	0,00	47	7,56
Комплаентны	145	52,92	10	76,92	91	34,34	15	83,33	9	39,13	23	79,31	293	47,11
Всего	274	100	13	100	265	100	18	100	23	100	29	100	622	100

Таблица 13

Динамика состояния пациентов

Динамика состояния	Москва		Оренбург		СПб		Казань		Тверь		Хабаровск		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без динамики	35	12,50	1	7,14	63	22,66	3	15,79	7	29,17	3	10,00	112	17,36
Улучшилось	240	85,71	13	92,86	210	75,54	16	84,21	14	58,33	26	86,67	519	80,47
Ухудшилось	5	1,79	0	0	5	1,80	0	0	3	12,50	1	3,33	14	2,17
Всего	280	100	14	100	278	100	19	100	24	100	30	100	645	100

шение было отмечено у 80,5% больных (табл. 13). Наиболее низкий уровень улучшения был зарегистрирован в Твери (58,3%), максимальный – в Оренбурге (92,9%). Ухудшение психического состояния наблюдалось лишь у отдельных пациентов. Отсутствие динамики было отмечено в 17,4% случаев (максимальный показатель в Твери – 29,1%, минимальный в Оренбурге – 7,1%).

Имеющееся клиническое улучшение подтверждается динамикой госпитализаций больных (табл. 14): их число в среднем снизилось в 5 раз ($p < 0,0001$), обнаруживая статистически значимые различия во всех регионах за исключением Твери (однако имеются основания полагать, что обнаруженная тенденция к снижению ($p = 0,08$) может достичь статистической значимости при увеличении размера выборки). Аналогично уменьшилась и длительность госпитализаций (среднее значение – в 4,6 раза). Однако, как и при оценке частоты поступлений в больницу, длительность стационаров значительно варьировала во всех изученных регионах. Хотя медиана во всех регионах составляла 0 (то есть не менее половины больных не госпитализировались), максимальные сроки лечения были достаточно велики: от 2 месяцев практически до 1 года (женщина 43 лет, инвалид 2 группы, ранее длительно находившаяся в психиатрической больнице (153 дня) и получавшая рисперидон в таблетках и в форме депо-инъекций, с плохой переносимостью психофармакотерапии).

Соответственно полученным данным, отмечалась высокая удовлетворенность специалистов результатами лечения (такую оценку дали почти 80% опрошенных), хотя 9% из них оценили результаты

терапии отрицательно, а 11,3% затруднились ответить (табл. 15). Наиболее низкая удовлетворенность лечением отмечалась в Твери (41,7% были удовлетворены результатами терапии и еще 1/3 затруднились ответить при 1/4 ответов «неудовлетворен»). Свыше 13% были неудовлетворены лечением в Хабаровске и Москве. Стопроцентная удовлетворенность лечением отмечалась в Оренбурге. Также следует обратить внимание на вариант ответа «затрудняюсь ответить», который при данном дизайне исследования отчасти может камуфлировать отрицательные оценки. Кроме Твери высокая частота подобных ответов отмечалась в Казани (31,6%) и отчасти в Санкт-Петербурге (14,4%).

По мнению врачей, 309 чел. (47,9%) из 645 чел., получавших палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц, могли бы быть переведены на препарат с длительностью действия 3 месяца (в Москве 114 чел. – 40,7%; в Оренбурге 9 чел. – 64,3%; в Санкт-Петербурге 147 чел. – 52,9%; в Казани 6 чел. – 31,6%; в Твери 10 чел. – 41,7%; в Хабаровске 23 чел. – 76,7%).

Заключение

Результаты проведенного анализа демонстрируют, что пациенты, которым в дальнейшем назначался палиперидон пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц существенно различались как между регионами, так и внутри одной территории. Эти различия касались не только демографических, но и клинико-социальных, а также терапевтических характеристик. Судя по имеющимся данным, у некоторых больных назначение ПП1М определялось не существующими показаниями, а проводи-

Таблица 14

Динамика госпитализаций больных

Город	Количество госпитализаций до и после начала терапии ПП1М			Длительность госпитализаций до и после начала терапии ПП1М (дни)		
	до	после	p	до	после	p
Москва	1,02±1,03	0,10±0,37	$p < 0,0001$	38,35±46,82	4,26±15,67	$p < 0,0001$
Оренбург	1,29±0,91	0,57±1,60	$p < 0,05$	74,00±63,97	25,00±83,99	$p < 0,05$
СПб	0,99±1,66	0,24±0,55	$p < 0,0001$	51,95±77,45	12,99±32,86	$p < 0,0001$
Казань	1,26±1,28	0,16±0,37	$p < 0,01$	75,79±84,46	4,32±13,35	$p < 0,01$
Тверь	1,04±0,86	0,67±1,37	$p > 0,05$	64,58±41,07	49,05±111,32	$p > 0,05$
Хабаровск	1,19±1,14	0,27±0,69	$p < 0,001$	59,85±60,92	16,07±39,78	$p < 0,001$
Всего	1,02±1,03	0,20±0,59	$p < 0,0001$	47,89±64,50	10,39±34,87	$p < 0,0001$

Таблица 15

Удовлетворенность специалистов результатами терапии палиперидоном пальмитатом с режимом дозирования 1 раз в месяц

Категории	Москва		Оренбург		СПб		Казань		Тверь		Хабаровск		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Крайне недоволен	0	0	0	0	3	1,08	0	0	1	4,17	0	0	4	0,62
Немного неудовлетворен	39	13,93	0	0	6	2,16	0	0	5	20,83	4	13,33	54	8,37
Затрудняюсь ответить	18	6,43	0	0	40	14,39	6	31,58	8	33,33	1	3,33	73	11,32
Вполне удовлетворен	189	67,50	12	85,71	208	74,82	13	68,42	10	41,67	7	23,33	439	68,06
Очень доволен	34	12,14	2	14,29	21	7,55	0	0,0	0	0,0	18	60,00	75	11,63
Всего	280	100,0	14	100,0	278	100,0	19	100,0	24	100,0	30	100,0	645	100,0

лось по принципу «терапии отчаяния» или исходя стремления «попробовать что-нибудь новенькое». Особенно обращает на себя внимание предшествующая назначению ПП1М психофармакотерапия: в значительном числе случаев пациенты либо не получали лечения, либо (чаще) среди препаратов не было рисперидона или палиперидона, что увеличивает опасность развития «неожиданных» побочных эффектов и осложнений терапии при использовании пролонгированных форм препарата.

В целом результаты лечения больных палиперидоном пальмитатом с режимом дозирования 1 раз в месяц следует признать удовлетворительными как в смысле существенного снижения частоты и длительности госпитализаций, так и экспертной клинической оценки состояния пациентов и удовлетворенности полученными результатами. Отсутствие заметных изменений в социальном статусе пациентов ожидаемо и может быть объяснено непродолжительным периодом наблюдения, недостаточным для существенного улучшения социального функционирования, которое, кроме того, требует присоединения

психосоциальных лечебно-реабилитационных мероприятий как неотъемлемой части оказания психиатрической помощи.

Таким образом, перевод пациентов на терапию палиперидоном пальмитатом с режимом дозирования 1 раз в месяц позволил достичь существенного улучшения их клинического состояния, однако для повышения эффективности лечения целесообразно осуществлять более строгий отбор больных, имеющих показания для выбора подобной терапевтической тактики. С этой целью необходимы дальнейшие исследования, направленные на подготовку клинически обоснованных рекомендаций для перевода на терапию ПП1М различных категорий пациентов и разработку тактики такого перевода. Кроме того, достижение пациентами социальных ремиссий (чему в настоящее время придается особое значение) требует в качестве обязательного компонента эффективного лечения проведения психосоциальной терапии с использованием бригадного полипрофессионального подхода к оказанию психиатрической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко А.Ю., Зайцева М.С., Костюк Г.Р., Ханнанова А.Н., Курмышев М.В. Эффективность антипсихотиков пролонгированного действия в терапии шизофрении у пациентов с частыми госпитализациями // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 24, № 4. С. 51–56.
2. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении рисперидоном конста в повседневной психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, №3. С. 66–73.
3. Шмуклер А.Б. Палиперидон с длительным высвобождением: результаты, представленные на XVIII европейском конгрессе по психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т.20, № 2. С. 97–99.
4. Шмуклер А.Б. Внебольничная психиатрическая помощь в психоневрологическом диспансере. М., 2016. 144 с.
5. Brissos S., Veguilla M.R., Balanza-Martinez V. A role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: A critical appraisal // Ther. Psychopharmacol. 2014. Vol. 4, N5. P. 198–219.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА С РЕЖИМОМ ДОЗИРОВАНИЯ 1 РАЗ В МЕСЯЦ В НАТУРАЛИСТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

А.Б. Шмуклер, Г.П. Костюк, А.Г. Софронов

В статье анализируются результаты мультицентрового исследования назначения палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц (ПП1М) больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (645 чел.). Подробно рассматриваются социально-демографические и клинические характеристики паци-

ентов, а также эффективность проводимого лечения. Делается вывод о необходимости дальнейшего изучения показаний для назначения ПП1М.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, палиперидон пальмитат

LOCAL EXPERIENCE IN PALIPERIDONE PALMITATE ONE-MONTH FORMULATION APPLICATION IN A REAL-WORLD SETTING

A.B. Shmukler, G.P. Kostyuk, A.G. Sofronov

The results of multicenter study of paliperidone palmitate one-month formulation prescribing to patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (N=645) are analysed in this article. Patients' social, demographic and clinical characteristics and treatment efficient are

discussed in detail. The conclusion about necessity of further research in paliperidone palmitate one-month formulation prescribing is made.

Key words: schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, paliperidone palmitate.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: george.kostyuk@gmail.com

Софронов Александр Генрихович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова), главный врач Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения «Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова» (СПбГКУЗ «ГПБ №3 им. И.И. Скворцова-Степанова»).

УДК 612.6.051

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПСИХИАТРА: АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.Ю. Корчагина¹, Г.Э. Мазо², А.О. Кибитов^{2,3}

*Сеть медицинских центров «Династия»¹,
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России²,
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России³*

В современной психиатрии подходы к лечению психических заболеваний лимитированы терапевтическими алгоритмами, которые разрабатываются на основании репрезентативных с точки зрения доказательной медицины клинических исследований. Безусловно, их использование в клинической практике снижает возможность необоснованного использования психотропных препаратов. Вместе с тем, в большинстве алгоритмов в качестве препаратов выбора указываются не конкретные препараты, а группы препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, атипичные антипсихотики и др.) [10]. Выбор определенного препарата для конкретного пациента остается сложной задачей, которую надо решать практическому врачу в каждом индивидуальном случае в зависимости от соотношения эффективности и переносимости. Препарат может быть потенциально очень эффективен для конкретного пациента, но при этом оказаться бесполезным в результате отказа от его приема из-за тяжелых побочных эффектов. Тот же препарат может очень хорошо переноситься, но при этом не давать необходимого терапевтического эффекта. На сегодняшний день неконтролируемость терапевтического ответа и непредсказуемость побочных эффектов при лечении психических расстройств являются существенными проблемами современной клинической психиатрии [1]. Многочисленные попытки выбора клинических ориентиров (психопатологическая структура болезненного состояния, тяжесть болезненных симптомов, коморбидность, пол, возраст) давали возможность только частично оптимизировать терапевтический процесс [8, 9].

Вместе с тем, достаточно обоснованным является положение о весомом вкладе генетической гетерогенности в вариабельность терапевтических и побочных эффектов психофармакотерапии от пациента к пациенту [3, 13]. Причиной такой вариабельности могут служить генетические различия в биоло-

гических системах, отвечающих за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [3], то есть фармакогенетические факторы. Основная задача фармакогенетики – изучение и анализ генетического влияния на межиндивидуальную вариабельность терапевтических и побочных эффектов фармакологических средств, уровень которой очень высок и оценивается в 45–75% [2].

В случае недостаточной эффективности и/или плохой переносимости лекарств у конкретного пациента для практикующего врача важно понять, чем именно может быть обусловлен подобный статус пациента.

Конечно, в первую очередь необходимо оценить правильность выставленного диагноза и адекватность назначенной терапии. В определенных случаях сложности в подборе терапии могут быть следствием психологических и личностных особенностей пациента. Пациенты с негативным опытом тяжелых побочных эффектов психофармакотерапии в анамнезе с настороженностью относятся к каждому новому назначению, не редко тщательно штудируют инструкцию, особенно раздел «побочные эффекты», изучают многочисленные отзывы на данный препарат на различных форумах и в социальных сетях, что может приводить к развитию ноцебо-эффекта препарата. Известно, что пациенты, страдающие от каких-либо соматических заболеваний, чаще обнаруживают побочные эффекты при приеме плацебо (инертных субстанций). В развитии ноцебо-эффекта имеют значение такие факторы как ожидания пациента и предшествующий опыт [16]. В этом случае внимание врача к психологическим и личностным особенностям пациента, тщательные разъяснения особенностей действия препарата, метаболизма лекарств и возможных причин индивидуальной плохой переносимости препаратов в прошлом, помогут наладить контакт с пациентом и повысить его комплаентность.

Другая причина сложной терапевтической ситуации может быть связана с генетически обусловленными особенностями метаболизма ксенобиотиков – фармакогенетическими причинами, когда действующая концентрация препарата на стандартных дозировках сильно отличается от ожидаемых (среднепопуляционных).

Полиморфизм гена цитохрома P450 CYP2D6, участвующего в метаболизме многих психотропных препаратов, может приводить как к более низкой активности фермента (статус «медленного» метаболизатора), повышая вероятность нежелательных побочных реакций, так и к повышению активности (статус «быстрого» метаболизатора), как следствие – к отсутствию эффекта при использовании стандартных доз [3, 4, 6].

Среди пациентов, имеющих побочные эффекты или недостаточный эффект терапии распространенность аллелей, ответственных за медленный и ультрабыстрый метаболизм, по данным исследований выше, чем в среднем в популяции [17]. Выявлена достоверная корреляция активности CYP2D6 и частоты развития нейрорептических побочных эффектов [4, 6]. В других работах было показано, что у гетеро- и гомозигот по аллельному варианту CYP 2D6 *4, ассоциированному с более медленной активностью фермента, чаще развивались побочные эффекты трициклических антидепрессантов [11]. По данным различных авторов, использование фармакогенетического тестирования может принести существенную пользу при назначении ряда препаратов, таких как трициклические антидепрессанты и ряд нейрорептиков [6, 14, 15].

Практический результат фармакогенетического анализа – возможность предварительного прогноза индивидуальной эффективности и безопасности лекарственного средства до его назначения [3]. На сегодняшний день наибольший уровень доказательности и максимальную степень готовности для внедрения в клиническую практику имеют фармакогенетические системы для оценки фармакогенетики метаболизма на основе генотипирования пациентов по полиморфным вариантам генов цитохромов P450 [2].

В настоящее время разработаны руководства по дозированию препаратов в зависимости от результата фармакогенетического тестирования [14, 15], в основном – генов семейства цитохромов P450. В США и Европе уже появились практические рекомендации для врачей-психиатров для оптимизации назначения терапии антипсихотиками и антидепрессантами с использованием генотипирования (гены CYP2D6, CYP2C19). Наличие таких рекомендаций позволяет врачу получить основания для назначения фармакогенетического тестирования и изменения терапевтической тактики по его результатам. Очевидна необходимость разработки в России собственных вариантов клинических рекомендаций с

учетом существенного влияния этнического фактора, для внедрения в практику оказания психиатрической помощи. Фармакогенетический подход способен повысить безопасность и эффективность курсового приёма психотропных средств, что будет иметь существенный фармакоэкономический эффект [2].

В настоящее время существуют убедительные научные доказательства целесообразности применения фармакогенетического тестирования в практику клинической психиатрии [3, 17]. Однако для практического врача в его рутинной ежедневной работе фармакогенетика часто представляется чем-то далеким, теоретическим и малопригодным для решения возникающего у него вопроса – как помочь конкретному пациенту. Развитие звена «трансляции» данных фармакогенетического анализа и «перевода» этих данных на клинически понятный язык с включением в терапевтические алгоритмы – ключевое условие дальнейшего развития персонализированного подхода к терапии психических заболеваний на основе фармакогенетического подхода [2].

Попытки внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику врачей-психиатров вызывают закономерные вопросы:

- 1) каким пациентам необходимо проводить тестирование?
- 2) по каким показаниям его назначать?
- 3) что может дать результат тестирования врачу и что – пациенту?
- 4) как интерпретировать результат тестирования?
- 5) как мотивировать пациента на прохождение теста, тем более, что это платная услуга, хотя и доступная в ряде коммерческих компаний? И как адекватно объяснить пациенту, что тактика врача может измениться после тестирования?
- 6) насколько можно доверять результату фармакогенетического тестирования, проведенного в коммерческой диагностической компании?
- 7) и наиболее важный вопрос: как оценить результат изменения терапевтической тактики врача-психиатра на основании результата тестирования?

Цель настоящей статьи: на основе детального рассмотрения реального клинического случая проследить все этапы и логику врача-психиатра при оценке целесообразности назначения фармакогенетического тестирования, изменения терапевтической тактики на основании полученных результатов и оценку терапевтического эффекта. Для выполнения цели были выделены моменты принятия ключевых решений врачом-психиатром: условные временные «точки» терапевтического алгоритма.

Клинический случай

Пациентка И., 1958 г.р., (59 лет) обратилась к врачу-психиатру в апреле 2017 года с жалобами на приступы головокружения, учащенного сердцебиения, тревоги, страх одной выходить на улицу, страх езды в транспорте, апатия, нарушения сна с затруд-

ненным засыпанием и ранними пробуждениями. Жалуется на навязчивые представления: как совершает неадекватные поступки (обнажается перед слушателями во время лекции, бросается под поезд в метро, выбрасывается с балкона, вонзает нож в спину сына), страх потерять над собой контроль и осуществить эти действия, сниженное настроение.

Анамнез жизни. Родилась в Ленинграде, в полной семье, старшей из двоих детей. Наследственную отягощенность психическими заболеваниями отрицает. Раннее развитие без особенностей. Посещала детский сад, в школу пошла в 7 лет. Адаптировалась удовлетворительно, училась хорошо. Образование высшее техническое, работает преподавателем в ВУЗе. Состояла в браке с 1983 по 1998 год, развелась из-за «алкоголизации мужа и его измен». Проживает одна в отдельной квартире. Имеет взрослого сына. Сын часто навещает, помогает, отношения с ним хорошие.

Перенесенные болезни: детские инфекции, редкие простудные заболевания. В 2011 году резекция прямой кишки по поводу рака прямой кишки 3 ст. Перенесла 6 курсов химиотерапии. В настоящее время – ремиссия.

Аллергический анамнез без патологии.

Наркологический анамнез: не курит, алкоголь и другие ПАВ не употребляет.

Анамнез заболевания. В детстве – пугливая, тревожная, неуверенная в себе, обидчивая и ранимая, избирательно общительная, при этом первой на контакт идти стеснялась. Пубертатный период, со слов, без особенностей.

После рождения сына в 1986 году (28 лет), отмечалось на протяжении года состояние послеродовой депрессии, со сниженным настроением, чувством вины, тревогой, с четкой суточной динамикой. Параллельно с этим появились навязчивости – страх за жизнь сына: если ребенок немного не доедал, боялась, что он умрет от голода. Через несколько месяцев, когда ребенку исполнилось приблизительно 8 месяцев, во время его купания едва его не уронила, испугалась, что убьет его, с этого времени боялась проходить мимо унитаза, раковин, ванны: представляла себе, как она его топтит. Обратилась к психиатру, который, со слов, сказал, что она не нуждается в медикаментозной терапии и «она здорова, и все само пройдет». Через 3 года навязчивые представления и страхи дезактуализировались, в дальнейшем чувствовала себя хорошо несколько лет.

В 2004 году (46 лет) без видимых причин вновь отметила снижение настроения, ухудшение сна с ранними пробуждениями, на этом фоне возникли навязчивые представления, как она совершает те или иные нелепые и неадекватные поступки. Обращалась к психотерапевту, но рассказывала только о плохом настроении, о навязчивых представлениях не говорила. Принимала миансерин (дозировку не помнит) с временным положительным эффектом.

В 2006 году поступила психологический факультет педагогического университета, «так как всегда хотела разобраться в себе». В дальнейшем посещала различные психотерапевтические и «псевдопсихологические» тренинги («психологические интенсивы», экзистенциальных психотерапевтов, гештальты и пр.).

В перименопаузальном периоде (50 лет) появились вегетативные расстройства: периодическое ощущение жара, потливость; ощущение онемения ног, «мушки» перед глазами, страх потери сознания в общественных местах, особенно в метро, страх сойти с ума. Данная симптоматика купировалась с установлением менопаузы – в 55 лет.

Состояние резко ухудшилось летом 2015 году, после «интенсива по гештальт-терапии». Снизилось настроение, стала вновь нарастать тревожно-фобическая симптоматика, связанная с навязчивыми представлениями и страхом потери контроля.

С этими жалобами обратилась в ПНД по месту жительства, откуда была направлена на госпитализацию в психиатрический стационар, где был выставлен диагноз «обсессивно-компульсивное расстройство». Находилась на стационарном лечении с 16.07.15. по 18.08.15. Получала амитриптилин до 75 мг/сутки, кветиапин до 300 мг/сутки, карбамазепин до 400 мг/сутки, без особого эффекта, с плохой переносимостью терапии в виде сильной сонливости, заторможенности, затрудненного мочеиспускания, ухудшения зрения.

После выписки улучшения состояния не отмечала, обратилась к психиатру в частную клинику, где наблюдалась в дальнейшем амбулаторно. Получала сертралин, до 100 мг/сутки, с выраженной сонливостью, без улучшения состояния, затем эсциталопрам 10 мг/сутки и флуфенекс 1,5 мг/сутки с развитием неусидчивости, заторможенности, галоперидол 1,5 мг/сутки с развитием нейролепсии, при добавлении к терапии биперидена в дозе 2 мг/сутки – выраженные запоры, ухудшение зрения. Был назначен кломипрамин 50 мг/сутки и оланзапин 5 мг/сутки с улучшением в виде редукции навязчивостей и улучшения настроения. Остаточная симптоматика в виде сохраняющихся редких навязчивых представлений, не сопровождающихся аффективной реакцией. Терапию переносила хорошо.

Весной 2017 года состояние стало ухудшаться, несмотря на продолжающуюся терапию. Снизилось настроение, вновь актуализировались навязчивые представления с вторичной фобической симптоматикой, избегающим поведением, сомато-вегетативными расстройствами.

Для подбора терапии было принято решение о повторной госпитализации в психиатрический стационар для подбора терапии с проведением перед этим фармакогенетического тестирования.

Точка 1 принятия решения. Оценка эффективности и переносимости фармакотерапии.

Пациентка в течение длительного времени (два года) принимает психотропные препараты, при этом существенных изменений в состоянии нет. На фоне приема комбинации оланзапина (5 мг/сут) и кломипрамина (75 мг/сут) отмечались выраженные **холинолитические побочные эффекты** с нарушениями аккомодации, сильной сухостью во рту, запорами, снижением артериального давления. Также пациентка сообщала, что и ранее у нее отмечались выраженные побочные эффекты при приеме антидепрессантов (сертралин, амитриптилин) и антипсихотиков (флупентиксол и галоперидол) в очень низких дозах, при этом попытки скорректировать эти реакции бипериденом приводили к усилению холинолитических эффектов. Пациентка высказывала опасение, что назначение новых препаратов может привести к появлению побочных эффектов.

На основании анализа опыта применения фармакотерапии было сделано предположение, что низкая эффективность связана с невозможностью назначения пациентке терапевтических доз препаратов из-за выраженных побочных эффектов.

В этой точке принятия решения выбор врача был между двумя тактиками.

1. Стандартный подход: назначение антидепрессанта, который пациентка еще не принимала и который имеет минимальное влияние на холинергическую трансмиссию. Преимущество: соответствие алгоритмам терапии депрессии. Имеется вероятность, что новый препарат пациентка будет переносить лучше, но для оценки результативности терапии потребуется не менее 4 недель. В случае появления побочных эффектов терапию придется отменить раньше.

2. Персонализированный подход: назначение фармакогенетического тестирования. Преимущество – назначение препарата на основании оценки особенностей метаболизма пациентки. При выборе такого подхода имеется ряд трудностей: четкое обоснование необходимости проведения исследования, которое не входит в стандарты оказания помощи; формирование клинической гипотезы, на основании которой будут выбраны показатели для генетического анализа; выбор лаборатории для проведения генетического тестирования; сложности в трактовке результатов; мотивация пациента и понятное для него объяснение, с какой целью назначается обследование и что оно может изменить в его лечении.

Принятие решения о проведении дополнительных обследований в описанном клиническом случае основывалось на сочетании проблем: 1) плохая переносимость; 2) низкая эффективность; 3) опасения пациентки, снижающие комплаенс вплоть до сопротивления приему новых для нее препаратов.

На основании оценки опыта применения психотропных препаратов было сделано предположение: возможно, пациентка является «медленным» метаболизатором по одному или нескольким цитохромам

P450, что может быть причиной высокого уровня выраженности побочных эффектов. В связи с этим было принято решение – рекомендовать пациентке выполнение фармакогенетического исследования в отношении генов, контролирующих фармакокинетические системы.

Точка 2 принятия решения. Согласие пациента на проведение фармакогенетического исследования.

Фармакогенетическое тестирование – обследование, которое может быть выполнено только при согласии пациента. При этом важно, чтобы пациент понимал значение полученных результатов и их возможное влияние на изменение подхода к терапии. Отказ пациента от проведения исследования означает переход к стандартным подходам выбора терапии.

Пациентке было разъяснено, что ее плохая переносимость может быть связана как с ее негативными ожиданиями относительно фармакотерапии, так и генетическими особенностями. В доступной форме ей была дана информация, что большинство психотропных препаратов метаболизируется в печени особыми ферментами, и у разных людей активность их ферментов может значительно отличаться. Это зависит от генотипа. У некоторых пациентов есть генетические особенности, в силу которых определенные препараты медленнее выводятся из организма, а стандартные дозы ведут к плохой переносимости. Можно сделать анализ, который точно определит, есть ли данная особенность у конкретного пациента. Это поможет в выборе терапии в дальнейшем – врач не будет назначать препараты, метаболизирующиеся определенным ферментом, либо будет проводить коррекцию дозировок вплоть до минимально возможных.

Таким образом, результаты генетического тестирования помогут выяснить, преобладают ли в конкретном случае психологические причины или генетические особенности.

Точка 3 принятия решения. Выбор лаборатории и выбор генов.

Учитывая имеющуюся гипотезу о возможности особенностей метаболизма у пациентки, был назначен анализ на полиморфизмов цитохромов P450 2D6 и 2C19 и гликопротеина Р.

Генетическое тестирование лучше проводить в лабораториях, которые указывают в заключении интерпретацию данных для пациента и врача, в котором прописано, какому именно типу метаболизма соответствует данный генотип. Однако, если лаборатория дает результат в виде варианта генотипа, то в этом случае можно найти интерпретацию данного результата в ряде источников. Информацию о том, какими именно вариантами цитохрома P450 метаболизируется тот или иной препарат часто, но не всегда, можно найти в инструкциях к препаратам, а также в ряде публикаций [12].

Лаборатории проходят проверки и имеют международные сертификаты качества. Однако, следует

учитывать человеческий фактор и возможность ошибок, что встречается не так редко, поэтому, если результат отличается от предполагаемого врачом, имеет смысл свериться с научными публикациями и проверить, как правильно интерпретировать тот или иной вариант генотипа, выданный в заключение лаборатории.

Исследование выполнялось в коммерческой диагностической лаборатории за счет самой пациентки. Выбор генов и полиморфизмов не проводился, использовался стандартный вариант анализа генов фармакокинетики диагностической лаборатории. Заключение диагностической лаборатории содержало результат генотипирования ДНК по полиморфизмам двух генов системы цитохромов P450: CYP2D6 и CYP2C19, гликопротеина P и интерпретацию генетических данных врачом диагностической лаборатории.

Результат тестирования.

1. Пациентка имеет генотип 1*4* по гену фермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6): классифицирован лабораторией как «снижение ферментативной активности».

2. Пациентка имеет генотип T/T по полиморфному локусу C3435T гена гликопротеина P (MDR 1): классифицирован лабораторией как «низкий уровень продукции транспортера».

Точка 4 принятия решения. Оценка результатов тестирования и их влияние на терапевтическую тактику.

Врач оценил данные результаты как подтверждение того, что пациентка относится к «медленным» метаболитам по цитохрому P450 2D6, а также о возможной сниженной активности гликопротеина P, что приводит к более интенсивному проникновению препаратов через ГЭБ, повышая риск неблагоприятных центральных побочных реакций.

Пациентке было объяснено, что ее индивидуальными особенностями является повышенная чувствительность к большинству препаратов, что требует: 1) большей осторожности в подборе терапии; 2) применения более низких дозировок; 3) более плавное повышение доз в динамике; 4) большая длительность терапии до достижения результата, что требует терпения как от самой пациентки, так и от лечащих врачей.

Пациентка была госпитализирована в стационар, где находилась на лечении с 04.05.17. по 09.06.17.

При поступлении: Сознание ясное, ориентирована правильно. Бредовых идей и обманов восприятия не выявляется. Фиксирована на навязчивостях, говорит, что испытывает чувство стыда, озвучивая их. Настроение снижено, особенно в утренние часы. Эмоционально несколько выхолощена, мимика обеднена. Без выраженной психомоторной заторможенности. Суицидные мысли отрицает.

В связи с тем, что на первом плане была тревожно-депрессивная симптоматика с ранними

пробуждениями, типичной сезонной и суточной динамикой, отсутствием нарушений мышления и признаков личностного дефекта, был выставлен диагноз: «рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени» F33.1 с обсессивными симптомами.

Точка 5 принятия решения. Изменение в лекарственной терапии с учетом данных фармакогенетического тестирования

Было принято решение о продолжении терапии кломипрамином в небольших дозах, так как, кломипрамин является одним из препаратов выбора для терапии обсессивной симптоматики, которая присутствовала у пациентки на всем протяжении заболевания. При этом основной акцент был сделан на скорость титрации и возможность использования низких доз препарата. Учитывая, что кломипрамин метаболизируется несколькими изоферментами цитохрома P450 – 1A2, 2C19, 2D6 и 3A4 [5], данные генетического анализа дали возможность предположить, что малые (субтерапевтические) дозы кломипрамина могут оказаться эффективными, при этом риск побочных эффектов может быть снижен.

Однако, в связи с тем, что в прошлом монотерапия антидепрессантами у пациентки результата не давала, было принято решение о добавлении к терапии антипсихотика с целью аугментации. Традиционно используемые с данной целью препараты (рисперидон, арипипразол) метаболизируются с помощью цитохрома P450 2D6 [12], поэтому было принято решение не рассматривать их в качестве возможного варианта. Другие антипсихотики, рекомендованные с целью аугментации антидепрессивной терапии – оланзапин, кветиапин – показали у данной пациентки в прошлом плохую переносимость и отсутствие стабильного эффекта, пациентка негативно относилась к их повторному назначению. Поэтому был выбран препарат трифлуоперазин, так как он метаболизируется CYP 1A2 и не зависит от активности CYP 2D6 [12]. Хотя трифлуоперазин и не входит в рекомендации для аугментации антидепрессивной терапии, в данном конкретном случае назначение его можно считать обоснованным.

Доза повышалась постепенно, кломипрамин от 50 до 75 мг/сутки, трифлуоперазин от 2,5 до 7,5 мг/сутки. На этом фоне отмечалась положительная динамика, значительно уменьшилась частота появления навязчивых представлений, они перестали сопровождаться выраженной эмоциональной окраской, выравнилось настроение, пациентка стала активнее, общительнее, оживились мимические реакции, улучшились сон и аппетит. Негативного отношения к приему препаратов не было. Пациентка была выписана с рекомендацией продолжить прием кломипрамина 75 мг в сутки, трифлуоперазин 7,5 мг/сутки.

Через 4 недели после выписки пациентка предъявляла жалобы на сонливость в первой половине дня, ухудшение зрения. Других жалоб не было, в целом

оценивала переносимость терапии как хорошую. Отмечала значительную редукцию навязчивостей, исчезновение тревоги, перестала прибегать к помощи сына и избегать поездок в одиночестве, отметила улучшение настроения.

Было рекомендовано перераспределение разовых доз лекарств с упором на прием большей части дозы препаратов в послеобеденное время. На этом фоне дневная сонливость уменьшилась. С декабря 2017 года дозировки препаратов были снижены, кломипрамин до 50 мг/сутки, трифлуоперазин до 2,5 мг/сутки. В конце сентября 2018 года при очередном осмотре жалоб не предъявляет. Настроение не снижено. Критична к своему состоянию. Тревога не выражена, спокойно рассказывает о самочувствии. Регулярно принимает назначенную терапию.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о целесообразности назначения генетического тестирования определенной группе пациентов. Действительно, стабильное хорошее состояние было достигнуто после проведения анализа и назначения терапии на основании его результатов. Вместе с тем, данные о связи полиморфизма гена MDR 1 с риском развития побочных эффектов не обладают достаточным уровнем доказательности [3], необходимо признать, что данные генетического тестирования по этому гену представляют сомнительную практическую ценность.

Генотип 1*4* по гену фермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) был справедливо классифицирован лабораторией как «снижение ферментативной активности», это означает, что пациент с таким генотипом относится к типу «промежуточных» метаболизаторов, у которых скорость метаболизма ксенобиотиков снижена относительно условной нормы, но не достигает уровня «медленных» метаболизаторов. Для практического врача такое заключение лаборатории является подтверждением его гипотезы о низкой скорости метаболизма как возможной причине плохой переносимости фармакотерапии. В тоже время, коммерческие лаборатории предлагают, как правило, 1–2 полиморфизма в генах каких-либо цитохромов P450, выбор которых остается на усмотрение самой лаборатории. Однако известно, что адекватная классификация индивидуума по уровню метаболизма возможна только при учете нескольких полиморфизмов нескольких генов цитохромов P450 [3].

В условиях практики, наличие даже такого заключения принесло значительную пользу и привело к коррекции дозировок антидепрессанта и замене антипсихотика. Врач справедливо заключил, что наличие у пациентки генотипа CYP 2D6 1*4* связано со снижением скорости метаболизма препаратов и более высоким риском развития побочных эффектов ряда препаратов, в том числе применяв-

шихся у пациентки ранее (амитриптилин, сертралин, галоперидол). Плохая переносимость терапии привела к преждевременной отмене терапии, что утяжеляло течение заболевания.

Несмотря на результаты тестирования, врач выбрал препарат, в метаболизме которого участвует фермент, активность которого у пациентки снижена, но акцент был сделан на коррекцию дозировок. Пациентке было разъяснено, что из-за индивидуальных особенностей метаболизма ей назначаются меньшие дозы, чем были бы назначены в случае получения другого результата анализа. Особое внимание уделялось скорости титрации препарата: дозы повышались постепенно, снижались при ухудшении переносимости препаратов с последующей более плавной титрацией. Были перераспределены разовые дозы препаратов с приемом большей части в вечернее время, что позволило улучшить переносимость терапии. Это позволило добиться редукции основной симптоматики при достаточно неплохой переносимости. Кроме того, разъяснения тактики врача, основанные на результатах анализа, позволили пациентке более спокойно относиться к назначению препарата, с пониманием относиться к появлению побочных эффектов.

Достижение ремиссии при хорошей переносимости терапии, повышение качества жизни, и, следовательно, удовлетворенность пациента проводимой терапией – является основной целью лечения. Для достижения этих результатов необходимы для врача ориентиры для выбора препаратов, а для пациента – доверие врачу, основанное на понимании, что выбор лекарства не является случайным. Не всегда для пациента звучит убедительным, что назначение препарата основывается на результатах проведения большого количества исследований с большим количеством участников. Для пациента важно, чтобы учитывались именно его индивидуальные особенности.

В психиатрии при отсутствии биохимических маркеров особое значение приобретает возможность генетического тестирования, дающее информацию об индивидуальных особенностях метаболизма препарата. Однако, генетическое тестирование не входит в протоколы ведения пациентов, что не дает возможности широкого использования этого метода. Кроме того, большинство практических врачей не рассматривают генетическое тестирование как метод, дающий важную информацию, которая может помочь в выборе препарата. Вместе с тем, как видно из приведенного клинического случая, фармакогенетическое тестирование позволяет улучшить качество помощи пациентам за счет индивидуализированного выбора препаратов. Проведение фармакогенетического тестирования влияет на создание оптимальной терапевтической среды, так как дает пациенту понимание, что врач готов идти на диалог.

Есть основания полагать, что уже в недалеком будущем будут разработаны генетические панели, которые будут использовать не только в случае терапевтической резистентности и плохой переносимости, но и каждому пациенту до назначения терапии. Такой подход дает возможность ряду пациентов избежать опыта побочных эффектов, что повысит комплаентность и сделает терапию действительно персонифицированной. Кроме того, даже

при получении среднестатистического результата «нормальный метаболизм» – у пациента повышается уровень доверия к врачу, так как он видит, что врач внимательно учитывает его индивидуальные особенности, прислушивается к мнению пациента, старается подобрать препарат, обеспечивающий не только хороший результат в плане достижения ремиссии, но и повышающий качество жизни, что невозможно при плохой переносимости терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов А.М. Фармакогенетика в психофармакологии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18. № 1. С. 89–98.
2. Кибитов А.О. Фармакогенетика в психиатрии: ожидания, реальность и дорожная карта // Психическое здоровье. 2018. Т. 16. № 4. С. 27–30.
3. Кибитов А.О., Ивашенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2017. № 1. С. 2–13.
4. Кирничная К.А., Сосин Д.Н., Иванов М.В., Михайлов В.А., Ивашенко Д.В., Ершов Е.Е., Тараскина А.Е., Насырова Р.Ф., Крупицкий Е.М. Фармакогенетический подход к оценке риска развития индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т. 115. № 4. С. 113–125.
5. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под. ред. В.Г.Кукеса. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Курьлев А.А., Андреев Б.В. Влияние полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность антипсихотиков // Психическое здоровье. 2018. Т. 16. № 1. С. 26–39.
7. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 112 с.
8. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога, 2013. 372 с.
9. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Вовин Р.Я. Терапевтическая динамика и предикторы ответа на терапию при использовании селективных серотонинергических антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5. № 2. С. 49–52.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2016. № 3. С. 27–40.
11. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 61–68.
12. Сюняков Т.С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го конгресса европейской коллегии нейропсихофармакологии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2014. № 3. С. 25–35.
13. Gaikovitsh E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 59. N 4. P. 303–312.
14. Hicks J.K., Sangkuhl K., Swen J.J., Ellingrod V.L., Müller D.J., Shimoda K., Bishop J.R., Kharasch E.D., Skaar T.C., Gaedigk A., Dunnenberger H.M., Klein T.E., Caudle K.E., Stingl J.C. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 102, N 1.
15. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K., Müller D.J., Ji Y., Leckband S.G., Leeder J.S., Graham R.L., Chiulli D.L., Llerena A., Skaar T.C., Scott S.A., Stingl J.C., Klein T.E., Caudle K.E., Gaedigk A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // Clin. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 98. N 2. P. 127–134.
16. Liccardi G.L., Senna G., Russo M., Bonadonna P., Crivellaro M., Dama A., D'Amato M., D'Amato G., Canonica G.W., Passalacqua G. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2004. Vol. 4. N 2. P. 104–107.
17. Rau T.L., Wohlleben G., Wuttke H., Thuerauf N., Lunkenheimer J., Lanczi M., Eschenhagen T. CYP2D6 genotype: Impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study // Clin. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 75. N 5. P. 386–393.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПСИХИАТРА: АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.Ю. Корчагина, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов

Неконтролируемость терапевтического ответа и непредсказуемость побочных эффектов фармакотерапии является существенной проблемой современной психиатрии. Цель настоящей статьи: на основе детального рассмотрения реального клинического случая проследить все этапы и логику врача-психиатра при оценке целесообразности назначения фармакогенетического тестирования, изменения терапевтической тактики на основании полученных результатов и оценку терапевтического эффекта. Предпринята попытка ответить на практические вопросы: 1) каким пациентам необходимо проводить тестирование; 2) по каким показаниям его назначать; 3) что может дать результат тестирования врачу и что – пациенту; 4) Как интерпретировать результат

тестирования; 5) как объяснить пациенту целесообразность проведения анализа; 6) насколько можно доверять результату фармакогенетического тестирования; 7) как оценить результат изменения терапевтической тактики врача-психиатра на основании результата тестирования? По результатам детального анализа приведенного клинического случая, можно заключить, что фармакогенетическое тестирование позволяет улучшить качество помощи пациентам за счет индивидуализированного выбора препаратов.

Ключевые слова: антидепрессанты, депрессивное расстройство, фармакогенетика, фармакогенетическое тестирование, полиморфизм гена цитохрома P450, психофармакотерапия, психиатрия.

PHARMACOGENETIC TEST IN THE PRACTICE OF A PSYCHIATRIST: DECISION-MAKING ALGORITHM AND THERAPEUTIC TACTICS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

N.Y. Korchagina, G.E. Mazo, A.O. Kibitov

Uncontrollability of the therapeutic response and unpredictability of the side effects of pharmacotherapy is a significant problem in modern psychiatry.

The objective of this article, which is based on our scrutiny of an actual clinical case, was to follow all the stages of deductive reasoning of a psychiatrist in evaluation of pharmacogenetic testing prescription feasibility, changes in treatment tactics based on the obtained results and evaluation of the therapeutic effect. An attempt was made to answer following practical questions: 1) which groups of patients should be tested; 2) what are the indications for the pharmacogenetic testing; 3) what benefits both patient

and doctor could achieve from this test; 4) how to interpret the test results; 5) how to explain the expediency of the analysis to the patient; 6) how can one trust the result of the pharmacogenetic testing; 7) how to properly evaluate the change in the therapeutic tactics based on the result of testing? Based on our detailed analysis of the discussed clinical case, it can be concluded that pharmacogenetic testing improves quality of medication with the personalised choice of drugs.

Key words: antidepressants, major depressive disorder, pharmacogenetics, pharmacogenetic testing, CYP2D6 polymorphisms psychopharmacology, psychiatry.

Корчагина Наталья Юрьевна – врач-психиатр, сеть медицинских центров «Династия», Санкт-Петербург; e-mail: kortna@gmail.com
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

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им В.П.Сербского» Минздрава РФ, 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

ОСОБЕННОСТИ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА НАРКОГЕННОЙ МАРГАНЦОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И.А. Носатовский

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

К психостимуляторам, обладающим наркотическим эффектом, в основном, относятся кокаин, амфетамин, кофеин, а также группа кустарных препаратов эфедрина, включая псевдоэфедрин и производные фенилпропаноламина. Последние популярны у молодых лиц, склонных к искусственной стимуляции психической активности. Злоупотребление этими веществами, наряду с возбуждающим действием, постепенно формирует органические нервно-психические расстройства, которые отражают эффект дополнительных компонентов ПАВ.

В 80–90 годы XX века в СССР получила распространение эфедроновая наркомания, отличающаяся широким набором неврологических осложнений [4]. Двумя десятилетиями позже на территории РФ возникла, так называемая, фенилпропаноламиновая (ФПА) наркомания [6]. При обеих наркотических «эпидемиях» близкие по химической структуре стимуляторы – эфедрон (меткатинон) или псевдоэфедрин получали кустарным путем при окислении эфедрина или ФПА в присутствии марганцовокислого калия и щелочи [1]. Дешевизна и доступность прекурсоров, простота изготовления кустарного ПАВ определили широкую распространенность зависимости и многочисленность соответствующих публикаций [6]. ФПА зависимость протекает злокачественнее, чем эфедроновая, при которой быстрее возникают тяжелые нервно-психические осложнения. Их причина связана с марганцевой интоксикацией, уровень которой прямо не коррелирует с тяжестью клинических расстройств [9]. Немалое значение принадлежит индивидуальной чувствительности организма к Mn. Начальные формы интоксикации оказались обратимы. При «продвинутых» – энцефалопатических формах, интоксикационная симптоматика относительно стабильна и мало курабельна. Марганцевая энцефалопатия (МЭ) после своего возникновения утрачивает связь с потреблением ПАВ и нервно-психическая симптоматика способна к саморазвитию [1]. В стране пока не решена оценка распространенности ФПА зависимости. Государ-

ственная регистрация отдельно не выделяет такой вид зависимости, он включен в единый раздел наркоманий, вызванных стимуляторами. Масштабность проблемы подтверждается косвенными, но ясными данными, отраженными в специальной литературе, профессиональных руководствах, на обновляемых сайтах и форумах интернета, сообщениях в периодической печати, регистрационных базах больных наркологических и неврологических центров.

В РФ приняты законодательные меры, ограничивающие рынок препаратов, содержащих ФПА. Из продажи изъяты противостудные и анорексические средства, содержащие ФПА: «колдакт», «колдрекс», «колдар», «эффект», «флюкодор» и др. Это привело к заметному сокращению первичной заболеваемости такого рода. Однако у абстинентов, которые ранее злоупотребляли ПАВ, сохраняется тяжесть МЭ [6]. Последнее время за рубежом, особенно в Польше, вновь заметно оживился интерес к эфедроновой наркомании с чертами кризисной проблемы [13].

Марганцевые отравления, обычно, встречаются у работающих в электротехнической, горно-рудной промышленности, пренебрегающих санитарными мерами безопасности. Сегодня, проблема марганцевых поражений переместилась из области промышленно-профессиональной в сферу практической наркологии [7].

Клиника ближайшего периода наркотических марганцевых отравлений неплохо изучена [1, 6, 7], однако картина отдаленных последствий интоксикации остается не достаточно ясной. Дефицит этой информации наблюдается в современных руководствах по психиатрии, наркологии [8, 9]. Отсутствуют данные о функциональных возможностях пациентов, фармакотерапии, социальных проблемах больных на отдаленных этапах заболевания.

Цель работы: Ретроспективный анализ медико-социальных последствий лиц, злоупотреблявших ПАВ на основе ФПА. **Задачи:** 1) выяснение клинической структуры отдаленных этапов больных нарко-

генной МЭ, 2) определение их функциональных возможностей, 3) установление сроков наступления стойкой нетрудоспособности, 4) перспективы лечебных и профилактических мероприятий.

Материал и методы

Обследовано группа из 59 амбулаторных больных МЭ обоего пола в возрасте от 26 до 40 лет (в среднем – $32,1 \pm 3,7$ года). Группа сформирована из когорты 142 пациентов, которые ранее (11–13 лет назад) злоупотребляли марганецсодержащим наркотиком на основе ФПА, амбулаторно или стационарно получали лечебно-диагностическую помощь в МНИИ психиатрии и в последующем состояли там под наблюдением. Многие из пациентов по разным причинам оказались не доступны для настоящего изучения. Размер группы определялся приверженностью пациентов к лечебным мероприятиям в состоянии наркотической ремиссии, их психофизическим состоянием, мобильностью и т.д. В исследование включены лица только с «наркогенной» нервно-психической патологией. Продолжительность злоупотребления наркотиком в прошлом варьировала от 2 до 28 месяцев (в среднем – $10,2 \pm 3,4$ мес.).

В соответствии с целью исследования регистрировалась 12-летняя динамика показателей нервно-психического статуса больных, стойкой нетрудоспособностью, параметры социального функционирования и др. Использованы инструменты количественной оценки аффективных, тревожных, когнитивных нарушений [11]. Двигательные нарушения оценивались по унифицированной шкале болезни Паркинсона – UPDRS, часть 3 [12].

Критериями исключения являлись больные: 1) с пороками развития, 2) с нервно-психической патологией, существовавшей прежде воздействия ПАВ на основе ФПА, 3) подвергшиеся тяжелым внешним воздействиям и заболеваниям в период наркотической ремиссии; 4) возобновившие употребление иных наркотических веществ. Обсуждена эффективность фармакотерапии в период относительной стабилизации клинической картины у больных, в начальном периоде – (первые 1,5–2,5 года) существования МЭ.

Сравнивались параметры актуального статуса больных и его параметры, зарегистрированные нами 10–13 лет назад. Достоверность различия параметров определялась при использовании парного критерия t Стьюдента.

Результаты исследования

Ретроспективный поиск истоков новой клинической реальности и условий их достижения. В дебюте наркотического «поветрия» врачи были застигнуты врасплох заболеванием лиц молодого возраста с необычными двигательными расстройствами. Врачи, вне наркологических учреждений, недостаточно ориентированы в преходящей, мало

специфической абстинентной симптоматике. Точная трактовка медицинских данных выходила за пределы их повседневного медицинского опыта. Диагностические трудности возрастают из-за скрытности больных, которые не сообщают о злоупотреблении ПАВ кустарного изготовления. Анамнестические сведения, полученные от родственников, обычно, оказываются неточными и редко проявляют существо дела. При недостоверном анамнезе, корректная интерпретация клиники прогрессирующего поражения подкорковых ганглиев и их связей была непродуктивной. Поэтому заболевание превратно расценивалось как демиелинизирующий процесс, болезнь двигательного нейрона (боковой амиотрофический склероз), наследственные формы подкорковой дегенерации, эндогенное процессуальное расстройство и др. Диагностические ошибки возникали не только в территориальных медицинских учреждениях, но и в специализированных исследовательских центрах. Поэтому больные длительно не получали адекватного лечения.

Оказалось, что помимо теоретической «вооруженности» специалистов, важна актуальная практика здравоохранения. Необходим профессионализм при сборе анамнеза, учет всех рискованных форм поведения молодых лиц. В среде специалистов укрепилось понимание, того что решая диагностические вопросы в наркологии следует учитывать не только глобальное действие ПАВ, но и детали технологии его изготовления. Совокупность анамнеза, клиники, данных инструментальных исследований убедил, что последствия злоупотребления кустарным ПАВ на основе ФПА вызваны хронической марганцевой интоксикацией. По-видимому, в симптомообразовании МЭ определенный вклад принадлежит амфетаминоподобному действию ФПА. Начальная (астено-депрессивная) стадия марганцевой интоксикации быстро превращается в энцефалопатическую с симптоматикой поражения подкорковых структур мозга [6].

Трудно предугадать новые формы наркотизма, которые могут стать популярны в молодежной среде. У наркологов постоянно должна существовать настороженность к новым, особенно кустарным, формам наркотизма, как к причине МЭ. Так, перманганат калия традиционно используется в ходе кустарного изготовления наркотиков. В фармакологии его широкое использование связано с высокой окислительной способностью иона перманганата (MnO_4^-), который обеспечивает быстроту протекания окислительно-восстановительных реакций. В РФ законодательно установлены строгие правила отпуска перманганата калия в аптечной сети. Однако противоправное целеполагание потребителей наркотиков преодолевает любой контроль продажи лекарственных средств.

В отдаленном периоде МЭ больные редко осознают утраты, связанные со здоровьем, системой

отношений с окружающими. Больные свыкаются с двигательными расстройствами, которые возникли в начальном периоде МЭ, обладают отрицательным опытом фармакотерапии и поэтому не торопятся получить новую медицинскую помощь. Пациенты сообщают, что начальные явления поражения нервной системы, временно купируются новой дозой ПАВ, по-видимому, за счет его симпатомиметического эффекта, а прекращение наркотизации приводит к усилению двигательных нарушений. Такое привычное действие больных фактически поддерживает наркотизацию, которая протекает в условиях нарастающего поражения нервной системы. Абстинентный синдром ограничивается астено-депрессивными расстройствами, который сносно переносят больные, не требует специальных средств медицинской помощи. В этот период пациенты обращаются за медицинской помощью не из-за пристрастия к наркотику, а в связи с локомоторными расстройствами, нарушающими повседневную активность. Малая эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий заметно ухудшает комплаенс, который усугублен грубо нарушенной речью, дезорганизацией двигательной активности и коммуникативных навыков, способности к самообслуживанию. Больные редко покидают пределы квартиры, замыкаются, ограничивают привычные контакты. Для них характерна эмоциональная лабильность, импульсивность, черты психического инфантилизма, нередко, с бурными, психопатоподобными формами реагирования. Негативные психогенные воздействия наслаиваются на органическую психическую патологию пограничного уровня.

Пациенты основную часть времени проводят в праздности: бездумно просматривают ТВ-программы, иногда включаются в виртуальные компьютерные затеи. Они заявляют, тем самым зарабатывают на жизнь. Порою, родители, желая представить их в лучшем свете, подтверждают полезный характер деятельности. На деле речь идет об отвлекающих компьютерных играх, карточных программах, непродуктивном «блуждании» по интернету.

Часто больные находились в состоянии, когда требовалась постоянная посторонняя помощь, тягостная родительской семье. У родителей пациентов черты характера близки к типичному профилю лиц «созависимых» от наркотиков: тенденциозное изложение фактов жизни пациента, экстернальный локус контроля, эмоциональная заторможенность, безразличие к личной жизни, замкнутость, скрытность, неискренность, готовность к эмоциональным «вспышкам», затруднения принятия решений.

Три пациентки вступили в брак, вынуждено поддержанный родителями. Их мужья, из круга потребителей наркотиков, имели аналогичные проблемы со здоровьем. Из акушерских учреждений, курирующих пациенток, в МНИИ психиатрии поступали запросы о противопоказаниях к родоразрешению.

Отвечая, мы всегда указывали, что в процессе родов повышается риск декомпенсации энцефалопатии с возможностью экзacerbации мозгового процесса. Вместе с тем, в этих случаях роды, которые были проведены с помощью кесарева сечения, прошли без существенных осложнений.

Психические расстройства. Клиника хронической МЭ представлена психоорганическим синдромом с когнитивными, аффективными расстройствами и неврологической симптоматикой подкоркового генеза. Обычно наблюдается церебральный или эксплозивный варианты психоорганического синдрома, реже – эйфорический или апатический. Как видно в таблице, в течение многих лет сохраняется стойкая симптоматика МЭ – (психоорганического синдрома), включающая психопатологические расстройства пограничного уровня и очаговые неврологические нарушения. Депрессивные расстройства имеют органическую основу с апатическими или тревожно-апатическими состояниями и дисфорий с малой напряженностью аффекта. Негативное воздействие оказывают психогенные факторы: длительное стационарное течение заболевания, низкий уровень жизненного функционирования, утрата семейных, социальных и экономических перспектив. Выраженность депрессивных расстройств, обычно, связана с преморбидными особенностями личности. Страдает самооценка больных, ухудшено адекватное эмоциональное реагирование. Пациенты ложно характеризуют свое настроение как «нормальное» или «хорошее», достаточно откровенно, бесстрастно рассказывают о наркотизации, паразитическом образе жизни, утрате социальных связей. При этом больше звучит не откровенность или раскаяние, а безразличие к производимому впечатлению. При целенаправленном расспросе, они сообщают о спонтанном, немотивированном негативном аффекте (грустные мысли, подавленность, скука).

При субдепрессивном уровне расстройства аффект незрел, и только приближается к дифференцированной эмоции. Точная ее квалификация не всегда возможна. Отсутствуют признаки, характерные для эндогенных процессов, преобладает, так называемая, «негативная» аффективность (ангедония, аспонтанность, дисфории, депрессивная «девитализация», моральная анестезия). Больные обнаруживают как бы покорность судьбе в результате своего зависимого, удручающего состояния. В поведении преобладает пассивность, лень и безынициативность. Они тяготеют несложной процедурой заполнением диагностических анкет, заявляя, что «это могут лучше выполнить родители». Нередко доминирует благодушно-беспочвенное настроение с удовлетворенностью своим состоянием, игнорированием ущерба существования. У многих отмечалась эмоциональная лабильность, раздражительность, «брюзжащие» дисфории с вялым аффектом.

Тяжесть симптоматики на различных этапах марганцевой энцефалопатии

Синдром	Число наблюдений	Становление ремиссии (первый год)	Консолидация ремиссии (3–4 года)	Стойка многолетняя ремиссия (11–13 лет)
Депрессия (по Беку, балл)	59	16,1±1,5	14,5±1,0	15,2±0,6
Депрессия (Гамильтон балл)	59	15,2±1,5	15,0±1,6	15,1±2,0
Тревога (Спилберг-Ханин, балл)	59	40,1±3,2	43,4±4,3	39,5±6,1
Когнитивные функ. (шкала Jacobs, балл)	58	24,5±1,4	25,2±1,3	25,5±1,8
Когнитивные функции (шкала MMSE, балл)	58	25,1±1,4	25,9±2,2	26,1±2,4
Память (воспроизведение цифр, шкала Векслера)	56	10,0±2,3	10,6±1,7	10,5±1,6
Корректурная проба (балл)	59	35,4±4,8	33,2±4,1	30,6±5,5
Гипокинезия, UPDRS (балл)	59	2,3±0,4	2,2±0,5	2,2±0,4
Постуральный контроль, UHDRS (балл)	58	2, ±70,8	2,7±0,4	2,6±0,5
Дизартрия, UPDRS (балл)	59	2,4±0,3	4,6±0,6	2,3±0,4
Дискинезии, UPDRS (балл)	59	4,4±0,7	4,6±0,6	5,9±0,4 *
Пластическая гипертония мышц (балл)	59	3,20±,4	3,0±0,5	2,9±0,6

Примечания: * – достоверность различия показателей $p \leq 0,05$.

Интеллектуально-мнестические расстройства, у большинства больных оцениваются как «умеренные» с широким разбросом индивидуальных значений. Неврологические и поведенческие расстройства, обычно, усиливают впечатление об интеллектуальной несостоятельности. Психологическое тестирование демонстрирует лучшие когнитивные показатели, чем общее клиническое наблюдение. В мышлении пациентов отмечаются черты вязкости, часты случайные ассоциации. Заметна облегченность, поверхностность суждений, формальность критики к своему состоянию. Планы на будущее формулируются в общем виде, без обозначения конкретных путей их осуществления, но с переоценкой своих возможностей.

Неврологические нарушения. Картина неврологических нарушений определяется сложным комплексом стойких экстрапирамидных, псевдобульбарных и вторичных лобных повреждений мозга. В течение многих лет сохраняются клинические доминанты синдрома, при определенном «патокинезе» частной симптоматики. «Патокинез» понимается как совокупность биологических процессов в организме, определяющих дальнейшее течение ранее сложившейся энцефалопатии. С ослаблением одних расстройств, на первый план выходят другие, обнаруживающие уязвимость той или иной функциональной сферы. С годами, у больных МЭ сглаживаются проявления вегетативной дисфункции, нормализуются сон и глотание, исчезает тремор, редуцируется пластическая напряженность мышц, болевой компонент дискинезий, исчезают приступы насильственного смеха или плача. К сожалению, такие изменения симптоматики мало влияют на функциональные возможности больных. Как видно из таблицы, сохраняется недостаточность двигательных систем мозга, нарушения речи, страдает контроль положения тела в пространстве, что связано с поражением подкорковых структур мозга. Основу неврологических расстройств в этот период МЭ составляют:

1. **Дизартрия центрального генеза** имеет спастико-гипокинетический или спастико-дистонический характер. При легкой ее форме наблюдается нечеткое произношение слов, трудное их озвучивание, нарушение плавности речи, ощущение напряжения в языке, губах в жевательных мышцах, трудности открывания рта. Ясное произношение отдельных слов и фраз требует постоянных усилий. В половине случаев тяжелой дизартрии речь прерывается частыми паузами, неразборчива, обычно, имеет тенденцию к «затуханию». Ускоренная речь отличается еще большей неразборчивостью. У части больных спонтанная речь отсутствует при частичной сохранности односложных ответов на вопросы. Иногда наблюдается обратная картина – больные при сильном аффекте (волнении, гневе или восторге) легко произносят отдельные слова или короткие фразы, содержащие обсценную лексику. При полном нарушении вербального контакта, порою больные прибегают к выразительным жестам, либо особым приемам письменного составления слова из отдельных, заранее изготовленных букв. Дизартрия усиливается при утомлении, волнении, при инициации речи, возможны и спонтанные ее колебания.

2. **Мышечные дистонии (дискинезии).** Неритмичные, медленные насильственные движения с меняющимся мышечным тонусом и патологическими позами в различных частях тела. Характерна асимметричность и мозаичность дистоний. Динамические контрактуры, со временем, принимают стабильный характер, болевой компонент ослабевает. Они выглядят как сегмент конечности в согнутом положении, приведенный к туловищу. На ногах характерно подошвенное сгибание стоп и пальцев, напоминающие «Фридрихову стопу», которое усиливается при ходьбе. Дискинезии лежат в основе своеобразного махового движения ноги, подобного «петушиной походке», придававшей характерный «рисунки» передвижения. С годами нарастает число сегментарных дистоний, которые включены в непроизвольные движения мышцы плечевого пояса, рук и

шей. Дистония мимической мускулатуры формируют насильственную, дистоническую улыбку, создающие впечатление «радостно-дурашливой» эмоциональной реакции. При хореоформных дистониях возникают хаотичные, стремительные движения в туловище, конечностях, что создает впечатление об общем оживлении, избыточности моторики. Походка становится нарочитой, «пританцовывающей», с дополнительными затейливыми движениями. Больные знают о неплохой способности алкоголя купировать дистонии. Тем не менее, даже умеренная алкоголизация критически ухудшает походку, устойчивость и речь, утрачивается способность к самостоятельному передвижению.

3. *Постуральная неустойчивость.* Нарушение стабильности положения тела в пространстве относится к постоянным явлениям. Постуральная неустойчивость возникает при резких изменениях положения тела, крутых поворотах, что приводит к утрате равновесия и падению. Отдельные пробы на координацию выполняются успешно, но нарушены статические и опорные реакции в виде «про»- и «ретропульсии». Спуск по лестнице вызывает затруднения из-за неспособности поддерживать равновесие в вертикальном положении. При попытке сесть, больные резко отбрасывают назад корпус тела. При попытке встать – туловище «переразгибается», что приводит к падению на спину. Временами, больные не могут стоять без дополнительной опоры. В тоже время в положении лежа больные успешно имитируют акт ходьбы. Трудны для выполнения сложные двигательные акты: повороты тела в постели, пробы на диадохокinez, громкий свист, сплевывание слюны, бросание камня вдаль. Нарушение способности выполнять сложные координированные движения можно связать с расстройством программы, ответственной за синхронизацию серии элементарных двигательных актов. Как следует из табл. 1, на отдаленном этапе МЭ регистрируется усиление выраженности дискинезий. Оно, по-видимому, отражает отсроченный и искаженный в пространстве подкорковых структур мозга, процесс регенерации нейрональной сети.

Сохранены функции корковых анализаторов при нарушении стволовых и подкорковых образований мозга. Течение заболевания носит непрерывный прогрессирующий характер с чередованием нарастания, стабилизации или частичного ослабления симптоматики.

Из всех исследованных больных 86% стойко утратили трудоспособность. С годами инвалидность нарастает. Если в первые три года заболевания медико-социальными экспертизами (МСЭ) она установлена у 48% больных, то в следующие два года инвалидами признаются уже 77% пациентов, а спустя 10–13 лет – 86% больных. В изучаемой группе больных Степень утраты трудоспособности распределялась так: 1-я группа инвалидности – 43%

больных, 2-я группа – 38%, 3-я группа – 19%. Доминировала группа лиц с высокой степенью инвалидности. Это связано с приоритетом поражения сферы передвижения, важнейшей в функциональном отношении. Позиция учреждений МСЭ, также ориентирована на социальную оценку заболевания и его перспективы (дезадаптация, способность к труду, обучению, существование в семье, коммуникативные возможности, способность к самообслуживанию и др.). Степень инвалидности не только мера тяжести МЭ, но и свидетельство тревожности, надежды на медицинскую помощь. Первые годы существования МЭ пациенты не склонны к признанию инвалидности. Примиренность молодых людей с инвалидностью, в том числе, является прорывом психологических защитных механизмов. За время наблюдения не отмечено случаев регресса степени инвалидности.

Обсуждение

Ранее в открытых исследованиях нами установлено, что в первые 2–3 года существования МЭ заместительная дофаминергическая терапия препаратами леводопы (мадопар, синемед) и применение агонистов дофаминовых рецепторов (бромокриптин, парлодер), как правило, не обладала достаточным терапевтическим эффектом. Действие препаратов носит непостоянный, преходящий характер, обеспечивая небольшое ослабление нервно-психических расстройств [7]. Холинолитические средства центрального действия (тригексилфенидил, бипериден) оказались наиболее эффективны при терапии двигательного-тонического нарушения. Однако их длительное применение связано с появлением нежелательных эффектов [3, 7]. Оправдано назначение метаболитических – холина альфасцерата (глиатилин), и ноотропных средств (пирацетам), воздействующих на когнитивные и эмоционально-волевые расстройства, но продолжительность их терапевтического эффекта, обычно, соизмерима с длительностью их применения. Хотя ряд препаратов положительно влияет на патологическую симптоматику, эффект их нестойкий и мало сказывается на функциональных возможностях больных. Реальные шансы купирования отдельных нервно-психических расстройств недостаточны для глобального улучшения повседневной активности больных, их трудовой, семейной адаптации, снижения стойкой утраты трудоспособности [7]. Поэтому основные усилия должны быть направлены на профилактику причин и условий возникновения марганцевых отравлений, раннее их выявление, категорический запрет использования ПАВ с немедицинскими целями.

Заключение

Злоупотребление наркотическими стимуляторами остается популярным среди молодежи. Доступным и дешевым способом получения наркотика является кустарное изготовление его с использованием

перманганата калия, а у его потребителей – перспектива развития МЭ. Расстройства при МЭ представлены стойкими нарушениями нервно-психической сферы, которые плохо поддаются фармакотерапии, создавая приоритет мерам профилактики. Состояние больных определяется многолетней утратой привычных двигательных и координаторных навыков, возможностей коммуникации с потерей функциональных возможностей и работоспособ-

ности. Сегодня последствия наркомании в виде МЭ вышли за пределы профессиональной патологии и распространились в сфере наркологической практики. Медицинские усилия должны сосредоточиться на профилактике причин и условий его поступления в организм, ранней диагностике и адекватной терапии интоксикации, категоричном запрете употребления ПАВ с немедицинскими целями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман А.Г., Носатовский И.А., Крылов Е.Н. Нервно-психические расстройства при фенилпропаноламиновой наркомании // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т. 13, № 3. С. 48–53.
2. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям. М.: Медицина, 1983. Т. 1. 320 с.
3. Левин О.С., Датиева В.К. Применение бипридена (акинетона) у больных эфедроновой энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 8. С. 33–37.
4. Найденова Н.Г., Найденова И.И., Власова И.Б. Фенилпропаноламиновая токсикомания // Вопросы наркологии. 2000. № 4. С. 16–22.
5. Носатовский И.А. Токсическая энцефалопатия // Наркология. 2007. № 2. С. 41–48.
6. Носатовский И.А. Возможности коррекции нервно-психических осложнений, вызванных наркотизацией амфетаминоподобными стимуляторами // Вопросы наркологии. 2015. № 3. С. 25–38.
7. Пятницкая И.П. Наркомании (руководство для врачей). М.: «Медицина», 1994. 326 с.
8. Рохлина М.Л. Наркомании. Токсикомании. Злоупотребление психо-стимуляторами, приготовленными кустарно из эфедрина и эфедринсодержащих смесей // Психиатрия / Под ред. А.С.Тиганова, 2012. С. 467.
9. Сосин И.К., Линский И.В., Чуев Ю.Ф., Кузьминов В.Н., Жемчугова Н.И., Осипов А.А. Клиника, патогенез и лечение зависимости от психостимуляторов, получаемых путем модификации некоторых официальных препаратов, содержащих прекурсоры // Архив психіатрії. 2001. № 4. С. 117–122.
10. Шкалы, тесты, и опросники в медицинской реабилитации (рук. для врачей и научных работников) / Под ред. А.Н.Беловой, О.Н.Шепетовой. М.: «Антидор», 2002. 440 с.
11. Эфедроновая наркомания // Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н.Иванца, И.А.Анохиной, М.А.Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 256–272.
12. Fahn S., Elton R.S. Recent developments in Parkinson's disease / S.Fahn, C.D.Marsden, D.B.Calne, M.Goldstein (Eds.). NY: Florham Park, 1987. Vol. 2. P. 153–164.
13. Habrat B., Baran-Furga H., Sienkiewicz-Jarosz H., Sein Anand J., Honiatowska R. Encefalopatie spowodowane dozylnym uzywaniem preparatow zawierajacych nadmanganian potasu stosowany jako reagent w produkcji metkatynonu (efedronu) z lekow zawierajacych pseudofedryne // Przegląd Lekarki. 2013. N 70. P. 613–616.

ОСОБЕННОСТИ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА НАРКОГЕННОЙ МАРГАНЦОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И.А. Носатовский

Прослежен поиск истоков ныне забытого нервно психического расстройства, а также перспектив его преодоления. Сохраняется тяжесть симптоматики на отдаленных этапах наркогенной МЭ. Установлены сроки признания больных стойко утратившими трудоспособность. Функциональные возможности больных грубо повреждены, но не имеют тесной связи с глубиной неврологической и психопатологии-

ческой симптоматики МЭ. Наркологический аспект возникновения МЭ придает проблеме не только медицинское, но и социальное значение, в устранении которой приоритетны меры медицинской профилактики.

Ключевые слова: энцефалопатия, марганец, наркомания, нервно-психические осложнения, лечение, профилактика, функциональные нарушения.

FEATURES OF THE REMOTE PERIOD OF NARCOGENIC MANGANESE ENCEPHALOPATHY

I.A. Nosatovsky

The search for the origins of the new clinical reality and the conditions for its achievement are presented. The persistence of clinical symptoms of the remote stages of narcogenic ME was shown. The terms of the permanent disability of patients with ME in abstinence conditions are established. Revealed the dissociation between the severity of clinical symptoms of

patients and their functionality. Consequences of anesthesia in the form of ME represent an actual medical and social problem, in the solution of which prevention measures are priority.

Key words: manganese, encephalopathy, drug addiction, neuropsychiatric complications, treatment, functional disorders.

Носатовский Игорь Антонович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: igor964@mail.ru

УДК 615.214.32+(091)

ИСТОРИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.С. Данилов

*Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова
Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России*

Исторический экскурс, посвященный трициклическим антидепрессантам (ТЦА), продолжает серию аналитических исследований, освещающих события из истории психофармакотерапии. Ранее нами была проведена систематизация и анализ данных из истории селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), мультимодальных серотонинергических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и атипичных нейрореплетиков¹. При работе над настоящим исследованием мы в большей степени, чем ранее столкнулись с проблемой противоречивости мнений, высказываемых при описании исторических событий, особенно в современной литературе. Многие из таких разногласий по возможности были устранены при помощи изучения литературных первоисточников. Те исторические факты (обычно правильность хронологии), подлинность которых нам не удалось установить точно, обозначены в тексте символом «*». Мы будем признательны читателю за помощь в определении правильности этих данных. Настоящий исторический экскурс представляется важным не только с общепознавательной точки зрения, но и с позиции лучшего понимания современного состояния вопроса терапии психических расстройств, а также в связи с тем опытом, который может быть извлечен почти из 70-летней истории ТЦА.

¹ См. журналы: Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015, № 1; Психиатрия и психофармакотерапия, 2015, № 5–6; Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017, № 5; Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017, № 9; Человек и Лекарство – Казахстан, 2018, № 3; Социальная и клиническая психиатрия, 2018, № 2; Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2018, № 4.

Появление первых ТЦА: имипрамин и амитриптилин (1948 г.* – начало 70-х гг. XX в.)

Экспериментальное соединение G-22355, которое в дальнейшем получило название *имипрамин* и положило начало группе ТЦА, было синтезировано химиками швейцарской фармацевтической компании «Geigy» F.Häflinger и W.Schindler [91]. Это произошло в 1948 году (по другим данным, в 1951 г.*) при помощи модификации молекулы прометазина в процессе поиска новых лекарственных средств среди трициклических соединений – производных иминодобензила. Первые исследования показали, что при применении некоторых их представителей развиваются седативный, антигистаминный, анальгетический и спазмолитический эффекты. Однако интерес руководства «Geigy» к этой группе соединений вскоре угас. Оценка их клинических эффектов возобновилась только в 1956 году. Этому способствовала появившаяся перед этим новость о том, что применение трициклического соединения хлорпромазина улучшает состояние больных шизофренией. После этого события начальник отдела фармакологии «Geigy» R.Domenjos заинтересовался поиском новых трициклических соединений в надежде создать новые лекарственные средства с эффектами, подобными действию хлорпромазина [70]. Сотрудники компании снова обратили внимание на ранее созданные ими соединения из группы производных иминодобензила.

Вероятно, из-за большого сходства строения молекул соединения G-22355 и хлорпромазина (структура боковой цепи обоих молекул идентична, G-22355 – иминодобензильное ядро, хлорпромазин – фенотиазинное ядро) G-22355 было выбрано сотрудниками «Geigy» для испытания при лечении больных шизофренией. Общеизвестно, что первоначальное исследование его клинических эффектов было

проведено врачом, не имевшим научной степени, R.Kuhn в швейцарской кантональной психиатрической клинике коммуны Мюнстерлинген, расположенной на Боденском озере. Терапия оказалась неэффективной у больных шизофренией, а психическое состояние некоторых из них даже ухудшилось. Однако был отмечен положительный эффект у одной, а затем еще у двух больных с депрессивной симптоматикой. Дальнейшее наблюдение было продолжено у 37 больных эндогенной и реактивной депрессией. Состояние примерно 65% этих пациентов улучшилось [79].

Первые данные о клинических эффектах G-22355, полученные R.Kuhn при лечении 40 больных депрессией, были опубликованы им в 1957 году [80] в издании *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. На немецком языке R.Kuhn сообщил о том, что терапия имипрамином ослабляет симптомы депрессии, но неодинаково при разных ее формах [84], что терапевтический эффект развивается отсрочено, а также описал нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении. Он оставил открытым вопрос, сокращает ли терапия длительность фазы эндогенной депрессии [84]. Как позже вспоминал сам R.Kuhn, он сознательно избегал использования в исследовании рейтинговых шкал, а полагался только на клинический опыт врачей и медицинских сестер [62]. Этот пример ярко иллюстрирует тот факт, что в прошлом верные выводы об эффектах лекарственных средств делались обычными врачами на основании наблюдений без применения не существовавших тогда методов доказательной медицины. В том же году R.Kuhn представил свои данные на II Всемирном конгрессе психиатрии в Цюрихе. На конгрессе было мало слушателей, поэтому сообщение осталось почти незамеченным [60], хотя некоторые из них, например психиатр из Канады H.Lehmann, внимательно выслушали доклад и использовали представленные данные в своей дальнейшей работе [69] (по другим данным [63], он прочитал статью R.Kuhn, после чего заказал образцы G22355*).

Вскоре результаты первого исследования эффективности имипрамина при лечении депрессии были подтверждены известным швейцарским психиатром P.Kielholz (совместно с R.Battegay) [74]. Немецкие психиатры H.H.Meyer и W.Schmitt провели исследование в знаменитой Гейдельбергской клинике в Германии и установили, что терапия имипрамином сокращает длительность депрессивных фаз [84], то есть был получен ответ на вопрос, который оставался открытым после завершения исследования R.Kuhn. W.Schmitt также подтвердил наблюдение R.Kuhn о том, что имипрамин не одинаково эффективен при различных вариантах депрессии [84]. Результаты лечения оказались неудовлетворительными при депрессиях с бредом и при ажитированной депрессии [84]. После обнародования всех этих данных психиатрическое сообщество, наконец, с энтузиазмом

отнеслось к возможности медикаментозного лечения депрессии.

В 1958 году в Риме на I Конгрессе международной коллегии нейропсихофармакологии были представлены новые сообщения об эффектах имипрамина. В течение нескольких следующих лет было опубликовано большое число новых работ европейских психиатров, посвященных его клиническим эффектам. Одна из них проводилась швейцарским психиатром J.Angst. В интервью, данном им П.В.Морозову и опубликованному в 2012 году [34], он вспоминал, что его «первое настоящее психофармакологическое исследование», начатое в 1959 году, было посвящено изучению клинических эффектов имипрамина при стационарном и амбулаторном лечении 200 пациентов, страдающих депрессией. Из яркого описания J.Angst событий, связанных с этим исследованием, очевидно, с каким энтузиазмом в то время психиатры вели исследовательскую работу.

В 1959 году канадский психиатр немецкого происхождения H.Lehmann [81], работавший директором Верденского протестантского госпиталя в Монреале, опубликовал результаты первого исследования клинических эффектов имипрамина в Канаде. В США имипрамин первыми применили C.H.Cahn и R.Erteuil [цит. по 11]. Результаты первого в истории плацебо-контролируемого исследования эффектов терапии имипрамином были представлены в 1959 году английскими психиатрами J.Ball и L.Kiloh [59]. В 1965 году психиатры из США G.Klerman и J.Cole обобщили результаты 23 плацебо-контролируемых исследований, в которых было обследовано около 1 000 больных (550 больных получали имипрамин) [78].

В конце 1957 года имипрамин стал доступен для применения в Швейцарии под торговым названием тофранил [8, 60], а весной следующего года – в других странах Европы. Однако широкого успеха среди психиатров лечение имипрамином сразу не имело [96]. В США он начал применяться в 1958 году* [37]. Использование имипрамина в СССР было начато примерно одновременно с его широким распространением в европейских странах. Сначала использовался препарат, производимый «Geigy»*. Вскоре под руководством М.Д.Машковского сотрудники Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С.Орджоникидзе (ВНИХФИ) синтезировали молекулу имипрамина [4]. После этого он стал применяться в нашей стране в виде отечественного препарата имизин [46]. В 1959 году в Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова М.Д.Машковский и соавт. опубликовали [31] одну из первых статей, посвященных имипрамину отечественного производства. На стыке 50–60-х годов имизин уже был включен в отечественные фармакологические справочники [17].

Имипрамин стал не только родоначальником группы ТЦА, но и первым антидепрессантом со

стимулирующим действием. Внимание к имипрамину не ослабевает до сих пор. Он и сейчас применяется в клинической практике. Нередко имипрамин используется в качестве средства сравнения при проведении исследований клинических эффектов новых антидепрессантов. В последние десятилетия не раз публиковались специальные обзоры об истории открытия и применения имипрамина и биографические очерки о пионерах в исследовании его эффектов. Всего лишь несколько лет назад первая статья R.Kuhn, посвященная результатам исследования клинических эффектов имипрамина, была переведена на английский язык [62].

Вторым ТЦА, появившимся в распоряжении психиатров, стал *амитриптилин*. В 1960 году в надежде на получение нового антидепрессанта* специалисты швейцарской фармацевтической компании «Hoffmann-LaRoche» при помощи модификации молекулы имипрамина* синтезировали экспериментальное соединение Ro 4-1575 [68]. В это же время* молекула такой же химической структуры была создана в лаборатории датской фармацевтической компании «Lundbeck». В США амитриптилин был синтезирован на несколько лет раньше, чем в Европе. В 1958 году* в процессе поиска новых нейрорептиков специалисты американской фармацевтической компании Merck видоизменили молекулу одного из соединений с тиоксантеновым ядром [86] и синтезировали вещество МК-230 [56]. В дальнейшем Ro 4-1575, МК-230 и соединение, созданное в «Lundbeck», получили международное непатентованное название (МНН) амитриптилин.

В США его впервые применил психиатр F.Ауд при лечении 130 психически больных в больнице Франклин-Сквер в Балтиморе и установил его антидепрессивную активность. Первые сообщения о клинических эффектах амитриптилина, синтезированного различными фармацевтическими компаниями, появились в научной периодической печати в самом начале 60-х годов. В 1961 году* амитриптилин стал выпускаться для широкого применения «Hoffmann-LaRoche» под названием лароксил [94] и «Lundbeck» под названием саротен. В США он был одобрен для применения при лечении депрессии в 1961 году под торговым названием элавил. Все эти препараты производились в виде химического соединения амитриптилина гидрохлорид.

Советские психиатры начали использовать амитриптилин гораздо позже, чем их зарубежные коллеги. Видимо, это произошло только в конце 60-х годов. В 1967 году в шестом издании пособия «Лекарственные средства» М.Д.Машковский не упоминал ни об одном ТЦА, кроме имипрамина [28]. Разрыв почти в 10 лет между началом применения амитриптилина в нашей стране и за рубежом – значительное отставание даже для того периода. Хлорпромазин и имипрамин, введенные в клиническую практику ранее, стали широко применяться в СССР

практически одновременно с началом их широкого использования за рубежом.

Одними из первых психиатров, описавших собственный опыт применения амитриптилина в СССР были сотрудники Научно-исследовательского психоневрологического института (НИПНИ) им. В.М.Бехтерева И.Н.Михаленко и Ю.Л. Нуллер* [44]. В 1964 году в статье «Дифференцированная терапия эндогенной депрессии» они представили результаты лечения 100 больных депрессией ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО), мелипрамином и амитриптилином. Было установлено, что амитриптилин более эффективен при лечении больных с бредовой и тревожной депрессиями, чем другие антидепрессанты. Авторы также указали, что при приеме амитриптилина часто развивается «анурия», которая купировалась после назначения неостигмина (прозерина). Парадоксально, но в 1966 году в другой работе Ю.Л.Нуллер писал: «О хороших результатах при терапии тревожных депрессий амитриптилином имеется значительная (зарубежная) литература, на выводы которой мы вынуждены ссылаться, не имея собственного опыта применения этого антидепрессанта» [5]. В 1970 году в СССР для широкого применения уже были доступны 2 препарата амитриптилина, производимые в Югославии и Чехословакии – триптизол и амитриптилин [49]. Во второй половине 60-х годов в нашей стране был синтезирован амитриптилина малеинат (соединение амитриптилина с малеиновой кислотой). Он отличался от амитриптилина гидрохлорида большей относительной молекулярной массой и поэтому применялся в более высоких дозах. Одно из первых сообщений о его клинических эффектах было опубликовано И.Н.Михаленко и Ю.Л.Нуллером в 1967 году [33]. Его фармакологические свойства описала латвийский фармаколог С.К.Германе [14]. В начале 70-х годов амитриптилина малеинат был разрешен для широкого использования в СССР в виде препарата дамилен.

В 60-е годы было создано несколько комбинированных психотропных препаратов, в состав которых входил амитриптилин. С середины 60-х годов в научной периодической печати стали появляться сообщения [88] о препарате лимбитрол, в состав которого входил амитриптилин и транквилизатор хлордиазепоксид. Он был создан в лаборатории «Hoffmann-LaRoche» и в дальнейшем применялся в Европе и США. Во второй половине 60-х годов появились сообщения о препаратах этрафон [64], триавил [97] и триптафен [82], представлявших собой комбинацию амитриптилина и нейрорептика перфеназина. Европейское медицинское агентство также упоминает о существовании комбинированного препарата, в состав которого входили амитриптилин и транквилизатор медазепам. По данным Министерства здравоохранения Испании, опубликованным в 2019 году, он до сих пор используется в этой стране под названием нобритол.

Первоначально появление комбинированных препаратов было воспринято с большим воодушевлением. Например, в 1973 году Ю.А.Александровский [3] писал, что «комбинация хлордiazепоксида и амитриптилина настолько хорошо зарекомендовала себя, что за рубежом в настоящее время выпускается препарат, содержащий комплекс стандартных доз этих веществ. Сообщается, что он превосходит по своим антидепрессивным свойствам амитриптилин, особенно тогда, когда необходимо устранение тревожно-ажитированных состояний и повышенной раздражительности» и «лимбитрол, в силу усиления под влиянием небольших доз амитриптилина, анти-тревожного и противодепрессивного эффекта хлордiazепоксида, предлагают применять при наиболее выраженных (вплоть до ажитации) степенях невротической тревоги и депрессии». Несмотря на такие оценки в дальнейшем интерес к комбинированным лекарственным средствам, содержащим амитриптилин, угас. Широкой популярности они не получили, хотя производились многими фармацевтическими компаниями под разными торговыми названиями. Например, в нашей стране применялся препарат амиксид, содержащий амитриптилин и хлордiazепоксид [51].

Создание амитриптилина привнесло значительное новшество в лечение больных депрессией. Быстро было установлено, что из-за выраженного седативного эффекта его применение гораздо эффективнее при лечении больных тревожной депрессией, чем терапия другими антидепрессантами, которые имелись в распоряжении психиатров в то время: имипрамином и ИМАО. Амитриптилин стал родоначальником группы седативных антидепрессантов. До сих пор он рассматривается в качестве золотого стандарта при проведении сравнительных клинических исследований эффектов новых антидепрессантов.

Значительное расширение группы ТЦА и начало применения кломипрамина при лечении неврозов (60–70-е гг. XX в.)

Вслед за открытием уникальной для своего времени способности имипрамина и амитриптилина ослаблять проявления депрессии в клиническую практику были введены новые ТЦА. В 60-е годы было зарегистрировано более 10-ти (дизипрамин, тримипрамин, мелитрацен, опипрамол, нортриптилин, протриптилин, доксефин, дибензепин, иприндол, кломипрамин, диметакрин, бутриптилин, ноксиптилин) и в 70-е годы – более 5-ти их представителей (амоксапин, мапротилин, лофепрамин, метапрамин, кинупрамин, аминептин). Многие из них, несмотря на появление антидепрессантов новых поколений, до сих пор продолжают широко использоваться для лечения больных депрессией и другими психическими и даже соматическими заболеваниями.

В истории ТЦА, введенных в практику в 60–70-е годы, отдельного описания заслуживает история

кломипрамина в связи с особенностью его клинических эффектов. В 1964 году* специалисты «Geigy» (компания, в которой ранее был создан имипрамин) синтезировали экспериментальное средство G-34586. Первоначально оно стало известным под названием хлоримипрамин. В 1967 году ему было присвоено МНН кломипрамин. В этом же году кломипрамин был официально одобрен для лечения больных депрессией в Европе. Североамериканским психиатрам он был недоступен еще два десятилетия. В США его использование разрешили только в 1989 году после проведения 3-ей фазы собственных клинических испытаний при лечении больных обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Кломипрамин стал первым антидепрессантом, официально разрешенным для терапии больных ОКР в этой стране. До этого момента североамериканские психиатры пытались лечить таких пациентов имипрамином [71] и амитриптилином [93] (без официального разрешения на это органов-регуляторов фармацевтического рынка). Применение кломипрамина для лечения больных депрессией в США до сих пор не разрешено.

В 1967 году французский психиатр J.Guyotat и его коллеги первыми обнаружили, что кломипрамин эффективно ослабляет обсессивно-фобическую симптоматику. В этом же году такие же результаты были опубликованы испанскими специалистами C.Fernandez и J.Lopez-Ibor [67]. В дальнейшем руководство английского подразделения «Geigy» решило воспользоваться этими данными для получения официального разрешения на применение кломипрамина при лечении больных неврозами. Оно стало инициатором проведения новых более масштабных исследований. Их число прогрессивно увеличивалось с начала 70-х годов и быстро сравнялось с числом исследований, посвященных оценке эффективности терапии кломипрамином больных депрессией. Результаты большинства новых исследований свидетельствовали, что применение кломипрамина эффективно при лечении больных, состояние которых определялось обсессивно-фобической симптоматикой. В результате показания к применению кломипрамина были официально расширены. Еще один немаловажный итог изучения эффективности терапии кломипрамином больных с обсессивно-фобической симптоматикой заключался в совершенствовании методики проведения исследований у таких пациентов. До этого момента она находилась в зачаточном состоянии. В 1997 году психиатр из Великобритании D.Healy писал, что на момент изучения антиобсессивного действия кломипрамина психиатры располагали всего лишь одним рейтинговым инструментом для оценки выраженности обсессивно-фобической симптоматики – Leyton Obsessional Inventory [69]. Открытие способности кломипрамина ослаблять обсессивно-фобическую симптоматику, вероятно, стало толчком для разработки новых оценочных шкал и опросников.

Наконец, данные об эффективности кломипрамина при лечении больных обсессивно-фобическими невротическими расстройствами и открытие его мощной способности ингибировать обратный захват серотонина привели к формулированию американским специалистом J.Yarvura-Tobias и его коллегами серотонинергической теории патогенеза ОКР [102, 103].

Другой, по сегодняшним меркам, инновационной областью применения кломипрамина стали резистентные депрессии. В конце 70-х годов P.Kielholz предположил, что одновременное инфузионное введение кломипрамина и мапротилина (гетероциклический антидепрессант, разработанный сотрудниками швейцарской фармацевтической компании Ciba и введенный в практику в 1970 г.) должно быть более эффективно при лечении больных резистентной депрессией, чем пероральное применение этих антидепрессантов (особенно по отдельности). В основе его предположения лежала идея, что механизмы действия этих двух средств (серотонинергический и норадреналинергический) взаимовыгодно дополняют друг друга, а инфузионное введение позволит избежать ряда фармакокинетических проблем (всасывание из желудочно-кишечного тракта или из мышечной ткани, эффект первого прохождения через печень, нестабильность концентрации в крови). P.Kielholz исследовал эффективность этой методики более чем у 200 больных резистентной депрессией и добился улучшения состояния примерно в 70% случаев [76, 77]. По воспоминаниям некоторых психиатров, которые лично наблюдали за работой P.Kielholz, результаты лечения были «поражительными» [9]. Широкий круг советских психиатров смог познакомиться с результатами этих исследований в 1990 году из статьи, опубликованной P.Kielholz в «Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова». В ней автор обобщил опыт применения своей методики у 1000 больных, из которых состояния ремиссии достигли 60% пациентов, а частичное улучшение наблюдалось в 20% случаев.

В нашей стране кломипрамин начал широко использоваться гораздо позже, чем это произошло в Западной Европе, и, видимо, чуть позже, чем в США. В 1988 году авторы руководства по психиатрии, изданного под редакцией Г.В.Морозова, писали, что «кломипрамин в СССР распространения не получил» [19]. Однако уже в 90-е годы он стал доступен для применения в странах СНГ и был включен в справочники по фармакологии. Одним из первых отечественных психиатров, которые представили наиболее полную информацию о клинических эффектах кломипрамина, был А.А.Недува [36]. Он рассматривал кломипрамин как наиболее мощный антидепрессант со стимулирующим эффектом и легким анксиолитическим действием [36]. Кломипрамин до сих пор широко применяется в России для лечения больных депрессией и неврозами.

Кроме кломипрамина, из ТЦА, созданных в 60–70-е годы в западных странах, отечественные психиатры применяли *тримипрамин* и *дезипрамин*. В 80-е годы тримипрамин был доступен для использования в СССР. Однако затем, по воспоминаниям А.А.Недувы [36], «был незаслуженно оттеснен из нашей практики». Он вновь появился в России в 90-е годы. В это же время отечественные психиатры стали использовать дезипрамин, хотя некоторые из них уже имели опыт его применения. В первой половине 60-х годов И.П.Лапин [5] использовал дезипрамин в качестве антидепрессанта сравнения при изучении эффектов ряда средств – производных иминодибензила, созданных сотрудниками кафедры технологии красителей Технологического института им. Ленсовета. Образцы дезипрамина, использованные в исследовании, были получены им от одного из североамериканских коллег. В 90-е годы немецкая фармацевтическая компания Arzneimittelwerk Dresden GmbH (AWD), производившая генерики кломипрамина, тримипрамина и дезипрамина, активно проводила их маркетинг в России. В 1995 году состоялся симпозиум, посвященный «линейке ее продуктов». В том же году в журнале «Социальная и клиническая психиатрия» А.А.Недува представил обзорную статью, посвященную трем антидепрессантам, производимым AWD [36]. Кроме опыта применения тримипрамина и дезипрамина, у отечественных психиатров была возможность изучить клинические эффекты *опипрамола*, *мелитрацена*, *дибензепина* и *доксепина*. Последним в этом списке находился *мапротилин*, который перестал импортироваться в Россию компанией-производителем совсем недавно – в 2010 году.

Появление и совершенствование классификаций ТЦА (60-е гг. XX в. – настоящее время)

Подходы, которые исторически стали основой классификаций ТЦА, были такими же, как подходы, использовавшиеся при систематике других групп психотропных средств – особенности химического строения, клинического действия и нейробиологической активности. Различные классификации ТЦА появлялись по мере развития их психофармакологии, накопления знаний об их клинических эффектах и совершенствования методов, позволяющих изучать особенности механизма их действия.

Вопрос о классификации ТЦА стал актуален в начале 60-х годов, когда в распоряжении психиатров появилось несколько их представителей. Первая классификация, с современных позиций, отличалась простотой. В ее основу были положены, главным образом, особенности химического строения, и термин «ТЦА» в ней еще не использовался. В 1962 году Э.Я.Штернберг и Ю.А.Александровский и соавт. выделили 3 группы ТЦА: «производные иминодибензила» (имипрамин), «производные

амитриптилина» (собственно амитриптилин) и «некоторые производные фенотиазина» (левомепромазин) [13, 55]. Эта классификация некоторое время использовалась психиатрами и даже вошла в учебники по психиатрии начала 70-х годов [40]. К середине 60-х годов химическая классификация значительно усложнилась за счет появления в ней новых категорий. В 1966 году И.П.Лапин выделил уже 5 групп: «производные иминодобензила» или «группа имипрамина» (имипрамин, «деметилямипрамин» /дезипрамин/, «тримепропримин» /тримипрамин/, пропазепин), «производные дибензциклогептадиена» (амитриптилин, нортриптилин, хлоргептадиен, протиаден), «производные иминостильбена и дибензциклогептатриена» (инсидон, прогептатриен, хлорпрогептатриен), «производные тиоксанта» (хлорпротиксен, клопентиксол) и «производные фенотиазина (левомепромазин, хлорацизин) [5]. Громоздкость этой систематики и отсутствие в ней данных об особенностях клинических эффектов того или иного ТЦА предопределили тот факт, что она не стала популярной. Ее вытеснила классификация, основанная на особенностях клинических эффектов разных ТЦА.

В 60-е годы на основании особенностей химического строения ТЦА стали подразделять на третичные и вторичные амины. Группа третичных аминов оказалась более многочисленной (имипрамин, амитриптилин, тримипрамин, докседин, мелитрацен, дибензепин, иприндол, кломипрамин, бутриптилин, ноксиптилин, лофепрамин, пропизепин, дотиепин, диметакрин, пропазепин, фторацизин, хлорацизин и др.), чем группа вторичных аминов (дезипрамин, нортриптилин, протриптилин, метапрамин, демексиптилин и др.). Первоначально разделение ТЦА на третичные и вторичные амины основывалось исключительно на химическом принципе. Однако в дальнейшем появились данные о различии их нейрохимических и клинических эффектов. На стыке 70-х и 80-х годов стало очевидным, что третичные амины (имипрамин, амитриптилин) в большей степени блокируют обратный захват серотонина и обладают большей выраженностью седативного действия и холинолитических побочных эффектов, а вторичные амины (дезипрамин, нортриптилин) в большей степени ингибируют обратный захват норадреналина, обладают большей выраженностью стимулирующего действия и меньшей выраженностью холинолитической активности [87]. Практическое значение этого наблюдения заключалось в формулировании рекомендации о том, что в случае необходимости применения ТЦА лечение предпочтительно начинать с вторичных аминов [24], хотя считалось, что сила их тимолептической активности ниже, чем у третичных аминов [39]. Оказалось, что некоторые вторичные амины являются активными метаболитами третичных аминов (дезипрамин – метаболит имипрамина, нортриптилин – метаболит

амитриптилина) [39]. Иногда тимолептики из группы третичных аминов отождествлялись с понятием «ТЦА первого поколения», а из группы вторичных аминов – с понятием «ТЦА второго поколения». Однако такая систематика не является общепринятой и традиционно применяется при разделении на поколения не ТЦА, а класса антидепрессантов в целом.

В первой половине 60-х годов Р.Kielholz [72, 75] предложил расположить антидепрессанты в последовательном ряду на основании преобладания в спектре действия каждого из них стимулирующего или седативного эффектов. Эта схема стала очень популярной, в том числе в нашей стране. Она получила название «схема Кильхольца», и многие годы была основополагающей при описании различий клинического действия разных ТЦА. Подход, положенный в ее основу, относился, конечно, не только к ТЦА, а ко всем антидепрессантам. Поэтому с самого начала в схему Кильхольца были включены тимолептики, имеющиеся в распоряжении психиатров в 60-е годы – ТЦА, ИМАО и некоторые «нейролептики с антидепрессивной активностью». По мере появления новых ТЦА, равно как антидепрессантов других химических групп, схема Кильхольца дополнялась. В 1966 году И.П.Лапин [5] расположил ТЦА по соотношению у них «психоаналептического» (стимулирующего) и «транквилизирующего» (седативного) эффектов в следующей последовательности: хлорацизин – деметилямипрамин – имипрамин – амитриптилин – хлорпротиксен (нейролептик) – левомепромазин (нейролептик). И.П.Лапин подчеркивал, что при выборе терапии необходимо четко соотносить особенности клинической картины депрессивного синдрома и спектра действия антидепрессанта. В 1970 году Р.Kielholz расположил все доступные в то время ТЦА в следующем ряду: дезипрамин – нортриптилин – протриптилин – имипрамин – дибензепин – мелитрацен – амитриптилин – «тримепримин» (тримипрамин) – хлорпротиксен (нейролептик) – левомепромазин (нейролептик) [73]. Со временем схема Кильхольца была модифицирована (вероятно, для простоты ее восприятия, а не из практических соображений) в классификацию, в которой было выделено 2 группы – стимулирующие и седативные антидепрессанты. Затем она была расширена за счет выделения 3-ей группы – антидепрессанты сбалансированного действия. После того, как в 80-е–90-е годы в клиническую практику были введены представители новых поколений антидепрессантов (особенно СИОЗС, ИОЗСН), которые было трудно четко отнести в одну из перечисленных групп, правомерность использования схемы Кильхольца не раз критиковалась. Однако в отношении систематики ТЦА ее применение представляется вполне оправданным до сих пор.

Еще одна классификация, имеющая теоретическое и практическое значение, заключалась в разделении ТЦА на группы «типичных» и «атипичных» пред-

ставителей. В ее основу, прежде всего, был положен нейрохимический подход. Термин «атипичный ТЦА» стал употребляться тогда, когда были созданы тимолепики трициклической структуры, нейрохимическая активность которых отличалась от основного нейрохимического эффекта большинства ТЦА («типичных» ТЦА) – одновременного ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина. В практике это проявлялось тем, что спектр клинических эффектов каждого из атипичных ТЦА отличался от стандартного спектра клинической активности типичных ТЦА. Возможность разделения ТЦА на «типичные» и «атипичные» появилась только после создания методов, давших возможность тонко изучить нейрохимический механизм их действия. На стыке 70-х и 80-х годов термины «типичные» и «атипичные» ТЦА уже широко использовались за рубежом [65]. В нашей стране в восьмом издании пособия «Лекарственные средства», составленного М.Д.Машковским в 1977 году, упоминание о типичных и атипичных ТЦА еще отсутствовало. Однако в девятом издании, выпущенном в 1984 году, автор уже разделял их на «типичные» («имипраминоподобные») и «атипичные», к которым отнес иприндол. Такая классификация использовалась многими другими психофармакологами и психиатрами [47]. В соответствии с ее принципом атипичными ТЦА следует считать опипрамол, иприндол, амоксапин, аминептин, тианептин и, возможно, некоторые другие ТЦА. В отечественном Национальном руководстве «Психиатрия», изданном в 2012 году [43], к атипичным ТЦА отнесен пипофезин. В последние десятилетия при классификации антидепрессантов типичные ТЦА обычно обозначаются термином «ТЦА – неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов», а атипичные ТЦА относятся в разные нейрохимические группы на основании действия, преобладающего в спектре их нейрохимической активности. Например, мапротилин обычно относится в группу норадреналинергических антидепрессантов, аминептин – в группу дофаминергических антидепрессантов, а тианептин – в группу серотонинергических антидепрессантов.

Создание ТЦА в странах социалистического лагеря и дальнейшая судьба их представителей (1957–60-е гг. XX в.)

В стороне от процесса создания ТЦА не остались государственные фармацевтические организации восточноевропейских стран социалистического лагеря. Однако они значительно отстали от западных фармацевтических компаний. Лидером среди них (за исключением СССР) была Чехословакия. Известно несколько ТЦА, синтезированных в этой стране.

Наибольшую популярность получил антидепрессант *досулепин*. Он был синтезирован в 1962 году сотрудниками расположенных в Праге кафедры фармакологии Медицинского института гигиены и

Научно-исследовательского института фармации и биохимии М.Rajsner и М.Protiva [101]. В этом же году в научной периодической печати было опубликовано одно из первых сообщений о его эффектах [99]. Молекула досулепина была идентична молекуле амитриптилина за исключением того, что в одном из положений трехчленного цикла атом углерода был заменен на атом серы. В 1965 году этому антидепрессанту было присвоено МНН «досулепин». Также он был известен под названием дотиепин. Уже первые клинические исследования показали наличие в спектре его психотропной активности «анксиолитического эффекта» [89]. Вскоре досулепин получил широкое признание. В 1970 году сотрудник «Geigy» W.Theobald перечислял досулепин в перечне других ТЦА, в том числе созданных компанией, в которой он работал [95].

Первоначально досулепин выпускался чехословацким фармацевтическим предприятием SPOFA в виде препарата протиаден, а позже стал производиться чешской фармацевтической компанией Lechiva. Фармацевтические компании других стран, например, Boots и Knoll, выпускали его генерические препараты. Досулепин стал широко использоваться для лечения больных депрессией и тревожными расстройствами во многих странах и применяется до сих пор. В США для использования он разрешен не был.

Советские психиатры применяли досулепин в своей практике. В 1974 году Г.Я.Авруцкий и соавт. [2] в одном из изданий руководства по психофармакотерапии подробно описали клинические эффекты досулепина, отнеся его к седативным антидепрессантам. Авторы отмечали, что его тимоаналептическое действие выражено слабее, чем у амитриптилина, но сильнее, чем у фторацизина и «тримепримина» (тримипрамина) [2]. Однако в руководствах тех же авторов, изданных в 1981 году и в 1988 году, описание досулепина уже отсутствовало. Видимо, в это время в СССР он не применялся. Тем не менее, в 1987 году А.Б.Смулевич описывал [48] досулепин как антидепрессант «узкого спектра действия», эффективный при неглубоких депрессиях различной структуры (астеническая, невротическая, вегетативная, ларвированная, истеродепрессия и др.). В самом конце XX–начале XXI века отечественные исследователи все еще вспоминали о досулепине при описании группы ТЦА. В конце 90-х годов досулепин, видимо, использовался в Украине, поскольку был включен в один из украинских справочников по психофармакологии с показаниями: «депрессия, ночное недержание мочи, подготовка к операции больных с повышенным уровнем тревожности» [18].

Кроме досулепина, чехословацкие фармакологи создали еще ряд антидепрессантов. Однако информация о них в литературе довольно скудна. В 1957 году (т.е. за 5 лет до создания досулепина) М.Protiva и другие сотрудники кафедры фармакологии Меди-

цинского института гигиены и Научно-исследовательского института фармации и биохимии синтезировали средство *пропазепин*. В 1961 году были представлены данные [83] о сходстве фармакологической активности пропазепина и имипрамина. В течение следующих 10 лет чехословацкие ученые регулярно публиковали новую информацию о фармакологических и клинических эффектах пропазепина. Интересно, что в середине 60-х годов, то есть за несколько лет до формулирования серотонинергической теории патогенеза депрессии, чехословацкий исследователь К. Rušánek прицельно изучал влияние пропазепина на серотонинергическую систему [90]. В 1965 году пропазедину было присвоено МНН празепин. В 1966 году И.П.Лапин упоминал пропазепин в предложенной им классификации антидепрессантов [5], объединив его с имипрамином, «деметилимипрамином» (дезипрамином) и «тримепропримином» (тримипрамином) в группу ТЦА – производных иминодобензила. Последнее сообщение о пропазепине, которое удалось найти в научной периодической печати, датируется 1970 годом [100]. После изучения литературы так и осталось непонятным, применялся ли пропазепин в широкой клинической практике или его использование ограничилось клиническими испытаниями*. Также в 60-е годы в Чехословакии были опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных эффектам прогептатриена [61, 85]. В 1981 году Ю.Л.Нуллер [38] называл этот антидепрессант при описании группы ТЦА. Вероятно, широко он никогда не использовался.

Появление оригинальных советских антидепрессантов и их дальнейшая судьба: хлорацизин, флуацизин, пипофезин (конец 50-х гг. XX в. – настоящее время)

Первое оригинальное отечественное трициклическое соединение, обладающее антидепрессивной активностью – *хлорацизин* – было синтезировано в конце 50-х годов в Институте фармакологии и химиотерапии С.В.Журавлевым и А.Н.Гриценко [5]. Химическая структура трехчленного ядра его молекулы полностью соответствовала структуре трехчленного ядра молекулы хлорпромазина, но они различались по строению боковой цепочки. Первоначально фармакологические эффекты хлорацизина были исследованы сотрудниками этого же учреждения Ю.И.Вихляевым и Н.В.Кавериной. Оказалось, что хлорацизин не обладает нейролептической активностью, но было установлено, что его применение увеличивает объемную скорость коронарного кровотока и предупреждает развитие некоторых форм экспериментальных аритмий. В 1961 году хлорацизин стал широко использоваться в СССР в качестве спазмолитического средства при лечении больных ишемической болезнью сердца. В 1962 году название «хлорацизин» было официально принято

ВОЗ в качестве МНН. В 1963 году во втором издании Большой медицинской энциклопедии Ю.И.Вихляев и Н.В.Каверина [12, 22] описывали хлорацизин как сердечно-сосудистое средство.

В начале 60-х годов началось активное изучение психотропных эффектов хлорацизина. В 1961 году Е.Л.Щелкунов рекомендовал провести психофармакологическое испытание хлорацизина в качестве антидепрессанта [5]. Оно проводилось им и другими сотрудниками лаборатории психофармакологии НИПНИ им. В.М.Бехтерева. Сначала было установлено, что хлорацизин, подобно другим антидепрессантам, усиливает действие фенамина. Затем было обнаружено сходство других фармакологических эффектов хлорацизина и имипрамина [5]. В итоге был сделан вывод, что хлорацизин, также как имипрамин, обладает центральным «адренопозитивным» и холинолитическим действием. На основании этих данных было предложено провести клинические испытания хлорацизина в качестве антидепрессанта [5].

Изучение клинических эффектов хлорацизина проводилось при лечении больных в клинике НИПНИ им. В.М.Бехтерева. Их результаты были представлены в середине 60-х годов сотрудниками отдела гериатрической психиатрии и отдела экспериментальной терапии психозов А.А.Бажиным и Ю.Л.Нуллером [5, 7]. Оказалось, что терапия хлорацизином ослабляет симптомы депрессии [5]. Авторы пришли к заключению, что лечение наиболее эффективно при «нетяжелых эндогенных депрессиях» и «депрессивных состояниях сосудистого генеза» [5]. Было установлено, что терапия сопровождается развитием умеренных атропиноподобных побочных эффектов [5]. Одновременно главный врач Псковской областной психиатрической больницы №1 Л.Р.Каплан сообщил о способности терапии хлорацизином ослаблять болевую симптоматику неврологического (невриты, радикулит) и суставного (артриты) происхождения [44]. Чуть позже – в 70-е годы – была показана эффективность хлорацизина при лечении больных алкоголизмом [6].

Отечественные фармакологи и интернисты при классификации лекарственных средств относили хлорацизин в группу «спазмолитических и гипотензивных средств» [30], но указывали на наличие в спектре его клинической активности антидепрессивного эффекта и способности подавлять патологическое влечение к алкоголю. Отечественные психофармакологи и психиатры при классификации психотропных средств причисляли хлорацизин к антидепрессантам – производным фенотиазина (наряду с левомепромазином, в спектре действия которого в то время отдельно описывался антидепрессивный эффект) [5]. В середине 60-х годов руководитель лаборатории психофармакологии НИПНИ им. В.М.Бехтерева И.П.Лапин в модифицированной им схеме Кильхольца [75] разместил хлорацизин

между ИМАО и «деметилимипрамином» (дезипрамином).

Несмотря на выявление у хлорацизина антидепрессивной активности, он, вероятно, не получил широкой популярности при лечении депрессии. В 1980 году в одном из руководств по психофармакологии [10] указывалось, что хлорацизин применяется в психиатрии при терапии астенических и заторможенных депрессий, развивающихся в рамках маниакально-депрессивного психоза, инволюционной меланхолии и сосудистых психозов, а также при лечении астенического синдрома. Однако уже в 1986 году в третьем издании Большой медицинской энциклопедии Н.В.Каверина описывала его только как сердечно-сосудистое средство [23]. В качестве показаний к его применению в психиатрии приводилось лишь «стенокардия у больных депрессией» в рамках маниакально-депрессивного психоза и сосудистых депрессий [23].

В 60-е годы в Институте фармакологии и химиотерапии был синтезирован оригинальный отечественный ТЦА фторацизин. Трехчленное ядро его молекулы соответствовало ядру молекулы хлорпромазина, за исключением того, что в одном из положений трехчленного цикла атом хлора (-Cl) был заменен на трифторметильную группу (-CF₃). В 1971 году ВОЗ присвоила фторацизину МНН *флуацизин*. В 1965 году Ю.И.Вихляев, А.Н.Гриценко, С.В.Журавлев и другие сотрудники Института фармакологии и химиотерапии подали заявку на изобретение, предмет которого был определен как «применения фторацизина в качестве антидепрессивного средства». В 1969 году флуацизин был разрешен для широкого использования в СССР в виде пероральной и парентеральной форм [41]. В 1972 году в седьмом издании пособия для врачей «Лекарственные средства» М.Д.Машковский уже подробно описал флуацизин (наравне с еще тремя ТЦА – имипрамином, амитриптилином и пипофезином) в разделе «Трициклические антидепрессанты» [29].

В 70-е годы механизм антидепрессивной активности флуацизина связывался с ингибированием обратного захвата норадреналина [57]. Однако это не означает, что он не влияет на обратный захват других моноаминов, например, серотонина, или на другие звенья моноаминовой нейротрансмиссии, например, моноаминовые рецепторы, поскольку эти стороны его нейрохимической активности, видимо, изучены не были.

Флуацизин описывался отечественными психофармакологами и психиатрами как антидепрессант с умеренным тимолептическим действием (слабее, чем у других ТЦА) и выраженным седативным (противотревожным) и холинолитическим эффектами. По силе холинолитической активности он напоминал амитриптилин [26]. Особенности психотропных эффектов определили возможность применения флуацизина при тревожных [45] (но не при

заторможенных [30]) депрессиях, развивающихся у больных с различными психическими заболеваниями. Отмечалось, что, в отличие от других ТЦА, применение флуацизина не приводит к обострению продуктивной симптоматики у больных шизофренией [29, 45] и способствует ослаблению депрессивного аффекта при нейролептической депрессии [45]. Сильная выраженность холинолитического действия позволяла применять флуацизин не только в качестве антидепрессанта, но и в качестве корректора экстрапирамидной симптоматики, развивающейся на фоне приема нейролептиков. После распада СССР флуацизин еще некоторое время продолжал применяться в России, на Украине и в некоторых других странах СНГ. В этот период он выпускался несколькими фармацевтическими предприятиями, например, Латвбиофарм» (Латвия) и «Львовлекпрепараты» (Украина).

В 60-е годы во ВНИХФИ под руководством М.Д.Машковского в лаборатории, возглавляемой М.Н. Щукиной, проводился поиск новых антидепрессантов. Была синтезирована группа трициклических соединений – производных диазафеноксазина [10]. Одно из них – оригинальный отечественный антидепрессант *пипофезин* – было получено в 1969 году [42]. В 1978 году ВОЗ утвердила это название в качестве МНН. Многие современные авторы указывают, что пипофезин был первым оригинальным отечественным антидепрессантом, однако, это не так. Первыми в СССР были синтезированы хлорацизин и флуацизин.

Изучение психофармакологических эффектов М.Д.Машковским и его коллегами показало, что пипофезин обладает свойствами, характерными для других антидепрессантов (усиление эффектов фенамина, уменьшение эффектов резерпина и тетрабеназина и др.). Было установлено, что в отличие от других ТЦА, пипофезин не обладает холинолитической активностью [10]. Сообщалось, что его токсичность в 2 раза ниже, чем токсичность имипрамина [10].

Изучение клинических эффектов пипофезина в центральных отечественных психиатрических учреждениях показало, что сила его антидепрессивной активности сравнительно невысока. В 1975 году Г.Я.Авруцкий [1] писал, что по силе антидепрессивного эффекта пипофезин уступает имипрамину и амитриптилину. Поэтому его рекомендовали применять при депрессиях разного генеза различной структуры (астеническая, невротическая, вегетативная, ларвированная, истеродепрессия и др.), но только легкой и средней степени тяжести, в том числе на этапе долечивания после отмены антидепрессантов, которые использовались при купирующей терапии. Клиницисты указывали, что, в отличие от многих других ТЦА, пипофезин не обладает холинолитическим действием [30]. В этой связи его применение считалось целесообразным при депрессиях у соматических больных.

тически больных. Примечательным наблюдением было то, что применение пипофезина у больных шизофренией не вызывало развития ее обострений, что расширило возможность безопасного лечения шизофренических депрессий. Как позже вспоминал главный врач московской психиатрической больницы №8 (Клиники неврозов) Н.Н.Шинаев, «в 70-е–80-е годы XX века подавляющему числу пациентов московской клиники неврозов, имевших показания к терапии антидепрессантами, назначался именно пипофезин» [52, 54].

В отношении наличия в спектре психотропной активности пипофезина стимулирующего или седативного действия высказывались противоположные точки зрения. В 1972 году М.Д.Машковский [29], ссылаясь на свою статью, опубликованную в 1969 году [32], писал, что пипофезин обладает седативным действием. Такого же мнения он придерживался в дальнейшем [27, 30]. В 1980 году Г.А.Бурназян [10] и в 1995 году С.Н.Мосолов [35] также описывали пипофезин как седативный антидепрессант. Однако в 1975 году Г.Я.Авруцкий [1] относил пипофезин к стимулирующим антидепрессантам. В 1984 году такое же мнение высказал В.В.Закусов в третьем издании Большой медицинской энциклопедии [20]. В начале XXI века пипофезин характеризовали как седативный антидепрессант или, по мнению некоторых психиатров, скорее как антидепрессант с анксиолитической активностью [42].

Пипофезин был одобрен для применения МЗ СССР в 1970 году в виде препарата азафен (название, производное от диазафеноксазина) и несколько десятилетий применялся в клинической практике. После распада СССР он выпускался фармацевтическим предприятием Мосхимфармпрепараты. Однако в 1997 году производство пипофезина было прекращено [53]. По воспоминаниям Н.Н.Шинаева «... на протяжении ряда лет на симпозиумах и конференциях, посвященных терапии пограничных психических расстройств, многие докладчики ностальгически вспоминали препарат добрыми словами и сожалели о его отсутствии. И даже тогда, когда его выпуск был прекращен, азафен оставался на страницах справочников и монографий в качестве препарата выбора для лечения аффективной патологии» [52].

В 2005 году отечественная фармацевтическая компания Макиз-Фарма возобновила производство пипофезина под прежним торговым названием. В этот период производитель начал его активный маркетинг. В результате в России были проведены новые открытые исследования по изучению его клинических эффектов. Их результаты подтвердили данные, полученные в XX веке. В периодической научной печати было опубликовано большое число новых статей. В 2007 году Н.Н.Иванец и другие сотрудники Национального научного центра наркологии опубликовали результаты слепого плацебо контро-

лируемого исследования эффективности пипофезина при лечении аффективных расстройств у больных алкоголизмом [21] – несчастый для России пример проведения исследования в соответствии с принципами доказательной медицины. В 2007 году в России впервые была зарегистрирована лекарственная форма пипофезина пролонгированного действия. В 2008 году Н.А.Тювина и другие сотрудники кафедры психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова одними из первых опубликовали результаты открытого исследования клинических эффектов этой формы пипофезина [50].

ТЦА, созданные в СССР, широко не применялись за границами нашей страны. Причина этого, скорее, заключалась в неспособности фармацевтического рынка экономически и политически «закрытого» государства составить конкуренцию развитой фармацевтической индустрии западных стран, а не в конкурентоспособности клинических эффектов самих лекарственных средств. Подтверждением этому является факт того, что после распада СССР в Западной Европе стал применяться антидепрессант из группы ИМАО, созданный советскими специалистами – пирлиндол.

Изучение влияния ТЦА на моноаминергическую систему, появление представления о рациональности применения антидепрессантов «двойного» механизма действия и создание первого представителя группы ИОЗСН венлафаксина (1959 г. – 1993 г.)

Первым исследователем, установившим влияние ТЦА на моноаминергическую систему, был сотрудник «Geigy» E.Sigg. В 1959 году он показал, что имипрамин, подобно кокаину, усиливает действие норадреналина [92]. Хотя это открытие было сделано в тестах сокращения мигательной перепонки и уровня артериального давления у лабораторных животных, оно легло в основу представления о том, что действие ТЦА связано с «сенситизацией центральных адренергических механизмов». Психиатры того периода не раз упоминали о «гипотезе» или «схеме Сигга». В дальнейшем феномен, описанный E.Sigg, использовался в качестве теста при оценке фармакологических свойств потенциальных антидепрессантов. В 1961 году американский биохимик J.Axelrod и его коллеги из Национального института психического здоровья США в опытах на лабораторных животных показали, что при наружном применении имипрамин тормозит «усвоение» норадреналина нервными окончаниями различных тканей [58]. Исследования J.Axelrod внесли огромный вклад в развитие представления о норадреналинергическом действии антидепрессантов. В 1970 году ему была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за

исследование процесса «кругооборота» адреналина и норадреналина в синапсе.

Теория влияния на норадреналинергическую систему головного мозга на многие годы стала основной при объяснении механизма реализации антидепрессивного действия ТЦА. В 1966 году Р.Я.Вовин писал: «возникает соблазн предположить, что общий знаменатель антидепрессивной активности состоит из активации центральных адренергических механизмов» [5]. В этот период значение серотонина в механизме действия ТЦА оценено не было. В середине 60-х годов И.П.Лапин высказывал мнение: «не удастся устранить депрессивное настроение усилением процессов, связанных с серотонином» [5]. Значение влияния ТЦА на серотонинергическую систему будет признано несколькими годами позже по исторической иронии благодаря работам того же И.П.Лапина. В 1969 году он и его ученик Г.Ф.Оксенкруг в журнале *Lancet* опубликовали статью «Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect». Открытие И.П.Лапина стало большим прогрессом для развития советской психофармакологии и психиатрии. В течение многих лет отечественные специалисты в своих исследованиях вольно или невольно руководствовались преимущественно рефлекторной теорией И.П.Павлова, в тот период признанной основополагающей на государственном уровне.

Исходя из открытия влияния антидепрессантов на 2 звена моноаминергической системы – катехоламинергическое и серотонинергическое, были сформулированы 2 одноименные теории патогенеза депрессии. Этот факт определил то, что на определенный период психофармакологи сосредоточили усилия на поиске антидепрессантов, избирательно влияющих на одно из звеньев моноаминергической системы. В результате были созданы новые поколения антидепрессантов – СИОЗС и СИОЗН. Мнение о важности одновременного участия обоих моноаминов в реализации антидепрессивного действия появилось только в 80-е годы. Оно стимулировало исследователей к созданию антидепрессантов «двойного действия», которые в будущем стали обозначаться термином «ИОЗСН».

История создания ИОЗСН началась во второй половине 70-х годов XX века, когда были представлены данные о соединении DU23811, получившем название *кловоксамин* [66]. Оно было синтезировано сотрудниками нидерландской фармацевтической компании Duphar. Было обнаружено, что кловоксамин одновременно ингибирует обратный захват и серотонина, и норадреналина. Его антидепрессивный эффект сразу стал объясняться воздействием на оба звена моноаминергической системы. В начале 80-х годов специалисты, изучавшие эффекты кловоксамина, поддерживали точку зрения о перспективности создания новых антидепрессантов с инновационным для того периода «двойным» нейрорхимическим механизмом действия.

В 80-е годы XX века проводился активный поиск новых соединений, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, но лишенных способности воздействовать на различные подтипы нейрорецепторов. В основе идеи для такого поиска лежало мнение, высказанное в первой половине 80-х годов известным нидерландским психиатром Н. Van Praag о том, что применение ИОЗСН может быть более эффективным, чем терапия антидепрессантами, влияющими на один из подтипов моноаминергической системы. Эта точка зрения обосновывалась тем, что одновременное воздействие на обратный захват серотонина и норадреналина будет способствовать более обширному влиянию на патогенетические механизмы депрессии, чем воздействие на обратный захват только одного моноамина [98]. Таким образом, в тот период 2 теории патогенеза депрессии, сформулированные в 1965 году американским психиатром J. Schildkraut (норадреналинергическая) и в 1969 году советским психофармакологом И.П.Лапиным (серотонинергическая), фактически были объединены в одну моноаминергическую теорию. Предполагалось, что терапия ИОЗСН будет так же эффективна, как терапия ТЦА (за счет влияния на обратный захват 2-х моноаминов), и будет так же хорошо переноситься за счет отсутствия прямого воздействия на различные периферические и центральные нейрорецепторы.

В 80-е годы в результате поиска новых антидепрессантов «двойного действия» сотрудники американской фармацевтической компании Wyeth создали средство Wy-45,030. Результаты первых экспериментальных исследований его нейрорхимической активности и клинического действия были представлены в 1984–1985 годах в периодической печати и на ежегодных собраниях авторитетных научных сообществ. Они свидетельствовали о том, что Wy-45,030 ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина и проявляет антидепрессивную активность. Вскоре Wy-45,030 получило названия *венлафаксин*. На основании данных, полученных в клинических испытаниях, в 1993 году венлафаксин был зарегистрирован в качестве антидепрессанта государственными органами-регуляторами фармацевтического рынка западноевропейских стран и США.

В России венлафаксин стал применяться в 2005 году, то есть значительно позже, чем за рубежом. Первое мультицентровое исследование эффективности венлафаксина было проведено в России в 2006 году с привлечением коллективов исследователей из 21 психиатрического учреждения [25]. Первоначально венлафаксин стал доступен в России в виде генерика, производимого венгерской фармацевтической компанией Egis. Через год отечественные специалисты смогли использовать генерический препарат венлафаксина, производимый ирландской фармацевтической компанией Actavis. В настоящее время в нашей стране для применения доступно несколько

генерических препаратов венлафаксина. Один из них – Венлафаксин Органика – хорошо зарекомендовал себя среди отечественных специалистов [15, 16].

Заключение

ТЦА, наряду с ИМАО, стали первыми антидепрессантами, появившимися в распоряжении психиатров. Их история длится уже почти 70 лет. Ее события разворачивались не только в странах Западной Европы и США, как это обычно происходило в отношении многих других групп психотропных средств, но и в странах социалистического лагеря, в том числе СССР, а теперь в современной России. После создания ТЦА в клиническую практику было введено большое число новых групп тимолептиков. Несмотря на это, многие ТЦА до сих пор занимают важное и прочное положение при лечении депрессии и других психических расстройств.

История ТЦА богата интересными событиями. Первоначальное эмпирическое установление антидепрессивной активности некоторых ТЦА привело к дальнейшему созданию большого числа их представителей. В результате, впервые в истории психиатры получили возможность эффективного лечения депрессии. Изучение механизма действия ТЦА стало одним из факторов, позволивших сформулировать моноаминергическую теорию аффективных расстройств. Ее появление послужило толчком для дальнейшего развития психофармакологии антидепрессантов. Установление способности некоторых ТЦА ослаблять обсессивно-фобическую симптома-

тику и появление данных об их серотонинергическом механизме действия привело к формулированию серотонинергической теории патогенеза некоторых форм неврозов и развитию методики проведения исследований у этой группы больных. История ТЦА также была богата событиями, не отраженными в настоящем историческом экскурсе. К ним, например, относится обнаружение их способности ослаблять болевые ощущения.

Описание истории ТЦА, равно как истории других групп психотропных средств, представляется важным не только с общепознавательной точки зрения, но и с позиции образовательного процесса. В лекционных курсах, учебниках и руководствах информация о психофармакотерапии психических расстройств обычно представляется в «поперечном срезе», то есть на настоящий момент. Такая подача материала не дает возможности глубоко проанализировать те или иные приводимые «поперечные» факты. Сведения, полученные из истории, то есть продольная оценка, позволяют понять процесс формирования тех практических рекомендаций по применению психотропных средств, которые существуют в настоящее время.

Заявление автора о конфликте интересов: историческое исследование было подготовлено при поддержке фармацевтической компании АО «Органика» (Новокузнецк, Россия) – производителя отечественного генерика венлафаксина «Венлафаксин Органика». Автор благодарит коллектив АО «Органика» за невмешательство в процесс подготовки авторского текста и за невнесение правок при его публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е. и соавт. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина. 1975. 312 с.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина. 1974. 472 с.
3. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина. 1973. 336 с.
4. Александровский Ю.А., М.Д. Машковский – один из создателей отечественной психофармакологии // История отечественной психиатрии. Т.3. Психиатрия в лицах. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. С. 474–477.
5. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний (психофармакологические и клинические исследования). Труды Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. Т. XXXIV / Под ред. И.П. Лапина, Т.Я. Хвильцко, М.М. Кабанова, В.Н. Мясничева. Л.: Издательство «Медицина» Ленинградское отделение, 1966. 292 с.
6. Бажин А.А. Опыт лечения больных алкоголизмом хлорацетином в сочетании с рациональной психотерапией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1976. Т. 76. С. 909–911.
7. Бажин А.А., Нуллер Ю.А. Применение хлорацетина для лечения депрессивных состояний // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1963. Т. 63. № 10. С. 1546–1548.
8. Банщиков В.М., Столяров Г.В. Психические нарушения при лечении тофранилом // Вопросы клинической психиатрии / Под ред. В.М. Банщикова. М.: 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт имени И.М. Сеченова. 1964. С. 363–376.
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В. Поль Кильхольд и его вклад в мировую психиатрию // Выдающиеся психиатры XX в. М.: ИД «Городец», 2019. С. 97–107.
10. Бурназян Г.А. Психофармакотерапия. Ереван: Айстан, 1980. 344 с.
11. Вартанян Ф.Е. Международные научные исследования ВОЗ в области психофармакологии. М.: Медицина, 1993. 144 с.
12. Вихляев Ю. Фенотиазины. Большая медицинская энциклопедия (издание второе) / Под ред. А.Н. Бакулева. Т. 33. М.: Советская энциклопедия, 1963. С. 613–617.
13. Вопросы психофармакологии / Под ред. Д.Д. Федотова. М.: Министрство здравоохранения РСФСР, Государственный научно-исследовательский институт психиатрии, 1962. 391 с.
14. Германе С.К. Трициклическое антидепрессивное средство дамилен-малеинат // Химико-фармацевтический журнал. 1974. № 9. С. 60–62.
15. Гладышев И.О., Бородулина Е.В., Папсуев О.О. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина Венлафаксин Органика: результаты исследования биоэквивалентности // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27, № 3. С. 86–93.
16. Гладышев И.О., Папсуев О.О. Терапия болевого синдрома нейрпатического генеза при коморбидной психической патологии. // Врач. 2018. № 5. С. 23–26.
17. Голдовт Ю.Д., Урванцев И.Ф., Чикин О.И. Лекарственные препараты: краткие аннотации. Минск: Академия наук БССР, 1961. 444 с.
18. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И. и соавт. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев: Здоров'я; Харьков: Торсинг, 1997. 288 с.
19. Зайдель К., Кулавик Х., Шахматов Н.Ф. и соавт. Маниакально-депрессивный психоз // Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В. Морозова. М.: Медицина, 1988. С. 485–516.
20. Закусов В.В. Психофармакология // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. Т.21. М.: Советская энциклопедия, 1984. С. 367–369.
21. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначев С.О. и соавт. Результаты слепого плацебо-контролируемого клинического исследования отечественного препарата Азафен (пипофезин) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. № 9. С. 33–37.
22. Каверина Н. Хлорацетин. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А.Н. Бакулева. Т.33. М.: Советская энциклопедия, 1963. С. 1232–1234.

23. Каверина Н.В. Хлорацзин. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В.Петровского. Т.27. М.: Советская энциклопедия, 1986. С. 8.
24. Клиническая психиатрия (пер. с англ.) / Под ред. Т.Б.Дмитриевой. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. 505 с.
25. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессии: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. № 9. С. 29–32.
26. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР (второе издание) / Под ред. М.А.Клюева. М.: Медицина, 1989. 512 с.
27. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. Харьков: Торсинг, 1997. 560 с.
28. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. М.: Медицина, 1967. 708 с.
29. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. М.: Медицина, 1972. 432 с.
30. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. М.: Медицина, 1977. 624 с.
31. Машковский М.Д., Полежаева А.И. К фармакологии имизина (тофранила) – нового нейротропного вещества // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1959. Т. 59, № 8. С. 964–971.
32. Машковский М.Д., Полежаева А.И., Авруцкий Г.Я. и соавт. Фармакологические свойства и лечебная эффективность нового антидепрессивного препарата азафена // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1969. Т. 69, № 8. С. 1234–1238.
33. Михаленко И.Н., Нуллер Ю.Л. Клиническое исследование дамилена (амитриптилина) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1967. Т. 67, № 1. С. 131–135.
34. Морозов П.В. Интервью с Жюлем Ангстом // Дневник психиатра. 2012. № 3. С. 1–5.
35. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА, 1995. 568 с.
36. Недува А.А. Место препаратов гидифен, герфонал и петилил в современной тимоаналептической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5, № 1. С. 107–110.
37. Немеровф Ч.Б., Келси Дж.Э. Аффективные расстройства. В кн.: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Под ред. С.Д.Энн, Дж.Т.Койл (пер. с англ.). М.: МИА, 2007. С. 140–193.
38. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина, 1981. 207 с.
39. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: «Медицина», 1988. 264 с.
40. Портнов А.А., Федотов Д.Д. Психиатрия (3-е издание). М.: Медицина, 1971. 472 с.
41. Приказ Минздрава СССР от 15.10.1969 № 737 «О разрешении медицинского применения и об исключении из номенклатуры лекарственных средств» (<https://www.lawmix.ru/med/18843>)
42. Прокудин В.Н.. Особенности клинического действия антидепрессанта Азафена при лечении депрессивных расстройств у соматических больных в многопрофильной больнице // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. № 5. С. 22–25.
43. Психиатрия. Национальное руководство (краткое издание). Аффективные расстройства / Под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незванова, В.Я.Семке, А.С.Тиганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 44 с.
44. Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний (материалы конференции, 9-12 декабря 1964 г.) / Под ред. Т.Я.Хвилицкий, Ю.Л.Нуллер. Л.: Государственный научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 1964. 164 с.
45. Раевский К.С. Фторацзин. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В.Петровского. Т.26. М.: Советская энциклопедия, 1985. 441 с.
46. Рапопорт А. Психические болезни. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А.Н. Бакулева. Т.27. М.: Советская энциклопедия, 1962. С. 246–291.
47. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001. 256 с.
48. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина, 1987. 240 с.
49. Справочник лекарственных препаратов, рекомендованных для применения в СССР, выпускаемых отечественной промышленностью и закупаемых по импорту / Под ред. М.А.Клюева, А.Г.Сафонова. М.: Медицина, 1970. 184 с.
50. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Прохорова С.В., Козлов И.А. Эффективность Азафена-МВ (пипофезина) при лечении депрессий разной степени тяжести // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. № 6. С. 41–45.
51. Фарминдустрия: справочник (второе издание). СПб.: Фарос, 1998. 752 с.
52. Шинаев Н.Н., Акжигитов Р.Г., Галкина И.В. и соавт. Азафен (пипофезин) – возвращение в клиническую практику // Русский медицинский журнал. 2006. № 23. С. 1722–1724.
53. Шинаев Н.Н., Акжигитов Р.Г. Возвращение Азафена в клиническую практику. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2001. № 10. С. 55–56.
54. Шинаев Н.Н., Дачевская И.И., Акжигитов Р.Г. Опыт лечения пограничных психических расстройств в «Клинике неврозов» // Российский психиатрический журнал. 2000. № 1. С. 54–58.
55. Штернберг Э.Я. Психофармакология. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А.Н.Бакулева. Т. 27. М.: Советская энциклопедия, 1962. С. 427–446.
56. Aleksandrowicz J. Amitriptyline (Elavil, MK-230) – a new antidepressant (article in Polish) // Neurologia Neurochirurgia Psychiatria Polska. 1962. N 12. P. 759–764.
57. Arefolov V.A., Panasyuk L.V., Raevskii K.S. et al. Effect of fluacizine on the uptake of exogenous noradrenalin by the isolated rat vas deferens // Bull. Exp. Biol. Med. 1974. Vol. 77. P. 295–297.
58. Axelrod J., Whitby L.J., Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues // Science. 1961. Vol. 133. P. 383–384.
59. Ball J.R., Kiloh L.G. A controlled trial of imipramine in the treatment of depressive states // Br. Med. J. 1959. N 2. P. 1052–1055.
60. Ban T.A. In memory of three pioneers // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006. N 9. P. 475–457.
61. Benesova O., Bohdanecky Z., Metysova J. et al. Pharmacological effects of proheptatrien, a new antidepressive substance of the dibenzocycloheptene group (article in Czech) // Casopis Lékařů Českých. 1965. Vol. 104. P. 312–315.
62. Brown W.A., Rosdolsky M. The clinical discovery of imipramine // Am. J. Psychiatr. 2015. Vol. 172. P. 426–429.
63. Cahn C. Roland Kuhn, 1912–2005 // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 1096.
64. Chen C.H., Holstein A.P., Prasad P.S. Etrafon in regressed schizophrenic patients // Curr. Therapeutic Res. Clin. Exp. 1965. N 7. P. 318–319.
65. Chiodo L.A., Antelman S.M. Repeated tricyclics induce a progressive dopamine autoreceptorsensitivity independent of daily drug treatment // Nature. 1980. Vol. 287. P. 451–454.
66. Claassen V., Boschman T.A., Dhasmana K.M. et al. Pharmacology of clovoxamine, a new non-tricyclic antidepressant // Arzneimittelforschung. 1978. Vol. 28. P. 1756–1766.
67. Fernandez C.E., Lopez-Ibor J.J. Use of monochlorimipramine in the treatment of psychiatric patients resistant to other therapies (article in Spanish) // Actas Luso-Españolas Neurología Psiquiatría. 1967. Vol. 26. P. 119–147.
68. Gross H., Kaltenbaeck E. Clinical experiences with the dibenzocycloheptadiene derivative amitriptyline (Ro 4-1575) in psychiatric patients] (article in German) // Wiener Medizinische Wochenschrift. 1961. Vol. 111. P. 256–258.
69. Healy D. The antidepressant era. Cambridge: Harvard University Press, 1997. 317 p.
70. Healy D. The Psychopharmacologists. NY: Oxford University Press, 2000. 624 p.
71. Insel T.R. Obsessive compulsive disorder // Psychiatric Clinics North Am. 1985. N 8. P. 105–117.
72. Kielholz P. Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Bern: Stuttgart, 1965. 293 p.
73. Kielholz P. Фармакотерапия при депрессивном синдроме // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии / Под ред. Э.Я.Штернберга, А.Б.Смулевича. Москва-Базель: Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР, Фармацевтическая фирма СИБА-ГЕИГИ, Институт психиатрии АМН СССР, 1970. P. 117–128.
74. Kielholz P., Battagay R. Treatment of depressive states with special consideration of tofranil, a new antidepressant (article in German) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1958. Vol. 88. P. 763–767.
75. Kielholz P., Labhardt F., Battagay R. et al. Therapy of depressions and depressive states (article in German) // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1963. Vol. 88. P. 1617–1624.
76. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M. Behandlung der therapieresistenten Depressionen // DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1978. Vol. 103. P. 241–243.
77. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M. et al. Treatment of therapy-resistant depressions. Results of combined infusion treatment (article in German) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1982. Vol. 112. P. 1090–1095.
78. Klerman G.L., Cole J.O. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds // Pharmacol. Rev. 1965. Vol. 17. P. 101–141.

79. Kuhn R. The discovery of the tricyclic antidepressants and the history of their use in early years. A history of the CINP. Brentwood, TN: J.M. Productions, 1996. P. 425–435.
80. Kuhn R. Über depressive Zustände mit einem iminodibenzyl-derivat (G 22355) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1957. Vol. 87. P. 1135–1140.
81. Lehmann H.E., Cahn C.H., De Verteuil R.L. The treatment of depressive conditions with imipramine (G 2355) // Can. Psychiatric Assoc. J. 1958. N 3. P. 155–164.
82. McKnight E., Bodger J.N. Clinical trial of "Triptafen-minor" in anxious university students // Br. J. Clin. Practice. 1970. Vol. 24. P. 210–211.
83. Metysova J., Votava Z. Comparison of pharmacological properties of propazepine and imipramine (article in Czech) // Activitas Nervosa Superior. 1961. N 3. P. 227.
84. Meyer H.H. Лечение маниакально-депрессивных психозов // Клиническая психиатрия М.: Медицина. 1967. P. 102–108.
85. Náhunek K., Rodová A., Misurec J. Clinical tests with proheptatrin in endogenous depressions. Influence on the photomyoclonic threshold (article in Czech) // Československá Psychiatrie. 1967. Vol. 63. P. 34–39.
86. Paioni R. Chemie der antidepressiva. In: Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie / G. Langer, H. Heimann (Eds.). Viena - Nueva York: Springer-Verlag, 1983. P. 59–65.
87. Psychotropic agent. Part I: antipsychotics and antidepressants / F. Hoffmeister, G. Stille (Eds.). Berlin – Heidelberg – New York, 1980. 735 p.
88. Ravn J. Treatment with a combination drug: Limbitrol (Ro 4-6270/2) (article in German) // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1968. Vol. 203. P. 231–234.
89. Rydzynski Z. Investigation of antidepressant activity of Prothiaden // Neurologia Neurochirurgia Psychiatria Polska. 1966. N 16. P. 1159–1162.
90. Rysánek K., Vítek V., Svehla C. Serotonin level in human and animal thrombocytes after imipramine and propazepine administration // Activitas Nervosa Superior. 1965. N 7. P. 261–262.
91. Schindler W., Haefliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls // Helvetica chimica acta. 1954. Vol. 37. P. 472–483.
92. Sigg E.B. Pharmacological studies with tofranil // Can. J. Psychiatry. 1959. N 4. P. 75–85.
93. Snyder S. Amitriptyline therapy of obsessive compulsive neurosis // J. Clin. Psychiatry. 1980. Vol. 41. P. 286–289.
94. Thalmann R. Treatment of depression with a new antidepressive drug, "Laroxyl" (Roche) (article in German) // Praxis. 1962. Vol. 51. P. 671–676.
95. Theobald W. К вопросу о спектре фармакологического действия трициклических антидепрессивных средств // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии Москва-Базель: Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР, Фармацевтическая фирма СИБА-ГЕЙГИ, Институт психиатрии АМН СССР, 1970. P. 159–168.
96. Tondo L. Closer looks. Roland Kuhn // Clin. Neuropsychiatry. 2012. N 9. P. 138–154.
97. Triavil and Etrafon. Medical Letter Drugs Therapeutics. 1966. P. 14–16.
98. van Praag H.M. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression // Psychopharmacol. Bull. 1984. Vol. 20. P. 599–602.
99. Vencovsky E., Peterova E. Our preliminary clinical experiences with Prothiaden (article in Czech) // Československá Psychiatrie. 1962. Vol. 58. P. 327–328.
100. Vojtechovsky M., Safratova V., Soukupova B. The influence of propazepine on learning and memory in healthy volunteers and in patients with slight chronic brain syndrome // Activitas Nervosa Superior. 1970. Vol. 12. P. 251–252.
101. Vyas J.N., Sharma P., Singhal A.K. et al. A comparative study of dothiepin (prothiaden) and imipramine in depression // Indian J. Psychiatry. 1989. Vol. 3. P. 151–156.
102. Yaryura-Tobias J.A. Obsessive-compulsive disorders: A serotonergic hypothesis // J. Orthomolecular Psychiatry. 1977. Vol. 6. P. 317–326.
103. Yaryura-Tobias J.A., Berbirian R.J., Neziroglu F.A. et al. Obsessive compulsive disorder as a serotonergic defect // Res. Comm. Psychol. Psychiatry Behav. 1977. N 2. P. 279–286.

ИСТОРИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.С. Данилов

Впервые в отечественной психиатрии подробно систематизированы данные из истории трициклических антидепрессантов (ТЦА). Описана история первых представителей ТЦА. Проанализирована история расширения группы ТЦА за счет появления большого числа новых средств. Приведена история создания оригинальных ТЦА в СССР и странах социалистического лагеря. Систематизирована история развития классификаций ТЦА. Представлена история изучения нейрохимической активности ТЦА. Продемонстрировано значение истории ТЦА в формулировании гипотез патогенеза депрессии и некоторых

форм неврозов. Показано, что история ТЦА стало толчком для создания новых групп антидепрессантов.

Ключевые слова: трициклические антидепрессанты (ТЦА), имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, досулепин (дотиепин, протиаден), флоразин, флурацизин (фторацизин), пипофезин, классификация трициклических антидепрессантов, механизм действия трициклических антидепрессантов, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), кловоксамин, венлафаксин, норадреналин, серотонин, депрессия, история трициклических антидепрессантов.

HISTORY OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS AND ITS IMPACT ON CURRENT PSYCHOPHARMACOTHERAPY

D.S. Danilov

This is the first attempt of a detailed and systematic look at the history of tricyclic antidepressants (TCA) in Russian psychiatry. The author describes the history of the first TCA medications and analyses further expansion of this group and appearance of variety of new agents. The article also covers the history of developing original TCAs in the USSR and former socialist countries. The article tells about investigations of neurochemical activity and shows the role of the TCA history in

forming hypotheses on pathogenesis of depression and some neuroses. The history of TCAs has given impetus to development of new groups of antidepressants.

Key words: tricyclic antidepressants (TCA), imipramine, amitriptyline, clomipramine, dosulepine (dotiepin, prothiaden), chloracyzine, fluracizine (floracyzine), pipofezine, SNRI, clovoxamine, venlafaxine, noradrenaline, serotonin, depression, history of tricyclic antidepressants (TCA)

Данилов Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: clinica2001@inbox.ru

СПОР «ПСИХИКОВ» И «СОМАТИКОВ». ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ И СОМАТОПСИХИЧЕСКИХ СООТНОШЕНИЯХ

Л.К. Хохлов

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный медицинский
университет» МЗ РФ*

Проблема психосоматических и соматопсихических отношений в современный период, несмотря на успехи нейронаук, биологической психиатрии в исследовании патогенеза, структурно-функциональных основ деятельности головного мозга при психических заболеваниях, остается весьма сложной и противоречивой. Подтверждается мультифакториальное происхождение психических расстройств, комплексность и отставленность причин, приводящих к болезни.

В наше время, как никогда изменяется характер общественного производства, условия жизни, повышаются требования к уровню социального функционирования. Все шире, интенсивнее в продуктивную деятельность человека вовлекается психика. Все труднее успевать за темпами изменений в окружающей среде, особенно при наличии социально-экономической нестабильности, при возникновении проблем со здоровьем. Это может быть источником психосоциального, психоэмоционального дистресса. Исследована обширная совокупность соматически больных различного профиля [25]: в 59,1% в течение последних 5 лет определяются психогении – острые в 25,7%, пролонгированные в 33,4%, в том числе в ответ на соматическое неблагополучие в 29,5% случаев. Под влиянием происходящих социально-культуральных перемен психопатология видоизменяется, становится иным ее содержание (социальный патоморфоз). Резкие перемены в клинике психических расстройств возникают под влиянием современных методов ведения, терапии больных (терапевтический, лекарственный патоморфоз): возрастает доля непсихотических, субклинических, атипичных картин; при лечении современными психотропными средствами, особенно длительном, может формироваться терапевтическая эквивиальность, функциональные заболевания могут получать черты органических. И в этих условиях свойственные психическим болезням клинический полиморфизм

и континуум становятся более выраженными. Переплетение, многообразие внешних и внутренних патогенных факторов создает трудности в изучении нозологии, границ заболеваний (одна болезнь, группа болезней), их этиологии, патогенеза, разногласия в оценке результатов исследования клиники, биологических показателей: общее – отдельное, *posos* и *pathos* [28]. При современном уровне развития медицины установление прямой связи между развитием психических расстройств и выявляемой патологией мозга или внутренних органов остается сложной дифференциально-диагностической проблемой [25].

Обозначенная основополагающая проблема обсуждается давно, особенно со времени, когда причины психических болезней начинают подразделяться на экзогенные и эндогенные. Большое влияние на понимание этой дилеммы оказало противостояние психической и соматической школ в Германии (спор «психиков» и «соматиков»), продолжавшийся в течение трех десятилетий (начало-середина XIX века). Принято считать: благодаря роли соматика В.Гризгингера [8] дискуссия завершилась полной победой соматической школы [13]. Однако история психиатрии демонстрирует примеры того, как в различные времена обозначаются одинаковые идеи [18, 44]. По мнению Я.Вирша [45], спор психиков и соматиков нашел отражение во все последующие периоды развития психиатрии, так как и теперь перед нами стоят те же вопросы, которые волновали и разделяли психиков и соматиков.

Ведущее положение «психической» («романтической») школы XIX века: психическая болезнь возникает внутренним, психическим путем, причина ее – некая вина, страсти, пороки человека. То есть речь велась о своего рода психогенезе. Психологические факторы представлялись более понятными в этиологии не только в отношении психопатологии, но и применительно к соматическим заболеваниям. Ведущий представитель «психической» школы,

автор термина «психосоматика» J.Ch.Heinrot (1818) утверждал [цит. по 13]: «Если бы органы брюшной полости могли рассказать историю своих страданий, то мы с удивлением узнали бы с какой силой душа может разрушать принадлежащее ей тело. В истории окончательно разрушенного пищеварения, пораженной в своих тканях печени или селезенки, в истории заболеваний воротной вены или болезней матки с ее яичниками, — мы могли бы найти свидетельства долгой порочной жизни, врезавшей все свои преступления как бы неизгладимыми буквами в строение важнейших органов, необходимых для человека». Подобные представления находили отражение в практике, в лечении больных (мучительная «механотерапия» как средство воздействия на душу). Ю.В.Каннабих пишет: «В медицине, разумеется, признавали различного рода грубые внешние причины..., но во всем остальном обвиняли, главным образом, какие-то внутренние несовершенства... Это было время господства эндогенной этиологии» [13].

И в дальнейшем аналогичные, конечно модернизированные взгляды тоже сказываются на понимании клинического метода (доминирование «чистого психологизма» в диагностике), природы психических и соматических болезней, психофизических отношений, получают отражение в широте диагностики эндогенной психопатологии, в ведении, терапии больных. Появляются воззрения: психозы — это своего рода заострение конституциональных особенностей, конституциональная реакция. По А.Гохе [37], внешние и внутренние причины — это лишь толчки, приводящие в действие преформированные механизмы, заложенные в дегенеративной и, возможно, в каждой нормальной психике. В различной мере изложенная точка зрения находит отражение во взглядах ряда видных психиатров. По Э.Крепелину [39], многочисленные проявления психического расстройства зависят от раз и навсегда предусмотренных механизмов, поэтому они возникают одинаково и повсюду, если для этого существуют необходимые предпосылки. Вспомним, далее, популярную до настоящего времени концепцию К.Бонгеффера [34, 35] об экзогенных типах реакций: расстройства одинаковы при самой различной экзогенной этиологии, клиническая специфика в большей степени зависит от внутренних факторов, конституции, а не от внешних воздействий. К.Ясперсом формулируется понятие о феноменологии — «субъективном явлении больной душевной жизни» [33]. И это послужило поводом некоторым последователям данного направления для попытки создания «чистой психиатрии». Даже в адрес Э.Крепелина, мечтавшего о биологическом обосновании психических заболеваний, раздавались обвинения в «чистой психиатрии», «психиатрии без мозга» — за слишком большое внимание к клинике, к собственно психопатологии.

Обращение к общему (к нозологии, к болезни) показывало, что этого недостаточно, что большое

значение имеет индивидуально-психологическое. И позиция «старых» психиков («романтиков»), большое внимание к «истории внутренней жизни», биографии больного особенно масштабное развитие получает в трудах З.Фрейда [36], его последователей, глубинной психологии, других психологических представлений: таким образом, линию психиков «продолжает современная глубинная психология» [18]. Акцент начинает делаться не на тщательном исследовании симптомов болезни, а на выявлении характера и причин скрываемых за жалобами пациентов глубинных конфликтов, в которых проявляются вытесненные в подсознание, осуждаемые моралью и требованиями общества переживания (панпсихологическая этиология по некоторым определениям). Изучается психологический смысл психопатологических симптомов. Еще К.Г.Юнг [38], осуществляя вместе с Э.Блейлером с позиций теории З.Фрейда изучение содержания психоза при *Demencia praecox*, приходит к выводу: все симптомы болезни строго детерминированы преморбидными переживаниями пациентов; удастся отыскать смысл там, где, казалось бы, его нет, все бессвязно. Соответственно проводится психологическое лечение — психоанализ.

Эти теории получают применение не только в психиатрии, но и в соматической медицине. Возникает психосоматическое направление, психосоматика (с разделами), многообразные теории психосоматической медицины. Формулируется понятие психосоматического расстройства, различное в разные периоды у разных исследователей. По определению А.Б.Смулевича: «Психосоматические расстройства — группа болезненных состояний, формирующихся либо путем соматизации патохарактерологических и психопатологических симптомокомплексов, либо — интеракции или амальгирования личностных и психических расстройств с соматическими» [27]. Здесь имеются различные точки зрения. Принимаются во внимание принцип мультифакториальности, психофизиологические корреляты. Общая позиция — большое внимание к психогенезу соматических болезней, к внутреннему миру, особенностям личности, дистрессу. Ведущая роль отводится если не специфическому, то типичному личностному конфликту, трактуемому с позиций психодинамической концепции конверсии З.Фрейда. А.Б.Смулевич подчеркивает: «...В свете классической психоаналитической трактовки психогенеза ряда заболеваний указывается на разрушительные тенденции психики, как на один из доминирующих подсознательных факторов, повышающих вирулентность инфекционных и других вредоносных агентов, определяющих симптоматику «органических» заболеваний. «Подсознательное чувство вины является достаточной мотивацией для формирования (соматической — А.С.) болезни» [27]. В связи с изложенным актуален вопрос, насколько специфичность психосоматического заболевания находится в связи со

структурой и поведением личности. И описываются модели личностной специфичности, персональные профили или конstellляции личности [36], соматические или соматоперцептивные психопатии, акцентуации, конституции [40]. Не все далее получает подтверждение.

Важнейшее следствие психологического направления, без которого немислима современная психиатрия – это успехи в развитии психотерапии. Вспомним в связи с этим мечты Рейля (его можно отнести к психикам-романтикам) превратить дома умалишенных в «госпитали для психической терапии». Изложенные выше психологические представления, как и в XIX столетии, находят отражение в соответствующей диагностике. Например, при психиатрическом исследовании различных контингентов соматически больных относительно часто, по сравнению с соматогенными, органическими психическими расстройствами, диагностируется патология личности, эндогенные психические заболевания.

Так, при изучении представительной группы соматически больных (в онкологии, кардиологии, дерматологии – 1 546 пациентов) устанавливаются следующие факторы риска психических расстройств [25]: семейная отягощенность по психическим расстройствам – 33,5%, расстройства личности – 53,6%, соматоперцептивные психопатии (конституционально обусловленные нарушения, отражающие аномалии соматической сферы) – 78,5%, реакции на проявления данного соматического заболевания – 65,5%, реакции на соматическое заболевание другого профиля – 20,1%, другие психогении – 66,2%. В 40,5% (без нозогений) диагностируются такие формы психопатологии: психические расстройства депрессивного спектра – 9,8%, соматизированные психические расстройства – 7,8%, психические расстройства органического спектра – 6,0%, соматогении – 4,8%; психические расстройства шизофренического спектра – 4,7%, психические расстройства тревожного спектра – 4,4%, невращения – 1,6%, обсессивно-компульсивное расстройство личности – 1,4%. Объясняется своеобразие приведенных показателей тем, что большинство больных с сочетанной психической и соматической патологией накапливается в медицинских учреждениях общесоматического профиля: «гипотеза аффинитета, предполагающая накопление различных спектров психических расстройств в соответствии с профилем соматической патологии» [3].

Положение о решающей роли эндогенного в происхождении болезней в свое время отстаивал видный советский патолог И.В.Давыдовский [11]. По мнению И.В.Давыдовского, источник болезней во многом внутренний, таится в самой природе человека, заболевание исторически и экологически обусловлено. Эта точка зрения разделяется не всеми. А.Д.Адо [1] возражает когда речь ведется об единстве организма (его реактивности) и среды – это все правильно, но

это существо учения о патогенезе, а не о причинности; И.В.Давыдовский же переносит процессы патогенеза в этиологию. О.В.Кербиков, дискутируя с И.В.Давыдовским в 1963 году, пишет: «В конце XIX столетия, когда очевидней стала несостоятельность наивного каузализма, в качестве реакции на него возникла гиперболизация внутренних факторов в медицине. Она в значительной мере питалась идеями аутогенеза, получившими распространение в биологии. Согласно аутогенетическим взглядам, болезнь не возникает как нечто новое, она предшествует в организме и лишь разворачивается под влиянием внешнего фактора» [14].

Концепция соматической школы («соматиков») особенно четко формулируется в работах В.Гризингера [8]: психические процессы – совокупность рефлексов головного мозга; психотические состояния – не болезни сами по себе, а лишь симптомы церебрального поражения; психические нарушения отражают глубину и своеобразие церебральных процессов. В.Гризингером вводится понятие «диффузного мозгового процесса», «очагового мозгового процесса». Понимание психопатологии должно базироваться на анатомо-физиологических проявлениях. Вместе с тем, В.Гризингер признает: рассмотрение психоза как выражения мозговой патологии пока не может быть подтверждено данными патологической анатомии, но это положение несомненно, если учесть физиологические данные.

Представления об анатомо-физиологических основах психической деятельности получают дальнейшее развитие в трудах И.М.Сеченова, И.П.Павлова. И.М.Сеченов проводит физиологический анализ психического и приходит к выводу: «Все акты сознательной и бессознательной жизни по способу происхождения суть рефлексы» [24]. И.М.Сеченовым предпринимается попытка физиологической трактовки «горячего бреда» (судя по описанию, профессионального делирия). И.П.Павловым [20] обосновываются принципы рефлекторной теории, лежащие в основе нейродинамических представлений о локализации церебральных функций: детерминизма; анализа и синтеза; структурности и системности (приурочения динамики к структуре).

Первостепенное значение в изучении патоморфологии головного мозга имеют исследования побороников неврологического (анатомического, психоморфологического, церебрально-патологического) направления в психиатрии. Выделяют три этапа в поисках клинко-анатомических корреляций [23]. Первый этап – сопоставление симптомов болезни с грубыми видимыми повреждениями анатомических областей головного мозга, второй этап – сопоставление с микроскопической картиной. При этом устанавливаются церебральные центры, ответственные за определенные неврологические и психопатологические симптомы; нейродинамика

практически во внимание не принимается. Результаты подобных локализационных подходов остаются важными и в настоящее время – и не только для неврологии, но и для психиатрии, и, наконец, для психохирургии. Широкое употребление имеет соответствующая терминология: например, лобный синдром (несколько вариантов), синдром височной, лимбической эпилепсии и т.д.

В адрес изложенного понимания структуры и симптоматики (обсуждение психической жизни в анатомических терминах) высказываются критические замечания, порой категорические. Так, К.Ясперс утверждает: «Но все эти анатомические построения (и в частности, известные концепции Мейнерта и Вернике) совершенно фантастические; их вполне заслуженно называют «мозговой мифологией». В них связывается между собой вещи, в действительности никак не связанные; например, корковые клетки связываются с функцией памяти, а нервные волокна с ассоциацией идей. Соматические построения такого рода в действительности ни на чем не основаны. Не существует никаких данных о наличии параллелизма между каким-либо конкретным мозговым процессом и столь же конкретным мозговым феноменом. Локализация сенсорных областей в коре головного мозга или, скажем, локализация афазии в левом полушарии означают лишь, что эти участки должны быть целы, чтобы то или иное событие психической жизни могло иметь место» [33]. Между тем, со времени В.Гризингера до настоящей поры раздаются голоса о необходимости сближения неврологии и психиатрии, возвращении принципа неразрывной связи этих двух дисциплин – к их новой конвергентной эволюции, к эффективности унитарного подхода [16]. Нужно новое рождение, на основе современных данных, междисциплинарного научного направления, которое В.М.Бехтерев [4] в начале XX столетия обозначает как психоневрологию.

Новый (третий) этап в распознавании психоморфологических отношений начинается с 50-х годов прошлого столетия, когда технически становится возможным изучение нейрональных связей, тончайших деталей синапсов, церебрального метаболизма, исследование изменений на молекулярном, клеточном, системном уровнях. Это период развития фундаментальных исследований, биологической психиатрии, нейронаук, молекулярной биологии, биохимии, психогенетики, экогенетики, период успехов в изучении структурно-функциональных основ деятельности головного мозга, особенно дифференцированных нейрохимических систем. Появляются новые возможности прижизненной нейровизуализации мозговой патологии, исследование уровня функционирования нейрохимических систем. И возникают нейротрансмиттерные (синаптические) модели психических заболеваний. Соответствующие отклонения связываются с поражением

определенных структур, отделов мозга – в результате сопоставления нейробиологических показателей с психопатологией. С учетом данных нейронаук разрабатываются многообразные психофармакологические средства, получившие широкое применение в клинике. Ведутся попытки и предпринимаются шаги по применению в диагностике биологических маркеров психических болезней [5, 19]. На основе этих данных, отражающих этиологию и патогенез, делаются попытки построения систематики психических заболеваний: Домен научных исследований психических расстройств – RDoC, предложенный национальным институтом психического здоровья США. И следующим образом уточняется положение В.Гризингера, что психическое расстройство – болезнь мозга: это нарушение функционирования нейрональных сетей. Современные методы нейровизуализации у больных с психическими нарушениями, казалось бы, неорганического («функционального») плана позволяют выявить в ряде случаев органические изменения в зонах головного мозга, поражение которых может быть причиной данной психопатологии; определяется при этом нейрокогнитивный дефицит (т.е. нарушения, особенно характерные для органических психических расстройств). И возникают дискуссии по поводу «панорганичности» психопатологии; высказывается мнение о кризисе понятия органически обусловленного психического расстройства [6]. Приобретает популярность точка зрения: при современном уровне естествознания утрачивается грань между структурным и функциональным [2]. И снова поднимается вопрос о роли клинко-психопатологического метода в диагностике.

По К.Ясперсу, неверно, что психическая болезнь «перестанет представлять психологический интерес, как только будет обнаружено лежащее в её основе соматическое заболевание» [33]. Приведем, далее, мнение А.В.Снежневского по поводу соотношения клинических и биологических методов исследования в психиатрии: «Путь к созданию функционально-субстратного метода психиатрического исследования лежит в дальнейшем развитии клиники психозов. Только на этой основе находят и войдут в психиатрии применение в пределах возможного все экспериментальные инструментальные методики» [29]. По А.С.Тиганову, Т.П.Клюшник [30]: только использование комбинации ряда биологических маркеров, при дополнении тщательным клиническим обследованием пациента, может способствовать совершенствованию диагностики психических расстройств – с учетом требований точной медицины. Высказывается и такая точка зрения: своеобразие церебрального поражения не всегда находят отражение в конкретных проявлениях психопатологии [41].

Вместе с тем, несмотря на успехи биологической психиатрии, обнаруживается неполная удовлетворённость полученными данными для понимания

психопатологии, особенно для понимания вопросов локализации. Трудности возникают в связи с тем, что головной мозг и в норме характеризуется большим биологическим, системно-структурно-функциональным, многоуровневым многообразием, выступающим в контексте биологического и социального функционирования. При патологии это многообразие, изменяясь, может нарастать.

При изложении концепции «старой» соматической школы выше мы обращались в основном к представлениям В.Гризингера о психической болезни как патологии головного мозга. Другими его современниками подчеркивается также положение: психическое расстройство может быть изменчивым проявлением экстрацеребрального соматического неблагополучия. Психические расстройства, обусловленные соматической патологией («соматически обусловленные психозы» по К.Шнайдеру), далее привлекают внимание многих исследователей. В диагностике их большую популярность приобретают следующие критерии, сформулированные К.Шнайдером [42, 43]: во-первых, выраженная соматическая патология; во-вторых, совпадение во времени соматической болезни и психического расстройства; в-третьих, соматопсихический параллелизм; в-четвертых, типичная органическая психопатологическая симптоматика. Неоднократно в разное время различными исследователями поднимается вопрос, что есть органическая психопатология. А.В.Снежневский подчеркивает: клиническая картина болезни складывается из последовательно развертывающихся, выступающих в единстве позитивных и негативных нарушений: «Одинаковые синдромы (по их позитивным проявлениям) могут возникать при самых различных болезнях... Преимущественно негативные расстройства придают синдрому черты нозологической специфичности» [29]. При органических, соматогенных психических заболеваниях негативное расстройство – это, по общему признанию, психоорганический синдром разной степени выраженности, первые проявления которого могут выявляться уже на начальных этапах органического процесса, когда еще на первый план в картине болезни выступают те или иные позитивные симптомокомплексы [32].

В.А.Гиляровский подчеркивает: «Мозг – часть целого организма с его сомой, и все, что действует неблагоприятно, не проходит бесследно для мозга» [7]. В.А.Гиляровский ставит вопрос о соматопсихиатрии как особом разделе: «Соматопсихика – это *matrix* для развития болезненных процессов, возникающих под влиянием внешних воздействий. Понятие соматопсихики дает возможность ближе подойти к уяснению явлений, относящихся к области экзогении». «Сомато-психиатрический принцип в изучении психозов не может противопоставляться церебральнопатологическому, так как оба они дополняют и углубляют друг друга» [7].

Последователями соматического направления соматогенные, органические психические расстройства диагностируются более широко. Так, при обследовании 7 440 пациентов в учреждениях общесоматического профиля только психоорганический синдром выявляется со следующей частотой [22]: женщины с патологически протекающим климаксом – 58%, пациенты с хроническими кожными заболеваниями – 68%; в санатории-профилактории все отдыхающие – 4%, с патологией сердечно-сосудистой системы – 9,6%, в областной многопрофильной больнице – 17,7%; в районной сельской больнице все больные – 37%, с последствиями черепно-мозговых травм – 96%, в районной сельской поликлинике – 37%. Б.С.Положим [21] проводится клинко-эпидемиологическое исследование работников мономерного завода (около 4 000 чел.). Нервно-психическая болезненность составляет 188,3 на 1 000 работающих: 35,1% выявленной психопатологии – это невротические расстройства, 33,0% экзогенно-органические непсихотические расстройства, 9,6% непсихотические соматогении, 6,3% экзогенно-органические психотические расстройства, 7,5% шизофрения; доля каждого из других заболеваний (эпилепсия, умственная отсталость, реактивная депрессия, инволюционный паранойд, аффективные расстройства) невелики и колеблется в пределах 0,8–3,8%.

В адрес увлечения диагностикой органических психических расстройств звучат обвинения в панорганичности, в сверхдетерминированности, в атеоретичности, неконцептуальности подхода, в возвращении к наивному каузализму, в прямолинейном, механистическом каузализме. Напоминают о возможном провоцирующем действии органических факторов, об их патопластическом влиянии на эндогенный процесс, о реакциях соматически, органически измененной почвы [9, 10], об амплификации [27], о «независимой» коморбидности, недоказуемости взаимовлияния различной патологии [15]. Указывается также на преувеличение диагностического значения патологически нейтральных субклинических проявлений, «находок» при нейровизуализации и других биологических исследованиях – диагностика «по анамнезу», «по находкам», «по жалобам» [6]. К.Ясперс [33] считает: любая известная причина по своей сути механистична; нет ни чисто эндогенных, ни чисто экзогенных феноменов; любые экзогении реализуются внутри организма, болезнь – это конституциональная реакция на внешнее воздействие; при рассмотрении причинно-следственных соотношений следует установить совершенно иной контекст – биологический.

В заключение необходимо подчеркнуть: проблема соматопсихических, психосоматических отношений сложная, трудная по своей сущности. В настоящем изложении в какой-то степени заострены противоречия между психологической и соматической школами. С той и другой стороны множество нюан-

сов во взглядах, которые здесь не затронуты. Расхождения касаются в меньшей степени общего, в большей степени частного, при интерпретации конкретных наблюдений, результатов конкретных исследований. «Чистых психиков» и «чистых соматиков» не существует. Яркий представитель психологического направления в психиатрии З.Фрейд в 1930 году писал: надежды будущего – в успехах органической химии, биохимии, эндокринологии. В современный период никто не сомневается, что психические расстройства – болезни головного мозга. Всеми признается значение в этиопатогенезе психических заболеваний и факторов внутренних, эндогенных, и факторов внешних (экзогенно-органических, соматогенных, социогенных, психогенных). Получили общее признание мультифакториальность, биопсихосоциальные модели психопатологии. Однако, очевидны расхождения в оценке степени значимости, вклада, роли конкретных патогенных агентов. Остаются большие расхождения в нозоло-

гической диагностике, несмотря на стремление к унификации, воспроизводимости оценок. Надежды на дальнейшие исследования – вероятно, другого уровня, чем те, какие были доступны до настоящего времени.

Иными словами, в настоящее время нет безапелляционной идеологии чистой психиатрии, но в нашей практической работе да и в некоторых научных исследованиях отзвуки психиатрии без мозга, без сомы нередко подспудно чувствуются. Хочется верить: со временем психиатры при диагностике, курации любых психических заболеваний (не только тех, которые в настоящее время обозначаются как органические) получают возможность, почувствуют необходимость более аргументированно обратиться к биологическим аспектам патологии, в том числе к психоморфологическим корреляциям. В этом процессе большое значение должно иметь изучение расстройств, традиционно именуемых как экзогенно-органические.

ЛИТЕРАТУРА

- Адо А.Д. Вопросы общей нозологии (Историко-методологические этюды). М.: Медицина, 1983. 329 с.
- Александровский Ю.А. Пограничные (непсихотические) расстройства // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Ю.А.Александровского, Н.Г.Незванова. М., 2018. С.455–500.
- Андрюшенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011. 48 с.
- Бехтерев В.М. Избранные произведения (статьи и доклады). М.: Медгиз, 1954. 527 с.
- Бохан Н.А., Иванова С.А. (Ред.) Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: Изд. Сибирского отд. РАН, 2017. 145 с.
- Вандыш В.В. Диагностическая модель органического психического расстройства в судебной психиатрии // Сб. Органическое психическое расстройство: современная диагностическая концепция. М., 2004. С. 15–22.
- Гиляровский В.А. Старые и новые проблемы психиатрии. М.: Медгиз, 1954. 198 с.
- Гризингер В. Душевные болезни. Для врачей и учащихся. Изд. 2-ое. СПб., 1881. 558 с.
- Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М.: Медгиз, 1962. 175 с.
- Жислин С.Г. Роль возрастного и соматогенного факторов в возникновении и течении некоторых форм психозов. М., 1956. 210 с.
- Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина, 1956. 320 с.
- Иванов М.В., Незванов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах. СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008. 252 с.
- Каннабих Ю.В. История психиатрии. Л.: Гос. мед.издательство, 1929. 520 с.
- Кербиков О.В. Избранные труды. М.: Медицина. 1971. 312 с.
- Краснов В.Н. Рекуррентное депрессивное расстройство // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Ю.А.Александровского, Н.Г.Незванова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 333–347.
- Ликетсос К.Г., Рэбинс П.В., Липси Д.Р., Слэвни Ф.Р. Психиатрические аспекты неврологических заболеваний. Подходы к ведению больных. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 325 с.
- Меннингер К. Война с самим собой. М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. 480 с.
- Морозов В.М. О современных направлениях в зарубежной психиатрии и их идейных истоках. М.: Медицина, 1961. 268 с.
- Морозов П.В., Павличенко А.В., Точилов А.В. Классификация психических расстройств // Психиатрия / Под ред. Ю.А.Александровского, Н.Г.Незванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 210–240.
- Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М.: Медгиз, 1951. 505 с.
- Положий Б.С. Эпидемиология, клиника и профилактика нервно-психических расстройств у работников промышленности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1985. 36 с.
- Приленский Ю.Ф., Приленский Б.Ю. и соавт. Распространенность и характер психических нарушений при органических поражениях головного мозга // Сб. Совр. аспекты эндогенной и экзогенно-органической патологии. Томск-Кемерово, 1995. С. 117–121.
- Саркисов Д.С., Гельфанд В.Б., Туманов В.П. Теоретические и практические аспекты проблемы соотношения структуры и функции // Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В.Морозова. М.: Медицина, 1988. С. 57–74.
- Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга (попытка ввести физиологические основы в психические процессы). М.: Изд. АМН СССР, 1952. 231 с.
- Смулевич А.Б., Андрюшенко А.В., Бескова Д.А. Клинико-эпидемиологическая программа «Синтез»: распространенность и структура психических расстройств в общей медицине (актуальные вопросы и перспективы) // В кн. Психические расстройства в клинической практике / Под ред. А.Б.Смулевича. М., 2011. С. 230–309.
- Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Львов А.Н. Дифференциальная диагностика. // Психические расстройства в клинической практике / Под ред. А.Б.Смулевича. М., 2011. С. 361–393.
- Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (психопатология и клиническая систематика) // Психические расстройства в клинической практике / Под ред. А.Б.Смулевича. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 13–99.
- Снежневский А.В. (Ред.) Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972. 300 с.
- Снежневский А.В. Психиатрический диагноз // Справочник по психиатрии. М.: Медицина, 1974. С. 3–7.
- Тиганов А.С., Ключник Т.П. Современные научные исследования в психиатрии // Психиатрия / Под ред. Ю.А.Александровского, Н.Г.Незванова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. С. 44–50.
- Фрейд З. Психология бессознательного. Сб. произведений. М.: Просвещение, 1989. 447 с.
- Хохлов Л.К. Об особенностях течения и проявлений экзогенных и экзогенно-органических психозов с синдромом психического автоматизма Кандинского-Клерамбо // Журн. нерв. и псих. 1966. № 2. С. 433–440.
- Ясперс К. Общая психопатология. М.: Практика, 1997. 1053 с.
- Bonhoeffer K. Zurfrage der klassifikation der symptomatischenpsychosen // Berl. Klin. Wschr. 1908. Vol. 45. P. 2257–2260.
- Bonhoeffer K. Die PsychosenimGefolge von akutenInfektionen. Allgemeinerkrankungen und inneren und innerenErkrankungen // Handbuch der Psychiatrie / G. Aschaffenburg (Hrsg.) // Spez.teil. III., I. Leipzig-Wein, 1941. S. 1–120.
- Dunbar F. Psychosomatic diagnosis. NY: Hoeber, 1948.
- Hoche A. Die Bedeutung der Symptomenkomplexe in der Psychiatrie // Z. des Neurol. Psychiat., 1912. 514 p.

38. Jung C.G. Contributions to Analytical Psychology/ London, 1948.
39. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins // Zeitschr. Neurol. Psychiat. 1920. Bd. 62, S. 1–29.
40. Lemke R. Über die Bedeutung der Liebesgefühle in der psychiatrischen Diagnostik // Psychiat. Neurol. Med. Psychol. 1951. N 3. P. 325–340.
41. Maj M. Keeping and open attitude towards the RDoC project // World Psychiatry. 2016. Vol. 13. P. 1–2.
42. Schneider K. Psychiatrie heute. Eine Rede mit einem Kung. Stuttgart, 1952. 37 c.
43. Schneider K. Klinische Psychopathologie, 5 Aufl. Stuttgart, 1959.
44. Spierri T. Die historische Betrachtung als Methode für die Psychiatrie // Beiträge zur Geschichte der Psychiatrie und Hirnanatomie. Basel-NY, 1957. S. 11–21.
45. Wyrsch J. Über Geschichte der Psychiatrie // Beiträge zur Geschichte der Psychiatrie und Hirnanatomie. Basel-NY, 1957. S. 21–40.

СПОР «ПСИХИКОВ» И «СОМАТИКОВ». ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ И СОМАТОПСИХИЧЕСКИХ СООТНОШЕНИЯХ

Л.К. Хохлов

Прослеживается эволюция представлений о психосоматических и соматопсихических соотношениях с начала XIX века до настоящего времени; показывается, как это сказывается на конкретной клинической диагностике. Подчеркивается сложность, противоречивая незавершенность проблемы и в современный период, несмотря на успехи

биологической и клинической психиатрии.

Ключевые слова: психосоматические соотношения, соматопсихические соотношения, клиническая психиатрия, биологическая психиатрия.

DISPUTE OF “PSYCHIKS AND SOMATIKS”. THE EVOLUTION OF IDEAS ABOUT PSYCHOSOMATIC AND SOMATOPSYCHIC RELATIONS

L.K. Hohlov

It can be traced the evolution of ideas about psychosomatic and somatopsychic relations from the beginning of the XIX century to the present time; it is shown how it affects on the specific clinical diagnosis. It is emphasizing the complexity and contradictory incompleteness of the

problem in the modern period, despite the successes of biological and clinical psychiatry.

Key words: psychosomatic relations, somatopsychic relations, clinical psychiatry, biological psychiatry.

Хохлов Леонид Константинович – профессор кафедры психиатрии Ярославского государственного медицинского университета;
e-mail: profhohlov@mail.ru

МНОГОФАКТОРНЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Ю.И. Полищук, З.В. Летникова

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

С увеличением числа пожилых и престарелых людей во всём мире и увеличением продолжительности их жизни происходит рост числа депрессивных и тревожных расстройств в популяции людей старшего возраста [5, 9, 32, 43, 59, 67, 71]. Эти расстройства отрицательно сказываются на качестве жизни пожилых и старых людей, способствуют развитию и неблагоприятным исходам многих соматических заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых, являющихся основной причиной смертности [43, 45, 48, 49, 66]. При наличии достаточно полных сведений о хорошо изученных клинических проявлениях, сформированной систематике [27, 58] и достижений в области терапии депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте, до настоящего времени остаются недостаточно разработанными важнейшие вопросы, касающиеся причин и условий их возникновения и развития. Решение именно этих вопросов имеет прямое отношение к профилактике этой широко распространённой психической патологии, повышению эффективности терапевтических вмешательств и реабилитационных мероприятий. В руководстве по психиатрии, изданном в 1983 году, было признано, что современное учение об этиологии психических расстройств «остаётся ещё не совершенным». Признавалось, что для возникновения психического расстройства решающее значение имеют те внешние и внутренние условия, в которых действует причина. Указывалось, что помимо главной причины в развитии психического расстройства участвуют разные внутренние и внешние факторы, с которыми взаимодействует главная причина как производящий этиологический фактор. Считалось, что в развитии эндогенных, наследственно обусловленных психических расстройств, участвуют также различные экзогенные факторы, выполняя предрасполагающую, провоцирующую или отягчающую роль. Эндогенные (внутренние) факторы участвуют в развитии экзогенных, включая психогенные, психических расстройств. Анализ причин психических

заболеваний должен быть анализом внешних и внутренних причинных факторов в их взаимосвязи и взаимодействии [38].

К настоящему времени при решении вопросов о причинах возникновения и развития непсихотических депрессивных и тревожных расстройств преодолена в основном односторонность и ограниченность концепций монокаузализма и кондиционализма [13, 14, 46]. Считается, что эти, как и другие, психические расстройства не могут вызываться какой-либо одной причиной, а являются результатом совокупного и интегрального действия нескольких причинно значимых факторов [3, 6, 27, 44, 64, 69]. В основе такого представления лежит современная системная биопсихосоциальная концепция генеза психических расстройств [14, 54, 64] и многофакторные (диатез-стрессовые, диатез-стресс-буферные) модели причин психических нарушений [10, 54, 55]. Тем не менее, некоторые психиатры всё же отстаивают точку зрения на самостоятельную причинную роль какого-либо одного (психогенного, генетического, органического) фактора в возникновении депрессивных и тревожных расстройств и не придают причинного значения другим действующим факторам. Выдвигается представление об «основной причине» или «частой причине» депрессивных и тревожных расстройств [6, 18, 22]. В МКБ-10 и других источниках указывается, что расстройства адаптации и патологические реакции на тяжёлый стресс всегда возникают как *прямое* следствие тяжёлого стресса или пролонгированной психической травмы. Считается, что при тревожно-фобических расстройствах тревога вызывается исключительно или преимущественно определёнными ситуациями или объектами, а депрессивные и тревожно-депрессивные реакции на тяжёлый стресс возникают при наличии одного из двух причинных факторов, которыми являются сильное стрессовое жизненное событие или значительные изменения в жизни человека. При этом отмечается, что этиологическое значение менее тяжёлых

жизненных событий «не всегда ясно», и в каждом случае зависит от индивидуальной уязвимости к ним [22, 27, 58].

Прежнее монокаузальное представление о причинах (этиологии) психических расстройств содержится в руководстве «Психиатрия», изданном в 2009 году. В нём причины психических болезней подразделяются на 1) эндогенные, наследственные; 2) экзогенные, внешние факторы; 3) психогенные факторы, конфликты личности, психотравмирующие ситуации; 4) соматогенные, при соматических заболеваниях [3]. При этом ничего не говорится о взаимодействии указанных факторов, необходимом для того, чтобы они стали подлинной причиной психического расстройства. Многие сторонники мультифакторной модели причин депрессивных и тревожных расстройств, основанной на биопсихосоциальной концепции, придерживаются представления о простом суммирующем действии биологических, психических, психологических и социальных факторов. Не учитывается положение о том, что причинное значение этиологических факторов возникает только при определённом их взаимодействии, когда каждый из действующих факторов обладает своим «удельным весом» и особой значимостью для индивидуума и личности. Вот почему важной задачей является анализ сочетанного влияния биологических, психологических и социальных факторов в их тесном взаимодействии при возникновении и развитии депрессивных и тревожных расстройств в каждом конкретном случае заболевания. Успешному решению этой задачи препятствует разное понимание и разный подход к оценке роли и значения отдельных причинных факторов при указанных расстройствах. Одни авторы подразделяют их на «предрасполагающие» и «провоцирующие». К «предрасполагающим» относят наследственность, отклонения в психическом развитии, тяжёлые соматические заболевания, черепно-мозговые травмы в анамнезе, хирургические операции с использованием наркоза, алкоголизм. К «провоцирующим» факторам относят психические травмы, другие стрессовые воздействия, расстройства и акцентуации личности, церебрально-сосудистые расстройства. Подчёркивается, что в каждом отдельном случае соотношение предрасполагающих и провоцирующих факторов может быть различным [6]. А.Б.Смулевич, разделяя мнение многих зарубежных авторов, причиной невротических расстройств, при которых обычно возникают депрессивные и тревожные расстройства, считает констелляцию таких факторов как психогенные травмы, особенности личности и наследственное предрасположение. Чем больше выражена интенсивность и личностная значимость психической травмы, тем меньше роль структуры личности и наследственного предрасположения [47]. Другие авторы среди факторов, определяющих причины возникновения невротических расстройств с депрес-

сивными и тревожными проявлениями, выделяют генетические; психотравмирующие влияния, в том числе в детстве; особенности личности в виде акцентуаций и расстройств личности; неврологические нарушения, создающие «фон» для развития психопатологических расстройств, а также неблагоприятные социальные условия жизни. Совокупность всех этих факторов составляет биологическую и социальную основу так называемого барьера психической адаптации, нарушение и прорыв которого приводит к развитию невротических, в том числе депрессивных и тревожных расстройств [2, 3]. В этой систематике, однако, отсутствует уровневый подход, на основании которого должны выделяться главные, определяющие причинные факторы в соотношении с предрасполагающими, провоцирующими и способствующими факторами или условиями. Таким образом, с учётом существующих разных мнений и подходов по вопросам причин развития психических расстройств, представляется необходимым рассмотреть и проанализировать причинную роль и значение основных факторов, способствующих возникновению и развитию широко распространённых в позднем возрасте непсихотических депрессивных и тревожных расстройств с позиций биопсихосоциального подхода.

Биологические факторы. Одним из главных из них является возрастной фактор. Под этим фактором подразумевается нарастание по мере старения организма и личности таких изменений, как возрастная инволюция головного мозга и отдельных его структур, составляющих субстрат природно-психических основ личности – темперамента, эмоциональных свойств, биологических потребностей и способностей. К этому фактору относятся также состояния общего физического и психического упадка, снижение по мере старения адаптационно-приспособительных возможностей и стрессоустойчивости, полиморбидность [13, 16, 30, 39, 43, 59]. В позднем возрасте формируется общая склонность к тревожному, гипотимному и депрессивному реагированию на различные социально-стрессовые события, что больше свойственно пожилым людям по сравнению с престарелыми [5, 15, 34, 43, 44, 61, 72]. Роль возрастного фактора проявляется, в частности, в том, что в периоде поздней старости (80–90 лет) расстройства депрессивного спектра возникают реже, выражены в меньшей степени и менее продолжительны, чем в возрасте 60–69 лет и 70–79 лет, за исключением депрессивных и депрессивно-тревожных расстройств органической природы, которые чаще возникают в старческом возрасте [35, 36]. Характерной особенностью эмоциональной жизни многих людей пожилого возраста является озабоченность состоянием своего здоровья, здоровья своих детей и внуков, материальным положением, одиноким проживанием, будущими переменами в жизни. Эта психологическая озабоченность и беспокойство, наряду с низкой толеран-

рантностью к неопределённости, носят генерализованный характер и нередко приобретают сходство с тревожной малой степени, которая может усиливаться под влиянием ситуационных факторов и принимать клиническое выражение в форме генерализованного тревожного расстройства [15, 43, 55, 70, 73]. Все эти возрастные изменения в эмоциональной сфере возникают и усиливаются не только при наличии внутриличностного фактора неадаптивных способов совладания с ними, но и под дополнительным влиянием биологического фактора – цереброваскулярных заболеваний, главными из которых являются гипертоническая болезнь и церебральный атеросклероз, весьма распространённые в позднем возрасте. При гипертонической болезни возникает эмоциональная лабильность, тревожные и тревожно-депрессивные расстройства, вызванные нарушениями мозгового кровообращения и гипоксией головного мозга, которые, в свою очередь, способствуют дальнейшему развитию этого заболевания. У большинства больных гипертонической болезнью отмечается высокая личностная и реактивная тревожность и низкая самооценка, что способствует развитию тревожных и депрессивных расстройств [1, 12, 43, 45, 49]. У больных с артериальной гипертензией установлена большая частота расстройств адаптации с депрессивными, тревожными и тревожно-депрессивными реакциями и нозофобиями. Развивающаяся гипертоническая и смешанная гипертоническая и атеросклеротическая энцефалопатия сопровождается повышенной чувствительностью больных к психотравмирующим влияниям с возникновением кратковременных и пролонгированных депрессивных и тревожно-депрессивных реакций, а также дистимий и депрессий [8, 24, 31, 45]. Имеются данные, свидетельствующие о высокой коморбидности сосудистого поражения головного мозга и депрессивных расстройств, в развитии которых предполагается значимая роль ишемического поражения белого вещества мозга и уменьшения объёма гиппокампа и миндалин [12]. В Международной классификации психических и поведенческих расстройств 10-го пересмотра [27, 58] выделено «Депрессивное расстройство органической природы», в том числе «Непсихотическое депрессивное расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга». Выделены также «Тревожное расстройство органической природы», в том числе «Органическое тревожное расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга» [27, 58]. В этой классификации этиологический фактор обозначается широким понятием «органической природы». При его учёте в качестве причинного фактора в классификацию, адаптированную для применения в Российской Федерации, внесены положения с формулировками: «в связи с сосудистым заболеванием головного мозга», «в связи с травмой головного мозга», «в связи с неуточнённым заболеванием» [58].

Наряду с признанием церебрально-сосудистой природы тревожных расстройств у больных гипертонической болезнью, отмечается тот факт, что содержанием тревоги у них часто являются реальные жизненные события, озабоченность состоянием собственного здоровья и здоровья близких людей [8, 40]. В этом проявляются сложные взаимодействия между невротоподобными расстройствами, обусловленными самой гипертонической болезнью, и психогенными невротическими реакциями, которые чаще возникают у лиц с сенситивными и тревожными чертами личности. Приведенные данные свидетельствуют о том, что причиной большинства депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте является сочетанное действие и взаимодействие возрастного, цереброваскулярного, личностного и ситуационного факторов. В процессе взаимодействия этих факторов меняются их причинно-следственные соотношения. Вначале психогенные и личностные факторы действуют как ведущие причинные факторы, следствием влияния которых является развитие как тревожно-депрессивных расстройств, так и гипертонической болезни, а также церебрального атеросклероза как психосоматических заболеваний. По мере развития цереброваскулярного заболевания (ишемической энцефалопатии) наряду с присущими ему невротоподобными расстройствами, включая тревожно-депрессивные нарушения, возрастает уязвимость патологически изменённого головного мозга к действию психотравмирующих и негативных социальных факторов, которые, в свою очередь, способствуют дальнейшим нарушениям мозговой гемодинамики. Этим, прежде всего, определяется рост числа депрессивных и тревожных расстройств органической природы в старческом возрасте [12, 30, 34, 43].

Тревожные и депрессивные расстройства нередко возникают у больных ишемической болезнью сердца с частыми приступами стенокардии и мерцательной аритмией. Выявлена высокая коморбидность ИБС и депрессий, которые неблагоприятно влияют на течение ИБС и повышают частоту инфарктов миокарда. Инфаркт миокарда, как и инсульт, способствуют развитию депрессивных расстройств как в ближайшем, так и отдалённом периодах [12, 45, 48, 65]. Значение и роль разных биологических факторов в возникновении и развитии психических расстройств, включая депрессивные и тревожные, в позднем возрасте была раскрыта в концепции патологически изменённой соматической и церебральной почвы С.Г.Жислина [16].

Психические и психологические факторы. Они в виде разнообразных психических травм нередко продолжают рассматриваться в качестве единственной или основной причины непсихотических депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте. В рамках концепции личностной значимости пережитых жизненных событий выде-

ляются такие психотравмирующие события как смерть близкого человека, тяжёлое физическое или нервно-психическое заболевание у себя или близкого родственника, супруга; пьянство и алкоголизм у близкого человека, увольнение с работы и ряд других [4, 5, 19, 43, 63, 72]. При изучении причинных факторов возникновения и развития тревожных и тревожно-депрессивных расстройств у лиц позднего возраста в условиях трёх московских Центров социального обслуживания были выявлены основные психотравмирующие события, которые предшествовали и в большинстве случаев сопровождали указанные расстройства. Наиболее частыми оказались клинически выраженные тревожные и тревожно-депрессивные переживания и опасения в связи с болезнью или жизненным неблагополучием детей и внуков. Они отмечались в 42,3% преимущественно у женщин. В качестве конкретных психотравмирующих факторов отмечались: пьянство и алкоголизм сына или внука с отклоняющимся, нередко агрессивным поведением; увольнение или угроза увольнения детей или внуков с работы; затяжные конфликты в семье сына или дочери; серьёзное соматическое заболевание. На втором по частоте месте были клинически выраженные тревожные и тревожно-депрессивные расстройства в связи с ухудшением собственного физического здоровья, обострением и прогрессированием соматических заболеваний (прежде всего гипертонической болезни и ишемической болезни сердца), снижением зрения, ограничением подвижности при заболеваниях суставов ног. Более чем в половине наблюдений имело место сочетание двух или трёх психотравмирующих факторов, которые носили подострый или хронический характер [34]. Сочетание и взаимное потенцирование биологического, психогенного и личностного факторов наблюдается, как правило, при развитии депрессивных и тревожных нозогенных реакций и состояний, возникающих при онкологических, сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях. Если на начальном этапе этих невротических реакций преобладает причинная значимость психогенных и личностных факторов, то на последующих этапах преобладающими в качестве причинных становятся биологические факторы [41, 45, 46, 48].

При анализе причин возникновения и развития психогенных тревожных и депрессивных расстройств внимание большинства психиатров обращается преимущественно на тяжёлые психические травмы, связанные с необратимыми утратами или угрозой для жизни и здоровья человека. Недостаточное внимание уделяется моральным травмам, затрагивающим моральную сферу личности, моральное сознание и моральные ценности, прежде всего такие, как честь и достоинство личности пожилого и старого человека, повышенно уязвимо по отношению к моральным травмам в условиях существующего эйджизма [23, 50]. Ещё С.С.Корсаков, подразделяя причины

психических расстройств на предрасполагающие и производящие, первой в ряду производящих причин называл моральные потрясения [21]. Невротическая тревога трактовалась З.Фрейдом как реакция личности на угрозы «сверх-Я», то есть совести, моральным нормам, чувству долга, ответственности в ответ на чрезмерные требования бессознательного «Оно» [51]. Э.Фромм считал, что развитие многих невротических расстройств с тревожными и депрессивными проявлениями в значительной мере связано с моральными проблемами человека. Тревожная и депрессивная симптоматика часто, как он указывал, возникает вследствие неразрешённых моральных конфликтов, которые обычно обозначаются как семейно-бытовые конфликты [52]. Основным при психотерапии невротических расстройств Д.Фурст считал позитивное изменение и коррекцию морального сознания пациента [53]. При анализе внутриличностных конфликтов, приводящих к развитию невротических расстройств, был выделен обсессивно-психастенический тип конфликта, в основе которого лежит столкновение между желанием и долгом, между моральными принципами и личными привязанностями. В подобных случаях возникает большое эмоциональное напряжение, приводящее к возникновению и развитию тревожных и депрессивных расстройств [20]. Эти расстройства возникают прежде всего у людей с сенситивными и тревожно-мнительными чертами в структуре личности при наличии у них повышенной уязвимости по отношению к моральным травмам [25].

Анализ причин и факторов риска возникновения и развития непсихотических депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте предусматривает пристальное внимание к субъективному внутреннему миру пациента. Его важно понять и вскрыть истоки болезненных переживаний с учётом наиболее важных жизненных событий и особенностей реакций личности на них. Пристальное внимание к возрастной динамике личности пожилого человека в процессе клинко-анамнестического исследования позволяет выявить внутриличностные и внешние факторы риска возникновения в позднем возрасте депрессивных и тревожных расстройств [5, 28–30, 34, 43, 57, 61]. Целостное представление о пациенте и причинах его болезненных переживаний нельзя свести к симптомам и синдромам в их формализованном, в том числе психометрическом, выражении [42]. Важно изучить и понять внутренний мир его переживаний путём эмпатического сопереживания, рефлексии и интуиции, которые обладают познавательной функцией, сформированной на основе клинического и жизненного опыта врача. В.Франклом и К.Ясперсом были выделены ноогенные и экзистенциальные депрессии, а также тревожные невротические расстройства, возникающие в результате образовавшегося духовного вакуума с переживанием утраты смысла и цели

жизни после тяжёлых утрат, краха надежд и неожиданных разочарований. В этих случаях смыслоутрата становится вторичным причинным фактором развития депрессивных и тревожных расстройств [4, 28, 33]. Негативные жизненные события при их наложении и концентрации в течение жизни могут способствовать формированию пессимистического, дисфункционального, иррационального когнитивного стиля, который, согласно теории А. Бека, лежит в основе расстройств аффективного спектра [7, 11, 17, 60, 68]. Такой когнитивный стиль выражается в представлениях об окружающем мире как враждебном, угрожающем, опасном, а представления о себе – как о человеке слабом, беспомощном, беззащитном. Считается, что такой когнитивный стиль является важным психологическим причинным фактором формирования депрессивных и тревожных расстройств [11, 55, 56, 60, 68]. Нарушенная при этом система отношений личности к другим людям и явлениям окружающей социальной среды нередко, в свою очередь, играет патогенную, причинную роль в развитии указанных расстройств [29].

Микросоциальные и макросоциальные факторы. С прекращением трудовой деятельности и выходом на пенсию резко изменяется социальный статус пожилых людей. Обрываются или значительно ограничиваются связи с бывшими многолетними сотрудниками, трудовым коллективом, в котором прошла значительная часть жизни человека с наличием общих интересов, достижений, радостей, волнений. Происходит резкая смена социальной роли человека. Привычная роль коллективного труженика у многих сменяется ролью бездеятельного пенсионера и пенсионерки, вышедших на «заслуженный отдых». Далеко не все пожилые люди с радостью принимают эту вынужденную роль, так как помимо смены социального положения меняется в худшую сторону и материальное положение пожилого человека. Выход на пенсию, особенно в результате увольнения с работы, часто становится стрессовым жизненным событием, сопровождающимся депрессивными и тревожными расстройствами, опасениями, пессимистическими переживаниями своей ненужности, невостребованности, изолированности, неуверенности в будущем [1, 2, 19, 30, 50, 57, 61, 68]. При столкновении с разными проявлениями эйджизма [23, 37, 72] в виде пренебрежительного, циничного, оскорбительного и даже жестокого отношения со стороны других людей ущемляется чувство собственного достоинства пожилого человека, переживающего своё унижение. Оно воспринимается как психическая и моральная травма, нанесенная в межличностных отношениях как внутри семьи, так и в общественных местах или в государственных учреждениях. При сочетании с другими, даже менее значимыми психическими травмами, при наложении их друг на друга нередко развиваются состояния психической дезадаптации с депрессивными и

тревно-депрессивными расстройствами. Жестокое обращение с пожилыми и престарелыми людьми в домашних условиях в форме унижений, оскорблений, угроз, игнорирования было выявлено в 13,5% у лиц преимущественно женского пола среди людей в возрасте 57–69 лет и в 15,2% среди людей в возрасте 80–91 год [37].

Депрессивные и тревожные расстройства в позднем возрасте часто развиваются в результате необратимой утраты супруга или супруги и последующим одиноким проживанием. Наряду с хорошо изученными патологическими реакциями горя в форме психогенных депрессий [4, 23] в подобных случаях возникают и развиваются пролонгированные депрессивные и тревожно-депрессивные реакции, а также затяжные дистимии [24, 70]. Утрата близкого человека является одной из самых тяжёлых психических и моральных травм, которая становится тем более тяжёлой, вызывающей выраженные депрессивные расстройства, чем более близкими, симбиотическими были отношения с умершим. Тесно связанные с ней тягостные переживания одиночества, возникающие не только в условиях одинокого проживания, но и в условиях неполной семьи, которая зачастую не оказывает надлежащей эмоциональной и социальной поддержки, становятся дополнительным причинным фактором в развитии депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте с переживаниями утраты смысла жизни и безысходности [26, 70].

При анализе причин и предпосылок широкого распространения непсихотических депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте ряд исследователей в качестве основной их причины выделяли стресс кардинальных социальных, экономических и духовных изменений, которые произошли в стране за последние десятилетия [2, 3, 5, 9, 33]. Радикальные перемены в обществе явились мощным социально-стрессовым фактором для наиболее уязвимой части населения – пожилых и престарелых людей со сниженными адаптационно-приспособительными возможностями. Состояния психической и личностной дезадаптации с депрессивными и тревожными расстройствами возникают и развиваются не только в результате потери работы, обнищания, недостаточной социальной защищённости, но и в результате крушения прежних идеалов и мировоззренческих установок, которые сформировались у людей старшего поколения. Попытки умаления и принижения роли и значения их боевых и трудовых заслуг в средствах массовой информации и кинофильмах оказывают на них психотравмирующее влияние [2, 9].

Заключение

Рассмотрение и анализ действия ряда биологических, психологических, личностных и социальных факторов, приводящих к возникновению и развитию

широко распространённых непсихотических депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте, показывает, что указанные расстройства возникают в результате одновременного или последовательного действия не одного, а нескольких причинных факторов при их интегральном сочетании и взаимодействии. Отсюда вытекает необходимость создания и использования многофакторных моделей причинности депрессивных и тревожных расстройств на основе системного биопсихосоциального подхода. При этом необходимо учитывать и определять

объективную интенсивность и субъективную значимость (высокая, умеренная, слабая) каждого биологического, психологического, личностного и социального фактора. Такого рода структурный анализ причинности депрессивных и тревожных расстройств в большей степени будет способствовать установлению и правильному пониманию их действительных причин и, тем самым, позволит более успешно и эффективно проводить комплексные лечебные, профилактические и реабилитационные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербух Е.С. Психика и гипертоническая болезнь. М., 1965.
2. Александровский Ю.А. Пограничная психиатрия и современные социальные проблемы. Ростов-на-Дону, 1996.
3. Александровский Ю.А. Этиологические факторы и механизмы формирования невротических расстройств // Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 525–527.
4. Баранская И.В. Патологические реакции горя в позднем возрасте: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
5. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Психогенные факторы невротических расстройств в позднем возрасте // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2005. № 1. С. 16–18.
6. Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., Бобров А.Е., Ковалевская О.Б. Диагностика и лечение психических расстройств у больных первичной медицинской практики // Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами. М.: ИД «Медпрактика-М», 2012. С. 281–312.
7. Воликова С.В., Холмогорова А.Б. Семейные источники негативной когнитивной схемы при эмоциональных расстройствах (на примере тревожных, депрессивных и соматоформных расстройств) // Московский психотерапевтический журнал. 2001. № 4. С. 49–60.
8. Володина О.В. Специфическая и неспецифическая тревожная симптоматика при расстройствах адаптации у пациентов с гипертонической болезнью // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. № 3. С. 29–35.
9. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Роль стрессогенных факторов в развитии психической патологии в пожилом возрасте // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4. № 6. С. 212–215.
10. Гараян Н.Г. Депрессия. Клиническая психология / Под ред. А.Б.Холмогоровой. М.: 2012. Т. 2. С.126–178.
11. Гордеева Т.О. Оптимистический-пессимистический стиль мышления, психологическое благополучие и проблема продолжительности жизни россиян // Материалы III Всероссийского Форума «Здоровье нации – основа процветания России». М., 2007. С. 35–37.
12. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс информ, 2013. 160 с.
13. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (Этиология). М.: Медицинская литература, 1962. 175 с.
14. Давыдовский И.В., Снежневский А.В. О социальном и биологическом в этиологии психических болезней // Соотношение биологического и социального в человеке. М., 1975. С. 497–506.
15. Ермолаева М.В. Структура эмоциональных переживаний в старости // Психология старости. Самара: Издат. Дом «Бахрах-М», 2004. С. 393–411.
16. Жислин С.Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов. М., 1956.
17. Захаров Н.П. Сравнительная оценка когнитивных стилей, организующих поведение личности в норме и при пограничной психической патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006. № 8. С. 4–12.
18. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Морозов Д.И., Авдеева Т.И. Психогенные депрессии: современный взгляд на возрастные особенности клинической картины и терапии. Сравнительная характеристика особенностей психотравмирующих событий, вызывающих психогенные депрессии в молодом и позднем возрасте (пилотное исследование) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2017. Т. 19. № 5. С. 4–14.
19. Калын Я.Б. Личностная значимость пережитых жизненных событий для лиц пожилого и старческого возраста (по данным
- клинико-эпидемиологического исследования населения старших возрастов, проживающего на ограниченной территории Москвы) // Социальная и клиническая психиатрия. 1997. № 3. С. 15–20.
20. Карвасарский Б.Д. Психотерапия. М.: Медицина, 1985. 304 с.
21. Корсаков С.С. Курс психиатрии. М., 1901.
22. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю. Невротические, тревожные и стрессовые расстройства // Психиатрия: справочник практического врача. М.: МЕДпрессинформ, 2017. С. 272–296.
23. Краснова О.В., Лидерс А.Г. Социальная психология старения. М.: «Академия», 2002. 288 с.
24. Лакошина Н.Д., Савкуева Т.А. Клинические особенности дистимии с началом в позднем возрасте // Современные проблемы психического здоровья. М., 2005. С.177–186.
25. Леонгард К. Акцентуированные личности. Киев: «Вища школа», 1981. 392 с.
26. Летникова З.В. Психические расстройства, развивающиеся в условиях одиночества, у лиц позднего возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
27. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.: АДИС, 1994.
28. Михайлова Н.М. Психические расстройства у пациентов геронтопсихиатрического кабинета общесоматической поликлиники (клинико-статистические и лечебно-организационные аспекты): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
29. Мясисев В.Н. Личность и неврозы. Л.: Изд. ЛГУ, 1960. 426 с.
30. Полищук Ю.И. Старение личности // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. №3. С.108–115.
31. Полищук Ю.И. Сосудистые депрессии – реальность или миф? // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. № 4. С. 98–101.
32. Полищук Ю.И. Актуальные вопросы пограничной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. № 3. С. 12–16.
33. Полищук Ю.И., Баранская И.В. Разрушение высших личностных смыслов как важный фактор развития невротических расстройств в позднем возрасте // Клиническая геронтология. 2001. Т. 7. № 5–6. С.17–21.
34. Полищук Ю.И., Гурвич В.Б., Летникова З.В., Баскакова С.А. Клинические особенности, причины и содержание тревожных расстройств невротического уровня в позднем возрасте // Психическое здоровье. 2009. № 10. С. 21–25.
35. Полищук Ю.И., Летникова З.В., Гурвич В.Б. Отличительные особенности тревожных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста // Психическое здоровье. 2015. № 4. С.10–13.
36. Полищук Ю.И., Калинин Т.П., Летникова З.В. Расстройства депрессивного спектра у потребителей услуг центров социального обслуживания (сравнительно-возрастной аспект) // Российский психиатрический журнал. 2017. № 4. С. 41–46.
37. Полищук Ю.И., Летникова З.В. К вопросу о жестоком обращении с психически больными пожилыми и престарелыми людьми в семье и психиатрических учреждениях // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. № 1. С. 101–105.
38. Руководство по психиатрии / Под ред. А.В.Снежневского. Т.1. М.: Медицина, 1983. 480 с.
39. Руководство по геронтологии / Под ред. В.Н.Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. 800 с.
40. Румянцева Г.М., Соколова Т.Н., Левина Т.М., Марголина В.Я. Терапия аффективных расстройств тианептином у больных с эссенциальной формой гипертонической болезни // Кардиология. 2003. № 3. С. 28–32.
41. Самушина М.А., Мустафина Е.А. Нозогении (психогенные реакции) у женщин со злокачественными опухолями органов репродук-

- тивной системы // Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 3. С. 11–16.
42. Семичов С.Б. К критике концепции «больной семьи» // Семейная психотерапия при нервных и психических заболеваниях. Л., 1978. С. 9–13.
 43. Семке В.Я., Цыганков Б.Д., Одарченко С.С. Основы пограничной геронтопсихиатрии. М.: Медицина, 2006. 526 с.
 44. Сергеев И.И. Значение ситуационных, характерологических и возрастных факторов в развитии, клиническом оформлении и динамике психогенных депрессий у пожилых и престарелых // Депрессии позднего возраста. М., 1983. С. 111–117.
 45. Сидоров П.И., Соловьёв А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина. М.: Медицина, 2006.
 46. Сметанников П.Г. Психиатрия. Изд.: 6-е. М.: Мед. книга, 2007. 784 с.
 47. Смулевич А.Б. Психогенные заболевания // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В.Снежневского. М.: Медицина. 1983. Т. 2. С. 342–366.
 48. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробизев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М.: Медицина, 2005.
 49. Соколов Е.И. Особенности типа личности при гипертонической болезни // Психологический журнал. 1981. Т. 2. № 6. С. 125–134.
 50. Телешевская М.Э. Психогении позднего возраста и невротические депрессии // Депрессии позднего возраста. М., 1983. С. 149–156.
 51. Фрейд З. О клиническом психоанализе. М., 1991.
 52. Фромм Э. Бегство от свободы. М., 1998.
 53. Фурст Д. Невротик, его среда и внутренний мир. М., 1957.
 54. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа изучения психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. № 3. С. 97–104.
 55. Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. 480 с.
 56. Холмогорова А.Б., Воликова С.В. Семейный контекст расстройств аффективного спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. Т. 14. № 2. С. 11–20.
 57. Хорни К. Невроз и личностный рост. Борьба за самореализацию. СПб., 1997.
 58. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Практическое руководство по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Изд. ГНЦ СиСП им.В.П.Сербского, 2004. 140 с.
 59. Шахматов Н.Ф. Психическое старение. М.: Медицина, 1996. 304 с.
 60. Beck A. Depression. Causes and Treatment. Philadelphia. 1972.
 61. Bromley D.B. The psychology of human ageing. London, 1966.
 62. Brown G.W., Harris T.O. Social origins of depression. London: Tavistock, 1978.
 63. Burke A.W. Family stress and the precipitation of psychiatric disorder // Int. J. Soc. Psychiatr. 1980. Vol. 26. N 1. P. 35–40.
 64. Engel G.L. The clinical application of the biopsychosocial model // Am. J. Psychiatry. 1980. Vol. 137. P. 535–544.
 65. Kawachi I., Sparrow D. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease // Circulation. 1994. Vol. 90. N 5. P. 2225–2229.
 66. Krasucki C., Howard R., Mann A. The relationship between anxiety disorders and Age // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1998. Vol.13. N 2. P. 79–99.
 67. Manela M., Katona C., Livingston G. How common are the anxiety disorders in old age // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1996. N 11. P. 65–70.
 68. Musa C.Z., Lepine J.P. Cognitive aspects of social phobia: a review of theories and experimental research // Eur. Psychiatry. 2000. Vol. 15. P. 59–66.
 69. Stein D.J., Hollander E., Scodol A.E. Anxiety disorders and personality disorders, a review // J. Person. Dis. 1993. Vol. 7. P. 87–104.
 70. Storr A. Solitude. New York: Free Press, 1988.
 71. Flint A.J. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 151. P. 640–649.
 72. Vaughn C., Leff J. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness // British journal Psychiatry. 1976. V.129. P. 125–137.
 73. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K., Krause P., Hofler M., Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 24–34.

МНОГОФАКТОРНЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Ю.И. Полищук, З.В. Летникова

На основании анализа современной научной литературы, посвящённой изучению причин и условий возникновения и развития непсихотических депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте, а также результатов собственных исследований выдвигается представление об их причинной многофакторности в соответствии с биопсихосоциальной концепцией генеза психических расстройств. Без точного знания причин и условий развития указанных расстройств невозможны их эффективное лечение и профилактика. В статье последо-

вательно рассматриваются роль и значение различных биологических, психологических, личностных и социальных факторов в их взаимосвязи, способствующих возникновению и развитию депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте. При определении их причин необходимо проводить структурный анализ интегральной совокупности всех факторов, имеющих причинное значение.

Ключевые слова: поздний возраст, депрессивные, тревожные расстройства, причинные факторы.

MULTIFACTORIAL CAUSES OF THE ONSET AND DEVELOPMENT OF NON-PSYCHOTIC DEPRESSIVE AND ANXIETY DISORDERS IN LATE AGE

Yu.I. Polishchuk, Z.V. Letnikova

Based on the analysis of modern scientific literature devoted to the study of the causes and conditions for the emergence and development of non-psychotic depressive and anxiety disorders in late age, as well as the results of their own research, an idea of their causal multifactorial nature is advanced in accordance with the biopsychosocial concept of the genesis of mental disorders. Without accurate knowledge of the causes and conditions for the development of these disorders, their effective treatment and

prevention are impossible. The article consistently examines the role and importance of various biological, psychological, personal and social factors in their interconnection, contributing to the emergence and development of depressive and anxiety disorders in late age. When determining their causes, it is necessary to conduct a structural analysis of the integral set of all factors that have a causal value.

Key words: late age, depressive, anxiety disorders, causal factors.

Полищук Юрий Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения профилактической геронтопсихиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail yu.polishchuk@mail.ru

Летникова Зинаида Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактической геронтопсихиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: z.letnikova@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА И ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО КЛИМАТА НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

Т.Н. Кабанова, С.В. Шпорт, А.П. Макурина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

В современных условиях организации труда и связанными с ними новыми требованиями профессиональная деятельность стала более интенсивной, динамичной по профессиональным стандартам и компетенциям [3], что явилось причиной возникновения многочисленных проблем психологического характера и расстройств доклинического уровня у работающего населения [3]. Более того, профессиональный стресс влияет не только на здоровье сотрудников, но и на «здоровье организации». Признаки «нездоровой организации» проявляются в увеличении показателя текучести кадров, количества прогулов, снижении производительности труда, в неблагоприятном рабочем климате, взаимосвязанным со служебными отношениями и определяющим степень удовлетворенности сотрудников от выполняемой работы.

Эффективность деятельности любой организации определяется большим количеством факторов, как внешних, так и внутренних, большую часть которых организация может контролировать и использовать для достижения целей и увеличения результативности производства. К внутренним факторам, прежде всего, относится, благоприятный психосоциальный климат в коллективе.

В результате влияния неблагоприятного психологического климата в организации у сотрудников могут появляться соматические симптомы такие как: утомление, боли в желудочно-кишечном тракте, боли со стороны опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [9, 15]. С точки зрения оценки экономических последствий стресса на рабочем месте стоимость затрат на медицинское страхование и затрат, связанных с неэффективным выполнением своих обязанностей сотрудниками с соматическими симптомами неясной этиологии, в странах Европы оценивается в € 6 815 на пациента в год [13, 37].

Общепринятым стало понимание того, что социальное и трудовое пространство нельзя рассматривать изолированно. Неблагоприятный климат в трудовом коллективе способствует возникновению стрессовых состояний и является фактором риска развития клинических и субклинических расстройств, в том числе депрессии, тревоги, синдрома эмоционального выгорания и дистресса [16, 31, 32].

К примеру, медикаментозное лечение психических расстройств, вызванных психологическими стрессами на рабочем месте, обошлось за 10 лет европейским странам в 123 миллиарда долларов. При этом стоит отметить, что проведение профилактических мероприятий стоит на порядок дешевле [6]. Исследования, проведенные в Великобритании в 2013–2014 годы, показали, что на общее количество субклинических расстройств приходится 39% всех случаев заболеваний, связанных с работой. Мониторинг здоровья работников в Австрии продемонстрировал что 42% «белых воротничков», выходящих на пенсию раньше, делают это из-за связанных с работой психических расстройств.

Причины психосоциальных рисков

Под психосоциальными рисками понимают взаимодействие, с одной стороны, между производственной средой, содержанием труда и его организационными условиями, с другой стороны – между способностями, потребностями, культурой и личностными внепроизводственными соображениями работников, которое может через восприятие и опыт влиять на состояние здоровья, производительность и удовлетворенность работой (Международная организация труда, 2016).

Как было указано ранее, одной из основных причин психосоциальных рисков на рабочем месте является неблагоприятный психологический климат. Он в немалой степени зависит от удовлетворенности

членов трудового коллектива различными социальными факторами: взаимоотношениями с коллегами по работе, организацией труда и быта, культурой производства и безопасностью условий труда. К примеру, для людей с преобладанием интеллектуального труда одним из факторов стресса является тенденция к размыванию границ работы и личной жизни. Также в качестве неблагоприятных факторов часто выступают ненормированный рабочий день и неопределенность выполняемой работы [4, 8, 11].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что позитивный эмоциональный фон сотрудника способствует росту производительности труда от 10 до 15%. Среди факторов, влияющих на ухудшение эмоционального фона, выделяют такие, как неопределенность производственных заданий, отсутствие постоянного рабочего места, плохая организация труда, низкая культура производства. Наиболее стрессовым для сотрудника является выполнение заданий, не соответствующих его профессиональным компетенциям, при чрезмерном давлении и недостаточной поддержке от коллектива и руководства. Иными словами, большинство причин стресса, связанного с работой, касаются того, как спланирована она и как осуществляется управление организацией. Эти типы проблем называются психосоциальными опасностями. В литературе [20, 21, 18–21, 30, 34, 35, 46], посвященной данной проблематике, чаще всего описываются следующие категории психосоциальных опасностей.

1. Трудовой процесс, предполагающий неполное использование профессиональных навыков сотрудника, а также высокая степень неопределенности выполняемых заданий.

2. Избыточная рабочая нагрузка, завышенный темп работы, высокая степень дефицита времени.

3. Непредсказуемый график работы.

4. Низкая степень участия в процессе принятия производственных решений.

5. Неблагоприятные условия рабочего процесса и состояния оборудования (непригодность оборудования, неблагоприятные окружающие условия, такие как нехватка места, плохое освещение, чрезмерный шум).

6. Проблемы в межличностных отношениях на работе (социальная и физическая изоляция, плохие отношения с руководством, отсутствие социальной поддержки, преследования, запугивания).

7. Неоднозначность роли сотрудника в организации (конфликт ролей).

8. Отсутствие карьерного развития и роста.

9. Размытость границ между личным и рабочим пространством.

Одним из мощных факторов психологического стресса сотрудника на рабочем месте является организационная несправедливость, которая определяет представление сотрудника о справедливости отношения к нему со стороны работодателя [6]. Она вклю-

чает такие аспекты, как справедливое распределение ресурсов (дистрибутивная справедливость), справедливость процесса принятия решений (процессуальная справедливость) и справедливость в социальных взаимодействиях (межличностная справедливость), причем последнее определяется исключительно взаимодействием руководителя и подчиненного.

Наиболее существенными с точки зрения влияния на психическое и физическое здоровье сотрудников являются процессуальный и межличностный компоненты организационной справедливости. Межличностная справедливость воспринимается сотрудниками как уважение, исходящее от непосредственного руководителя, доверие руководителю, обоснованность и правомерность действий руководителя, и тактичность с его стороны. Процессуальная справедливость в большей степени относится к справедливости принципов, на основе которых осуществляется принятие решений (последовательность, отсутствие личной предвзятости, необъективности, соблюдение общих интересов, возможность корректировки неверных решений, соблюдение этических норм). Эти два наиболее важных компонента организационной справедливости, различаются не только в отношении их направленности (организация рабочего процесса и взаимоотношения с руководством), но и по потенциальным последствиям (например, эмоциональные реакции на межличностную несправедливость предположительно будут более выражены, чем реакции, вызванные несправедливостью в организации рабочего процесса) [8, 20, 22–24].

Ряд авторов подчеркивает, что ощущение несправедливости отражает отсутствие контроля над ситуацией и ожидание предстоящей угрозы, которое выражается в возникновении соматических жалоб, дистресса, депрессии [20, 29, 30, 42] либо в ощущении собственного неблагополучия и ощущении несправедливости, а также может проявляться в виде аддиктивного поведения (употребление алкоголя, курение и т.д.) [9, 22, 28].

Следует отметить, что несправедливость по отношению к коллегам также может стать источником стресса, даже если свидетели подобного отношения не подвергаются прямому давлению со стороны руководства. Наблюдение за коллегой, который подвергается несправедливому отношению, дает основание для заключения о том, насколько руководитель ценит своих сотрудников и каким будет отношение к наблюдавшему коллеге в схожей ситуации. Это предположение подтверждается исследованиями, согласно которым свидетель буллинга на рабочем месте не меньше подвержен риску возникновения стресса, чем жертва буллинга [12, 43].

В результате исследования работников здравоохранения было выявлено, что сотрудники, к которым предъявляют повышенные требования в работе, более склонны демонстрировать рискованное поведение на рабочем месте. Авторами было пока-

зано, что некоторые сотрудники ведут себя без-
опасно, когда сталкиваются с этими требованиями,
а другие нет. Показано, что требования к работе
(рабочее давление), трудовые ресурсы (автоном-
ность работы, поддержка руководства и коллег)
и климат безопасности (физическая и психосоци-
альная безопасность) напрямую связаны с более
низким и более высоким безопасным поведением.
Также было доказано, что климат безопасности
предотвращает негативные последствия профес-
сионального стресса [7].

Выявлено четыре группы факторов, определяю-
щих толерантность сотрудников к риску, а именно:
личное субъективное восприятие трудового процесса;
трудовые знания и опыт; характеристики трудового
процесса; управление безопасностью. Обнаружено,
что влияние внешних факторов (управление безопас-
ностью и характеристики трудового процесса) на
устойчивость к психосоциальному риску больше, чем
влияние внутренних факторов (личное субъективное
восприятие, знания и опыт работы) [44].

На репрезентативной выборке, составляющей 572
человека, было выделено пять факторов, влияющих
на безопасность труда: организационная деятель-
ность, человеческая ошибка, нагрузка на безопас-
ность и здоровье, отношение к работе, негативное
самоуправление [27].

В 2006–2016 годы на выборке из 6 679 человек
было проведено лонгитюдное исследование, дока-
завшее влияние таких переменных как «рабочие
требования», «контроль за работой» и «социальная
поддержка» на возникновение симптомов депрессии.
Также было выявлено, что завышенные требования
и низкая социальная поддержка связаны с выражен-
ностью депрессивных симптомов [1].

В результате другого лонгитюдного исследования,
проведенного в 2002–2014 годы в США и направлен-
ного на оценку взаимосвязей между психическим
здоровьем на рабочем месте с различными типами
трудовых договоров, было выявлено, что изменения
в трудовых договорах являются важными факто-
рами риска психологического стресса на рабочем
месте [33].

Исследование влияния факторов психосоциаль-
ного риска на организационные конфликты и удов-
летворенность работой у медицинских работников
показало, что чем выше психосоциальный риск,
тем больше организационный конфликт и, следова-
тельно, ниже удовлетворенность работой [41].

Таким образом, было эмпирически подтверждено,
что основными факторами, способствующими раз-
витию субклинических расстройств, связанных с
рабочей средой, являются неблагоприятный кли-
мат в коллективе, необоснованность и неправомер-
ность действий руководителя, отсутствие контроля
над рабочим процессом, завышенные требования
к сотруднику, а также недостаточная поддержка со
стороны руководителя и коллектива.

Оценка психосоциальных рисков

Согласно определению Европейской комиссии
оценка рисков представляет собой систематическое
исследование рабочего пространства, приводящего
к повреждениям или ущербу. Также оцениваются
существующие возможности устранения опасности и
превентивные меры психосоциальных рисков [9, 42].
Оценка риска включает информацию о характере
психосоциальных опасностей, а также их влиянии
на здоровье сотрудников. Оцениваться должны не
только проблемы в рабочей среде, но также позитив-
ные аспекты условий труда, которые в последующем
должны поощряться и усиливаться.

Ключевые принципы оценки риска включают:
1) работу с определенной группой (каждая оценка
риска осуществляется в рамках определенной рабочей
группы, рабочего места); 2) оценку условий труда, а
не отдельных личностей (оценка рисков производится
для определения аспектов психосоциальной рабочей
среды, вызывающих стресс или проблемы со здоро-
вьем, а не для диагностики эмоционального состояния
отдельных сотрудников, переживающих стрессовое
состояние); 3) акцент не на отдельных жалобах, а на
проблемах, имеющих наибольшее влияние на сотруд-
ников; 4) применение эффективных и надежных мер
(все методы сбора информации должны быть надежны
и достоверны); 5) соблюдение конфиденциальности
информации, вовлечение сотрудников (участие всех
заинтересованных лиц).

Методология и инструменты оценки психосоциальных рисков

На сегодняшний момент существует множество
инструментов и методов оценки психосоциальных
рисков, которые обеспечиваются методическими
пособиями по профилактике психологических про-
блем, связанных с трудовым процессом.

*Опросник для оценки организации труда (Велико-
британия)* направлен на оценку организации труда
и был разрешен к применению малыми и средними
предприятиями в производственном секторе при
наличии, как минимум, 20 сотрудников. Инструмент
разработан Институтом работы, здоровья и орга-
низаций (I-WHO), Ноттингемским университетом
для осуществления диагностики «психологического
здоровья» организации [36].

Method Istas21 (CoPsoQ) основан на Копенгаген-
ском психосоциальном опроснике (CoPsoQ) оценки
психосоциальных рисков рабочего населения Испа-
нии. Метод оценивает взаимосвязь психосоциаль-
ных рисков с рядом факторов, которые включают:
удовлетворенность работой; общее здоровье; психи-
ческое здоровье; поведенческие симптомы стресса;
физические симптомы стресса; когнитивные сим-
птомы стресса [5].

*Управленческие стандарты HSE о стрессе, свя-
занном с работой (Великобритания)*, включают в
себя обучающие видео, опросники, рекомендации

руководителям, работникам и представителям работников. Оценивается шесть факторов психосоциальных рисков: требования к сотруднику, контроль за рабочим процессом, поддержка коллектива и руководства, роль сотрудника в выполнении общей задачи, отношение к изменениям в рабочем процессе [36].

Стратегия менеджмента психосоциальных рисков SOBANE (Бельгия). SOBANE («отбор, наблюдение, анализ, экспертиза») была разработана для того, чтобы сделать возможным предотвращение, решение или минимизацию проблем, а также для увеличения эффективности организации и предотвращения рисков на рабочем месте. Она рекомендована для улучшенного применения знаний и навыков специалистов в области безопасности труда и охраны здоровья (БТиОЗ) [36].

Скандинавский опросник для мониторинга работников различных возрастов (QPSNordic-ADW, Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия и Швеция) создан для оценки психологических, социальных и организационных условий труда. Он включает психологические и социальные факторы рабочего процесса: требования к должности и контроль со стороны руководства; удовлетворение работой; определенность работы и соответствие компетенций для ее выполнения; социальные взаимодействия с коллегами и клиентами; лидерство; организационный климат; границы между работой и личной жизнью; приоритет работы; мотивация в работе [36].

Методика оценки безопасности психосоциального климата оценивает степень влияния мер государственной политики в области охраны труда и безопасности, которые позволяют регулировать защиту психологического здоровья сотрудников [30, 38].

Модель для оценки управления психосоциальным риском BSI на британском «Руководстве по управлению психосоциальными рисками на рабочем месте» (BSI, 2011). Интерпретация данных включает анализ общих научных знаний о психосоциальных рисках с полученными данными. Ключевым моментом в анализе является оценка взаимосвязи между параметрами управления психосоциальным риском и ожидаемыми результатами [25].

I. Anyfant и соавт. [2] предлагают новую модель охраны труда, учитывающую мнения и позиции со стороны сотрудников, работодателей и государства, включающую оценку различных структур, которые определяют уровень охраны труда, гибкость и адаптацию в условиях давления, создаваемого внешними факторами. В оценку включены такие организации, как Ассоциация работодателей, Управление по охране труда и экономике на предприятиях, Ассоциация работодателей по охране труда, Профсоюз по охране труда, Профсоюз работодателей и служащих, государственный сектор, Национальная инспекция труда [2].

Ряд зарубежных авторов проанализировали существующие руководства и методические пособия для работодателей, написанные по государственному

заказу, направленные на выявление, профилактику и лечение нарушений психического здоровья на рабочем месте [37]. Пособия оценивались по следующим критериям: актуальность, структурированность, ясность изложения, простота в практическом применении.

Институт медицины предлагает использовать материалы, которые ссылаются на передовой международный опыт и снабжены соответствующим обзором литературных источников [38]. Также эти источники должны содержать рекомендации, согласованные экспертами. Однако в разных странах и регионах процесс разработки руководств и их содержание имеют существенные различия. Фактические данные указывают на то, что наиболее эффективный способ предотвращения, управления и защиты психического здоровья работников – это влияние как непосредственно на сотрудников, так и на организационные факторы (стили руководства, климат на рабочем месте или культура) [6].

Соответственно перед работодателями стоит проблема отбора качественного методического материала. Успешное применение методических рекомендаций на практике осложняет отсутствие консультаций с соответствующими специалистами и группами трудового населения при их разработке, а также недостаточный обзор научных исследований и отсутствие дополнительных ресурсов для оказания помощи в выполнении рекомендаций [25].

В большей степени соответствующим требованиям было признано руководство, разработанное Канадским комитетом по охране психического здоровья. Руководство содержит рекомендации и практический инструментарий, охватывающий все уровни профилактики. Данные методические рекомендации были разработаны при участии многочисленных экспертов, что позволило подготовить качественный материал, который используется работодателями на практике. Канадское пособие отвечает потребностям как малого, так и крупного бизнеса, включает в себя описание кейсов, подходящих для разных предприятий, а также определяет юридические обязанности работодателей относительно охраны здоровья сотрудников [36].

Несколько ниже было оценено качество Мельбурнского руководства по охране психического здоровья на рабочем месте. Основное замечание состояло в том, что данное пособие не включало практических инструментов по реализации комплекса методических рекомендаций [40].

Еще более низкую оценку получило австралийское пособие для работодателей и сотрудников. Несмотря на наличие пробелов в содержании, оно включает в себя практический инструментарий для реализации изложенных принципов. В этих рекомендациях сделан акцент на индивидуальной работе с сотрудниками, но меньше внимания уделяется факторам организационного уровня [37]. К организационным факторам относят стиль руководства, социально-

психологический климат в трудовом коллективе, а также организационную культуру компании [33, 38]. Ключевыми задачами профилактики нарушений психического здоровья сотрудников являются минимизация факторов риска возникновения психических расстройств, а также усиление протективных факторов, существующих на рабочем месте [31, 45].

Авторы мета-аналитических исследований рекомендуют руководствоваться следующими принципами при разработке методических рекомендаций, а именно: доступность и открытость при разработке, включение консультаций с заинтересованными сторонами, согласованность на межрегиональном уровне. Кроме того, предлагаемые инструменты должны быть просты в применении; в них должны быть изложены основные юридические требования относительно того, предусмотрены ли данные рекомендации трудовым законодательством или являются дополнительными услугами; должен использоваться единый понятийный аппарат, касающийся психического здоровья; точно обозначены цели и задачи [14, 37].

Заключение

Несмотря на рост количества научных разработок, посвященных факторам риска психологического стресса на рабочем месте, следует отметить

отсутствие междисциплинарных исследований и межведомственного взаимодействия в решении этой проблемы, что демонстрирует недостаток комплексного подхода к психическому здоровью рабочего населения, который может позволить прогнозировать и диагностировать изменения в психосоциальном климате организации и осуществлять соответствующие превентивные и профилактические мероприятия.

По мнению многих зарубежных авторов, на сегодняшний момент основной пробел в организации «безопасного» трудового процесса состоит в том, что большинство европейских стран не имеют национальной политики в отношении охраны психического здоровья [27]. Нет единого понимания, на национальном уровне, что представляет собой психически здоровое рабочее место.

Следует отметить дефицит исследований, направленных на изучение факторов риска в зависимости от стиля руководства и профиля организации. Также необходимо указать на ограниченное количество эмпирических исследований протективных или защитных факторов, выявление и усиление которых существенно снижает риск возникновения профессионального стресса и способствует улучшению психосоциального климата в организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlin J.K., Rajaleid K., Jansson-Fröjmark M., Westerlund H., Magnusson Hanson L.L. Job demands, control and social support as predictors of trajectories of depressive symptoms // *J. Affect. Dis.* 2018. Vol. 235. P. 535–543.
2. Anyfantis I., Boustras G., Karageorgiou A. Maintaining occupational safety and health levels during the financial crisis – A conceptual model // *Safety Science*. 2018. Vol. 106. P. 246–254.
3. Bakker A.B., Demerouti E. The Job Demands-Resources Model State of the Art // *J. Managerial Psychol.* 2007. P. 309–328.
4. Benach J., Vives A., Tarafa G., Delclos C., Muntaner C. Erratum // *Int. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 45. N 3.
5. Boscha C., Raphael M., Herra B., Jos A., Loerbroks A., Gensera B., Almera C., Annelies E.M., van Vianen, Joachim E. Fischera Organizational justice, justice climate, and somatic complaints: A multilevel investigation // *J. Psychosom. Res.* 2018. Vol. 111. P. 15–21.
6. Bronkhorst B. Behaving safely under pressure: The effects of job demands, resources, and safety climate on employee physical and psychosocial safety behavior // *J. Safety Res.* 2015. Vol. 55. P. 63–72.
7. Colquitt J.A. On the dimensionality of organizational justice: a construct validation of a measure // *J. Appl. Psychol.* 2001. Vol. 86. N 3. P. 386–400.
8. Elovainio M., Ferrie J.E., Singh-Manoux A., Gimeno D., De Vogli R., Shipley M., Vahtera J., Brunner E., Marmot M.G., Kivimäki M., Organisational justice and markers of inflammation: the whitehall II study // *Occup. Environ. Med.* 2010. Vol. 67. N 2. P. 78–83.
9. Elovainio M., Heponiemi T., Sinervo T., Magnavita N. Organizational justice and health: review of evidence // *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*. 2010. Vol. 32. N 3. P. 5–9.
10. Emdad R., Alipour A., Hagberg J., Jensen I.B. The impact of by standing to workplace bullying on symptoms of depression among women and men in industry in Sweden: an empirical and theoretical longitudinal study // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2013. Vol. 86. N 6. P. 709–716.
11. Elovainio M., Heponiemi T., Jokela M., Hakulinen C., Presseau J., Aalto A.M., Kivimäki M. Stressful work environment and wellbeing: what comes first? // *J. Occup. Health Psychol.* 2015. Vol. 20. N 3. P. 289–300.
12. Fischer R., Abubakar A., Arasa J. Organizational Justice and Mental Health: A multi-level Nest of Justice Interactions // *Int. J. Psychol.* 2014. Vol. 49. N 2. P. 108–114.
13. Genser C.A., Teles M.L., Barreto J.E. Fischer Within- and between-group regression for improving the robustness of causal claims in cross-sectional analysis // *Environ. Health*. 2015. Vol. 14. P. 60.
14. Gimeno D., Tabak A.G., Ferrie J.E., Shipley M.J., De Vogli R., Elovainio M., Vahtera J., Marmot M.G., Kivimäki M. Justice at work and metabolic syndrome: the whitehall II study // *Occup. Environ. Med.* 2010. Vol. 67. N 4. P. 256–262.
15. Herr R.M., Bosch J.A., van Vianen A.E., Jarczok M.N., Thayer J.F., Li J., Schmidt B., Fischer J.E., Loerbroks A. Organizational justice is related to heart rate variability in white-collar workers, but not in blue-collar workers-findings from a cross-sectional study // *Ann. Behav. Med.* 2015. Vol. 49. N 3. P. 434–448.
16. Herr R.M., Li J., Bosch J.A., Schmidt B., DeJoy D.M., Fischer J.E., Loerbroks A. Psychometric properties of a German organizational justice questionnaire (G-OJQ) and its association with self-rated health: findings from the Mannheim Industrial Cohort Studies (MICS0) // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2014. Vol. 87. N 1. P. 85–93.
17. Herr R.M., Bosch J.A., van Vianen A.E., Jarczok M.N., Thayer J.F., Li J., Schmidt B., Fischer J.E., Loerbroks A. Organizational justice is related to heart rate variability in white-collar workers, but not in blue-collar workers-findings from a cross-sectional study // *Ann. Behav. Med.* 2015. Vol. 49. N 3. P. 434–448.
18. Herr R.M., Loerbroks A., van Vianen A.E., Hoffmann K., Fischer J.E., Bosch J.A. Injustice at work and leukocyte glucocorticoid sensitivity: findings from a crosssectional study // *Psychosom. Med.* 2-15. Vol. 77. N 5. P. 527–538.
19. Herr R.M., Almer C., Loerbroks A., Barrech A., Elfantel I., Siegrist J., Gundel H., Angerer P., Li J. Associations of work stress with hair cortisol concentrations – initial findings from a prospective study // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 89. P. 134–137.
20. Herr R.M., Bosch J.A., Loerbroks A., van Vianen A., Jarczok M.N., Fischer J.E., Schmidt B. Three job stress models and their relationship with musculoskeletal pain in blue- and white-collar workers // *J. Psychosom. Res.* 2015. Vol. 79. N 5. P. 340–347.
21. Hepner K.A., Rowe M., Rost K., Hickey S.C., Sherbourne C.D., Ford D.E. et al. The Effect of Adherence to Practice Guidelines on Depression Outcomes // *Ann. Int. Med.* 2007. Vol. 147. P. 320–332.
22. Harvey S.B., Modini M., Joyce S., Milligan-Saville J.S., Tan L., Mykletun A., Mitchell P.B. Can work make you mentally ill? A systematic meta-review of work-related risk factors for common mental health problems // *Occup. Environ.* 2017. Vol. 74. N 4. P. 301–310.

23. Huang J.L., Ryan A.M., Mujtaba B.G. Vicarious experience of justice: when unfair treatment of one's colleague matters // *Pers. Rev.* 2015. Vol. 44. N 6. P. 826–846.
24. Inoue A., Kawakami N., Ishizaki M., Shimazu A., Tsuchiya M., Tabata M., Akiyama M., Kitazume A., Kuroda M. Organizational justice, psychological distress, and work engagement in Japanese workers // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2010. Vol. 83. N 1. P. 29–38.
25. Jespersen A.H., Hasle P. Developing a concept for external audits of psychosocial risks in certified occupational health and safety management systems // *Safety Science.* 2017. Vol. 99. P. 227–234.
26. Joyce K., Thompson A., Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review // *Int. J. Bipolar. Dis.* 2016. N 4. P. 19–28.
27. Kim K.W., Lim H.C., Park J.H., Park S.G., Park Y.J., Cho H.H. Developing a Basic Scale for Workers' Psychological Burden from the Perspective of Occupational Safety and Health // *Safety Health Work.* 2018. Vol. 9, N 2. P. 224–231.
28. Kouvonen A., Kivimäki M., Elovainio M., Vaananen A., De Vogli R., Heponiemi T., Linna A., Pentti J., Vahtera J. Low organisational justice and heavy drinking: a prospective cohort study // *Occup. Environ. Med.* 2008. Vol. 65. N 1. P. 44–50.
29. Kouvonen K., Vahtera J., Elovainio M., Cox S.J., Cox T., Linna A., Virtanen M., Kivimäki M. Organisational justice and smoking: the Finnish public sector study // *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2007. Vol. 61. N 5. P. 427–433.
30. Khoreva V., Tenhiälä A. Gender differences in reactions to injustice, J. Manag // *Psychol.* 2016. Vol. 31. N 4. P. 790–804.
31. Lamontagne F. et al. Role of safety-engineered devices in preventing needlestick injuries in 32 French hospitals // *Infection Control Hospital Epidemiology.* 2007. Vol. 28. P. 18–23.
32. Lamontagne A.D., Keegel T., Louie A.M., Ostry A., Job stress as a preventable upstream determinant of common mental disorders: a review for practitioners and policy-makers. // *Adv. Ment. Health.* 2010. P. 17–35.
33. Leka S., Ivancoli S. The psychosocial work environment in times of change: Society and the Workplace // *Safety Science.* 2017. Vol. 100. P. 1–3.
34. Memish K., Martin A., Bartlett L., Dawkins S., Sanderson K. Workplace mental health // *Int. Review Guidelines Preventive Med.* 2017. Vol. 101. P. 213–222.
35. Mayer D.M., Nishii L., Schneider B., Goldstein H. The precursors and products of justice climates: group leader antecedents and employee attitudinal consequences // *Pers. Psychol.* 2007. Vol. 60. N 4. P. 929–963.
36. Martin A., Karanika-Murray M., Biron C., Sanderson K. The psychosocial work environment, employee mental health and organizational interventions: improving research and practice by taking a multilevel approach // *Stress Health.* 2016. Vol. 32. N 3. P. 201–215.
37. Potter R.E., Dollard M.F., Owen M.S., O'Keeffe V., Bailey T., Leka S. Assessing a national work health and safety policy intervention using the psychosocial safety climate framework // *Safety Science.* 2017. Vol. 100. P. 91–102.
38. Qaseem A., Fihn S.D., Dallas P. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons // *Ann. Int. Med.* 2012. Vol. 157. N 10. P. 735–743.
39. Sureda E., Mancho J., Sesé A. Psychosocial risk factors, organizational conflict and job satisfaction in Health professionals: A SEM model. *anale de psihologia* // *Ann. Psychol.* 2019. Vol. 35. N 1. P. 106–115.
40. Tepper B.J. Health consequences of organizational injustice: tests of main and interactive effects, *Organ // Behav. Hum. Decis. Process.* 2001. Vol. 86. N 2. P. 197–215.
41. Vartia M.A. Consequences of workplace bullying with respect to the well-being of its targets and the observers of bullying // *Scand. J. Work Environ. Health.* 2001. Vol. 27. N 1. P. 63–69.
42. Wang J., Zou P.X.W., Li P.P. Critical factors and paths influencing construction workers' safety risk tolerances // *Accident Analysis Prevention.* 2016. Vol. 93. P. 267–279.
43. Zonneveld L., Sprangers M., Kooiman C., Spijker A., Busschbach J. Patients with unexplained physical symptoms have poorer quality of life and higher costs than other patient groups: a cross-sectional study on burden // *BMC Health Serv. Res.* 2013. Vol. 13. P. 520.

СОВРЕМЕННЫЕ ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА И ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО КЛИМАТА НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

Т.Н. Кабанова, С.В. Шпорт, А.П. Макурина

Статья посвящена обзору зарубежных исследований взаимосвязи социально-психологических факторов риска профессионального стресса и психосоциального климата рабочего коллектива. Представлены данные о распространенности стресса на рабочем месте, описано его влияние на здоровье рабочего населения, методы оценки риска

психологического стресса в трудовом коллективе, проанализированы современные методические пособия.

Ключевые слова: психосоциальный климат, профессиональный стресс, оценка факторов риска, психическое здоровье.

CURRENT INTERNATIONAL RESEARCH ON RISK FACTORS OF PSYCHOLOGICAL STRESS AND PSYCHOSOCIAL ATMOSPHERE IN THE WORKPLACE

T.N. Kabanova, S.V. Shport, A.P. Makourina

The authors offer a review of international research concerning interrelations between psychological risk factors for developing 'professional' stress and the psychosocial atmosphere in the workplace. The article provides data about stress prevalence in the workplace and its impact on employees' health as well as information about methods for risk

assessment of psychological stress in the personnel of an enterprise, and analysis of current educational literature on the subject.

Key words: psychosocial atmosphere, profession-related stress, risk assessment, mental health

Кабанова Татьяна Николаевна – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории психогигиены и психопрофилактики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tatiak0607@yandex.ru

Шпорт Светлана Вячеславовна – кандидат медицинских наук, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; e-mail: svshport@mail.ru

Макурина Анна Павловна – кандидат психологических наук, научный сотрудник Лаборатории психогигиены и психопрофилактики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anya-plyakina@yandex.ru

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.В. Бачило

Центр психического здоровья и неврологии «Сфера»

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2017 года в мире насчитывалось около 36,9 миллионов человек, живущих с ВИЧ, при этом вновь заразившихся насчитывалось 1,8 миллиона человек. Также, согласно данным ВОЗ женщины детородного возраста являются наиболее быстрорастущей популяцией ВИЧ+ в мире и 1,49 миллионов детей ежегодно рождаются от серопозитивных матерей [4]. Глобальный охват антиретровирусной терапией (АРТ) беременных и кормящих женщин, живущих с ВИЧ, составляет 80% [7]. Несмотря на увеличившуюся доступность АРТ для беременных женщин, а также внедрение протоколов ведения с целью предотвращения передачи вируса от матери к плоду, существуют факторы, которые связаны с психическим здоровьем и способные потенциально снизить качество терапии, качество жизни беременных и их психическое состояние. У ВИЧ-инфицированных беременных отмечается высокая частота сопутствующих социально-значимых и инфекционных заболеваний, включая алкоголизм и различные психические расстройства [16]. Также, актуальность проблемы определяет тот факт, что ВИЧ-положительные женщины, начинающие антиретровирусную терапию во время беременности, имеют высокий риск пропуска визитов в медицинские учреждения и отказ от помощи, особенно после родов [18, 47]. При анализе 72 статей с участием 20 153 ВИЧ-инфицированных женщин, J.V.Nachega и соавт. [44], также пришли к выводу, что приверженность к антиретровирусной терапии у этой категории пациентов было проблемной областью, особенно после родоразрешения. Только 73,5% беременных женщин достигали оптимальной приверженности к АРТ [44].

Несмотря на высокую актуальность рассматриваемой проблемы, данных, посвященных изучению психического здоровья беременных женщин, живущих с ВИЧ, крайне мало. В мире существует относительно небольшое количество исследований, в которых затрагиваются вопросы диагностики, клинической оценки состояния, ведения и терапии, реабилитационных мероприятий и профилактики

психических расстройств у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией. Обращаясь к отечественным источникам, посвященным вопросам психического здоровья этой категории пациенток, становится понятным, что эта проблема недостаточно освещена [1, 5, 6, 13], отсутствуют конкретные алгоритмы помощи (психиатрической, психотерапевтической). Вместе с тем, по оценкам целого ряда авторов, существует необходимость в анализе психического состояния ВИЧ инфицированных беременных, в изучении сложных конструкторов и взаимовлияний клинико-социальных, психосоциальных, демографических факторов на женщин в период беременности, а также их связь с приверженностью антиретровирусной терапии, продолжением получения медицинской помощи, передачей вируса от матери ребенку и разработке рекомендаций по ведению таких пациенток [18, 31, 34, 38, 47, 55].

Стоит отметить, что помимо факта наличия ВИЧ у беременной женщины, следует рассматривать сам факт беременности как особое состояние. Период беременности и послеродовые периоды общепризнанно являются периодами повышенного риска развития психических нарушений, а беременность и роды сами по себе – факторами, провоцирующими развитие уже имеющихся психических отклонений [48]. Отмечается, что различные психические нарушения встречаются в 28–80% общего количества родов, а пограничные психические расстройства могут быть обнаружены у 10–79,3% беременных [11, 14, 15, 22, 41, 48, 51]. Даже при физиологически протекающей беременности в 26,9% случаев выявляются психические расстройства, 8% – эндогенные, 2% – алкоголизм, 1,8% – умственная отсталость и 19,3% – пограничные психические расстройства) [10]. Авторы указывают, что в большинстве случаев они формировались задолго до беременности и в ее период происходило обострение под влиянием нейроэндокринных факторов и требовало назначения терапии. Сама по себе беременность воспринималась как психотравмирующий фактор в семьях, где имелись конфликтные взаимоотношения между матерью и отцом. На синдромальном уровне

доминировали депрессивные и тревожно-депрессивные состояния [10]. Так, при наличии психических расстройств у беременных отмечается высокая частота осложнений течения беременности и родов, возрастает частота патологии новорожденных. У психически больных осложнения во время беременности и родов встречаются в 6 раз чаще, чем в общей популяции [8, 33, 43]. В.А.Руженков и соавт. [14] относят к факторам, играющим существенную роль в генезе психических расстройств индивидуально-личностные, социально-средовые, психогенные и биологические факторы (эндокринные сдвиги в результате беременности). Авторы приходят к выводу, что при беременности (особенно первой) четко прослеживаются биопсихосоциальные составляющие пограничных психических расстройств [14]. Так, изучение психического состояния беременных женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, представляет особый интерес и необходимо для полноценного понимания генеза расстройств с многообразным спектром взаимовлияний с дальнейшим формированием дифференцированных направлений оказания помощи этой категории пациентов. Коморбидность и сочетанность психических расстройств, согласно последним исследованиям отечественных специалистов, является одной из характерных особенностей ментального здоровья лиц с ВИЧ. Психические расстройства у лиц с ВИЧ-инфекцией представляют собой континуум, складывающийся из органических (84,4%), психогенно-реактивных (71,6%, из них 67,2% невротических) и личностных (76,4%) расстройств, в большинстве случаев сочетанных (87,2%). Возникновение психических расстройств у ВИЧ-инфицированных и их динамика обусловлены сочетанным влиянием биопсихосоциальных факторов, находящихся в прямой связи друг с другом [20, 21].

Среди психических и поведенческих расстройств у беременных женщин, живущих с ВИЧ, наиболее часто встречаются (и наиболее широко освещены в литературе) депрессия, тревожные расстройства и посттравматические стрессовые расстройства [56, 57].

Депрессия представляет собой серьезную проблему психического здоровья и общественного здравоохранения, а женщины, живущие с ВИЧ, подвергаются повышенному риску депрессии. Этот риск может быть особенно повышен во время беременности [32]. Беременные женщины с ВИЧ-инфекцией подвергаются высокому риску развития этого расстройства как во время родов, так и после них [38, 52]. Важно отметить также, что развитие депрессивных симптомов в этот период приводит к негативному воздействию на ребенка: в 3–4 раза повышается риск преждевременных родов, а также низкой массы тела при рождении. Это в дальнейшем требует особого подхода к ведению и обучению таких детей, что в свою очередь приводит к значительным финан-

совым тратам. Кроме того, депрессивные симптомы у матери во время беременности могут способствовать повышению риска развития аффективных и когнитивных нарушений у ребенка [45].

N.A.Sowa и соавт. [54] при анализе 22 статей, посвященных вопросам диагностики депрессивных расстройств у ВИЧ-инфицированных женщин стран Африки, отметили высокую распространенность перинатальной депрессии и еще большую антенатальной депрессии. Вместе с тем, отмечается, что нет значительной части данных для проведения более глубокого анализа [54].

В исследовании, проведенном S.Qin и соавт. [49] в течение 4 лет, в котором участвовали 194 беременные женщины с ВИЧ-инфекцией, показано, что у 69,1% респондентов отмечается повышенный уровень психологического стресса, а 54,1% отмечали депрессивные симптомы. Согласно корреляционному анализу показатель психологического дистресса имел положительную корреляцию с уровнями депрессии, тревоги и дискриминации. Уровень психологического стресса у беременных с ВИЧ-инфекцией сопоставим с таковым у онкологических пациентов [49].

R.C.Anggrand и соавт. [27] рассматривали 3 группы пациенток: перинатально ВИЧ инфицированные беременные, не перинатально инфицированные и неинфицированные. По результатам исследования было выявлено, что депрессивные расстройства больше распространены у перинатально ВИЧ-инфицированных, чем у неинфицированных, а не перинатально инфицированные имеют более высокий риск развития депрессивных симптомов [27].

Следует отметить, что нет однозначной позиции и достоверных результатов в отношении развития депрессивных состояний у беременных женщин с ВИЧ. В исследовании A.Bonacquisti и соавт. [32] были получены результаты показывающие, что выраженность депрессивных симптомов и расстройств настроения не имеет зависимости от серостатуса ВИЧ [32]. Вместе с тем отмечается, что депрессивные расстройства в анамнезе [50], сексуальное насилие в детском возрасте [30], а также недостаточная социальная поддержка способствуют развитию депрессивной симптоматики во время беременности [23, 31, 32, 59]. Авторы высказывают точку зрения о том, что скрининг на наличие тревожных и депрессивных симптомов должен начинаться у беременных женщин с ВИЧ как можно раньше, поскольку имеется возможность оказать квалифицированную помощь, в связи с их частым посещением медицинских учреждений в период беременности. Кроме того, наличие депрессии в анамнезе может приводить к несоблюдению режима АРТ, что также диктует необходимость более тщательного сбора анамнеза и проведения скрининговых мероприятий [53]. Аналогичные позиции высказывают и ряд других авторов

[5, 31, 50, 57]. В работе Д.А.Ниаури и соавт. [13] предлагается проведение психотерапевтической помощи беременным, живущим с ВИЧ, нацеленной на преодоление психологических защит и формирование копинг-поведения, адекватного ситуации витальной угрозы, а также поддержание ремиссии наркомании (для пациенток с зависимостями), коррекции личностной адаптации, повышение качества жизни [13]. В этом же исследовании показано, что несмотря на ВИЧ-инфекцию, которой сопутствует депрессия, а также наличие предпосылок к развитию психической дезадаптации состояние беременных пациенток относительно благополучно. Предположительно это связано с самим фактом беременности, ориентацией на рождение ребенка, что способствует дезактуализации витальной угрозы [13]. В то же время отмечается, что сохраняются психологические предпосылки к дезадаптации с неконструктивными копинг-стратегиями, с превалированием базисной стратегии избегания. Для пациенток свойственна напряженность психологической защиты, свидетельствующая об актуальности процесса психической адаптации. В исследовании М.Е. James и соавт. [36], которые исследовали беременных с ВИЧ, злоупотребляющих наркотическими препаратами, были получены данные о том, что на развитие психических расстройств в меньшей степени влиял статус ВИЧ в то время, как в большей степени – наличие злоупотребления наркотическими препаратами в анамнезе. В этой же работе указывается на то, что употребление психоактивных веществ в анамнезе повышает риск развития депрессии и расстройств личности [36].

Рассматривая факторы риска развития депрессивных расстройств можно выделить: употребление психоактивных веществ, насилие, стигматизация, одиночество, побочные действия антиретровирусной терапии, наличие психических расстройств в анамнезе.

Употребление психоактивных веществ в анамнезе также может служить фактором риска развития депрессивных симптомов у беременных с ВИЧ-инфекцией [50]. P.Nyadoo и соавт. [46] определяют в качестве факторов, влияющих на развитие депрессивных симптомов у ВИЧ-инфицированных беременных постановку диагноза ВИЧ при первом посещении медицинского учреждения, более молодой возраст и безработицу [46]. На больший риск развития депрессии у ВИЧ-инфицированных беременных более молодого возраста указывает в своем исследовании этой категории пациентов в странах Африки М. Wrong и соавт. [58].

Неоднократно проводились исследования связи насилия и заражения/распространения ВИЧ [25, 37, 39, 58]. Насилие со стороны интимного партнера может приводить к повышению риска заражения ВИЧ, стать преградой для обращения за медицинской помощью, способствовать повышению алкоголизации женщины (до 40 % женщин употребляли

алкоголь в течение 12 месяцев до беременности, указывая одной из ведущих причин насилия) [25]. Насилие является фактором развития депрессивных состояний, а также барьером для раскрытия своего статуса, что может приводить к снижению социальной поддержки и отсутствию необходимой медицинской помощи [25, 34]. Согласно данным E.S. Miller и соавт. [42] раскрытие своего серостатуса члену семьи может служить маркером для дальнейшего психосоциального благополучия и усиленной поддержки, которая поможет в защите от послеродовой депрессии [42]. Кроме того, неразглашение своего ВИЧ статуса половым партнерам было достоверно связано с плохой приверженностью к АРТ, невыполнением медицинских рекомендаций, а также высокой вирусной нагрузкой при родах [24]. Основными причинами нераскрытия своего статуса, помимо страха насилия, были страх отвержения и чувство вины [24].

Стигматизация также выступает в качестве фактора риска развития депрессивных состояний у беременных с ВИЧ-инфекцией [58, 59]. В этом ключе следует отметить, что элементы стигматизации присущи даже медицинским работникам, осведомленным о ВИЧ-инфекции. Исследование А.В. Голенков и А.А. Щербакова [3] показало негативное отношение медицинских сестер и врачей к ВИЧ-позитивным пациентам. Авторы предлагают углубить и расширить круг вопросов последипломной подготовки врачей и медицинских сестер по вопросам ВИЧ/СПИДа, путем внедрения тренинговых программ и других активных методов обучения [3]. Согласно данным около половины опрошенных беременных с положительным ВИЧ-статусом (48%) отмечали, что к ним относились с осуждением при обращении за медицинской помощью, однако необходимая помощь была оказана. Негативное отношение медицинских работников к таким женщинам усиливает их психологические страдания [12].

Согласно данным H. Bailey и соавт. [28, 29] факторами риска развития депрессивных симптомов было одиночество и беспокойность побочными эффектами антиретровирусной терапии. Авторы делают вывод о необходимости внедрения стратегий выявления депрессивных симптомов у ВИЧ-инфицированных беременных и наличии неудовлетворенной потребности в оказании поддержки психического здоровья, что может приводить к риску несоблюдения антиретровирусной терапии.

В исследовании S. Kapetanovic и соавт. [38], было показано, что наличие в анамнезе психических расстройств, употребление психоактивных веществ до и во время беременности, наличие социальных стрессов и уровень CD4+ 200 клеток/мм³ или менее в любой момент беременности – могут быть скрининговыми факторами риска развития депрессии. При этом, показатель CD4 + авторы предлагают рассма-

тривать как клинический маркер риска развития депрессивных симптомов у ВИЧ-инфицированных беременных [38]. Также по результатам исследования выявлено, что отсутствует связь между развитием депрессии и расовой/этнической принадлежностью, а также между депрессивными симптомами и неблагоприятными результатами родов.

Согласно исследованиям О.М. Villar-Loubet и соавт. [57] было показано, что у 91,1% исследуемых были обнаружены депрессивные симптомы, у 71,1% – тревожные, 56,8% – симптомы ПТСР, злоупотребления психоактивными веществами – 21% и 7% – психозы.

Таким образом, согласно приведенному анализу видно, что в отечественной литературе практически отсутствуют исследования, связанные с изучением психического здоровья беременных с ВИЧ и достаточно ограниченный круг работ у зару-

бежных авторов. Вместе с тем проблема психического здоровья у ВИЧ инфицированных беременных женщин является актуальной и требующей дополнительных, более глубоких исследований и особого подхода к ведению этой категории пациентов. Психические расстройства, особенно депрессивные состояния, часто сопровождают беременных женщин, живущих с ВИЧ, а к факторам, провоцирующим его развитие, можно отнести: психические расстройства в анамнезе, употребление психоактивных веществ и алкоголизация, насилие в детстве и со стороны интимного партнера, социально-экономические условия, отсутствие поддержки в семье и обществе, одиночество, стигматизация, побочные эффекты проводимой антиретровирусной терапии. Дальнейшее изучение рассматриваемой проблемы позволит сформировать модель оказания комплексной дифференцированной медицинской помощи этой категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьева Е.Д. Направления психологической помощи ВИЧ-инфицированным матерям // Ученые записки университета Лесгафта. 2011. № 8.
- Беляева В.В., Ручкин Е.В., Покровский В.В. Социально-психологическая адаптация инфицированных ВИЧ // Врач. 1992. № 7. С. 24–25.
- Голенков А.В., Щербаков А.А. Сферы дискриминации ВИЧ-инфицированных (по результатам опроса медицинских работников) // Вестник ЧГУ. 2011. № 3.
- Доклад о глобальных ответных мерах на ВИЧ/СПИД. URL: https://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/ru/
- Докучаева С.В. Эпидемиологическое значение социальных и психоэмоциональных факторов в вертикальной передаче ВИЧ-инфекции. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2005. 28 с.
- Жданова Т.А. Особенности эмоционально-личностной сферы наркозависимых и ВИЧ-инфицированных женщин в период беременности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2004. 22 с.
- Информационный бюллетень ВОЗ от 19 июля 2018 года. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Захаров Р.И. Особенности психических расстройств при гестозах: клиника, психо-терапевт. коррекция, профилактика: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001. 17 с.
- Коркина М.В. О некоторых психиатрических и психологических аспектах СПИДа // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89, № 10. С. 137–145.
- Кулиев Р.Т., Руженков В.А. Психические расстройства при нормально протекающей беременности (клиническая структура и лечение) // Тюменский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 27–28.
- Мамышева Н.Л. Непсихотические расстройства у беременных: клин.-эпидемиолог. и организац. аспекты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1995. 14 с.
- Морозова Н.А. Отношение к ВИЧ-инфицированным беременным женщинам в медицинском сообществе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2007. 22 с.
- Ниаури Д.А., Петрова Н.Н., Султанбекова Л.Н. Психическая адаптация ВИЧ-инфицированной женщины при беременности // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2006. №1.
- Руженков В.А., Кулиев Р.Т., Жернакова Н.И. Непсихотические психические расстройства при неосложненной беременности // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 16 (111). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/непсихотические-психические-расстройства-при-неосложненной-беременности>
- Рымашевский Н.В., Волков А.Е., Ермилова Е.В. Соматопсихологические параллели в до- и послеродовом периодах. Психотерапевтическая терапия поздних гестозов перед родами. Ростов на Дону, 1991. 31 с.
- Садовникова В.Н. Проблемные вопросы ВИЧ-инфекции у женщин и рожденных ими детей // ВСП. 2007. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemnye-voprosy-vich-infektsii-u-zhenshin-i-rozhdyonnyh-imi-detej>
- Хритинин, Д.Ф. Психические расстройства при экзогенно-органических заболеваниях головного мозга: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1995. 48 с.
- Хритинин Д.Ф. Психические расстройства у больных в начальных стадиях ВИЧ-инфекции // Российская академия мед. наук. М., 2005. 124 с.
- Хритинин Д.Ф., Новиков В.В. Психические расстройства при ВИЧ-инфекции в XXI веке. М.: Издательство БИНОМ, 2016. 240 с.
- Хритинин Д.Ф., Новиков В.В. Систематика и особенности развития психических расстройства у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 5. С. 19–22.
- Хритинин Д.Ф., Новиков В.В. Биопсихосоциальная модель ВИЧ-ассоциированных психических расстройств // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017. № 3. С. 3–10.
- Щеглова И.Ю. Особенности психического состояния и психотерапевтическая помощь беременным при угрожающем самопроизвольном аборте: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1992. 19 с.
- Aaron E., Bonacquisti A., Geller P.A., Polansky M. Perinatal Depression and Anxiety in Women with and without Human Immunodeficiency Virus Infection // Womens Health Issues. 2015. N 25(5). P. 579–585.
- Adeniyi O.V., Ajayi A.I., Selanto-Chairman N., Goon D.T., Boon G., Fuentes Y.O., Hofmeyr G.J., Avramovic G., Carty C., Lambert J. Demographic, clinical and behavioural determinants of HIV serostatus non-disclosure to sex partners among HIV-infected pregnant women in the Eastern Cape, South Africa // PLoS One. 2017. N 24. P. e0181730.
- Aguilar-Zapata D., Piñeirúa-Menéndez A., Volkow-Fernández P., Rodríguez-Zulueta P., Ramos-Alamillo U., Cabrera-López T., Martín-Onraet A. Sociodemographic differences among HIV-positive and HIV-negative recently pregnant women in Mexico City: A case-control study // Medicine (Baltimore). 2017. № 96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5502152/>
- Alipour Z., Kheirabadi G.R., Kazemi A., Fooladi M. The most important risk factors affecting mental health during pregnancy: a systematic review // East Mediterr Health J. 2018. Vol. 24. P. 549–559.
- Angrand R.C., Sperling R., Rocobono K., Osborne L.M., Jao J. Depression in perinatally HIV-infected pregnant women compared to non-perinatally HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women // AIDS Care. 2018. N 30. P. 1168–1172.
- Bailey H., Thorne C., Malyuta R., Townsend C.L., Semenenko I., Cortina-Borja M. Adherence to antiretroviral therapy during pregnancy and the first year postpartum among HIV-positive women in Ukraine // BMC Public Health. 2014. N 14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180980/>
- Bailey H., Malyuta R., Semenenko I., Townsend C.L., Cortina-Borja M., Thorne C. Prevalence of depressive symptoms in pregnant and postnatal HIV-positive women in Ukraine: a cross-sectional survey // Reprod Health. 2016. N 22. P. 13–27.
- Bernstein M., Phillips T., Zerbe A., McIntyre J.A., Brittain K., Petro G., Abrams E.J., Myer L. Intimate partner violence experienced by HIV-infected pregnant women in South Africa: a cross-sectional study // BMJ Open. 2016. № 6(8). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013465/>
- Blaney N.T., Fernandez M.I., Ethier K.A., Wilson T.E., Walter E., Koenig L.J. Psychosocial and behavioral correlates of depression

- n among HIV-infected pregnant women // *AIDS Patient Care STDS*. 2004. № 18 (7). P. 405–415.
32. Bonacquisti A., Geller P.A., Aaron E. Rates and predictors of prenatal depression in women living with and without HIV // *AIDS Care*. 2014. № 26 (1). P. 100–106;
 33. Bosquet M., Egeland B. Predicting parenting behaviors from Antisocial Practices content scale scores of the MMPI-2 administered during pregnancy // *J. Pers. Assess.* 2000. Vol. 74, T 1. P. 146–162.
 34. Brittain K., Mellins C.A., Phillips T., Zerbe A., Abrams E.J., Myer L., Remien R.H. Social Support, Stigma and Antenatal Depression Among HIV-Infected Pregnant Women in South Africa // *AIDS Behav.* 2017. Vol. 21(1). P. 274–282.
 35. Hatcher A.M., Stöckl H., Christofides N., Woollett N., Pallitto C.C., Garcia-Moreno C., Turan J.M. Mechanisms linking intimate partner violence and prevention of mother-to-child transmission of HIV: A qualitative study in South Africa // *Soc. Sci. Med.* 2016. N 168. P. 130–139.
 36. James M.E., Rubin C.P., Willis S.E. Drug abuse and psychiatric findings in HIV-seropositive pregnant patients // *Gen Hosp Psychiatry*. 1991. N 13 (1). P. 4–8.
 37. Jewkes R.K., Dunkle K., Nduna M., Shai N. Intimate partner violence, relationship power inequity, and incidence of HIV infection in young women in South Africa: a cohort study // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 41–48.
 38. Kapetanovic S., Christensen S., Karim R., Lin F., Mack W.J., Opersalski E., Frederick T., Spencer L., Stek A., Kramer F., Kovacs A. Correlates of perinatal depression in HIV-infected women // *AIDS Patient Care STDS*. 2009. N 23 (2). P. 101–108.
 39. Kendall T., van Dijk M., Wilson K.S., Picasso N., Lara D., Garcia S. A lifetime of violence: results from an exploratory survey of Mexican women with HIV // *J. Assoc. Nurses AIDS Care*. 2012. N 23 (5). P. 377–387.
 40. Marais A., Kuo C.C., Julies R., Stein D.J., Joska J.A., Zlotnick C. “If He’s Abusing You . . . the Baby Is Going to Be Affected”: HIV-Positive Pregnant Women’s Experiences of Intimate Partner Violence // *Violence Against Women*. 2018. Oct 9:1077801218802640.
 41. Martin P.J., Millac P.A. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective // *Seizure*. 1993. Vol. 2, N 4. P. 277–280.
 42. Miller E.S., Yee L.M., Dorman R.M., McGregor D.V., Sutton S.H., Garcia P.M., Wisner K.L. Is maternal disclosure of HIV serostatus associated with a reduced risk of postpartum depression? // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2016. N 5(4):521.e1–5.
 43. Motherhood and mental illness / I.F. Brockington, R.Kumar (Eds.). London: Academic Press; New York: Grune and Stratton, 1982. 265 p.
 44. Nachega J.B., Uthman O.A., Anderson J., Peltzer K., Wampold S., Cotton M.F., Mills E.J., Ho Y.S., Stringer J.S., McIntyre J.A., Mofenson L.M. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis // *AIDS*. 2012. N 16. P. 2039–2052.
 45. National Institutes for Health Care Management (Национальный институт управления здравоохранением). Identifying and Treating Maternal Depression: Strategies and Considerations for Health Plans. 2010; page 1. URL: http://www.nihcm.org/pdf/FINAL_MaternalDepression.pdf.
 46. Nydoo P., Naicker T., Moodley J. Depressive scores in newly diagnosed HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women // *S. Afr. J. Psychiatr.* 2017. N 1(23). P. 1085.
 47. Phillips T., Thebus E., Bekker L.G., McIntyre J., Abrams E.J., Myer L. Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum women from antiretroviral therapy services: a cohort study // *J. Int. AIDS Soc.* 2014. N 8. P. 19242.
 48. Pitkin R.M., Zlatnik F. The Year Book of Obstetrics and Gynecology // Chicago; London: Year Book Medical Publishers, 1980. 471p.
 49. Qin S., Tan Y., Lu B., Cheng Y., Nong Y. Survey and analysis for impact factors of psychological distress in HIV-infected pregnant women who continue pregnancy // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 15. P. 1–8.
 50. Rubin L.H., Cook J.A., Grey D.D., Weber K., Wells C., Golub E.T., Wright R.L., Schwartz R.M., Goparaju L., Cohan D., Wilson M.L., Maki P.M. Perinatal depressive symptoms in HIV-infected versus HIV-uninfected women: a prospective study from preconception to postpartum // *J. Womens Health (Larchmt)*. 2011. Vol. 26. N 9. P. 1287–1295.
 51. Szasz A., Kovacs Z. Pregnancy and psychiatric disorders // *Ideggyogy. Sz.* 2002. Vol. 55, N 1–2. P. 50–53.
 52. Sherr L., Cluver L. World Health Day focus on HIV and depression - a comorbidity with specific challenges // *J. Int. AIDS Soc.* 2017. Vol. 7. N 1. P. 21956.
 53. Sheth S.S., Coleman J., Cannon T., Milio L., Keller J., Anderson J., Argani C. Association between depression and nonadherence to antiretroviral therapy in pregnant women with perinatally acquired HIV // *AIDS Care*. 2015. N 27. P. 350–354.
 54. Sowa N.A., Cholera R., Pence B.W., Gaynes B.N. Perinatal depression in HIV-infected African women: a systematic review // *J. Clin Psychiatry*. 2015. Vol. 76. N 10. P. 1385–1396.
 55. Turan J.M., Nyblade L. HIV-related stigma as a barrier to achievement of global PMTCT and maternal health goals: a review of the evidence // *AIDS Behav.* 2013. N 7. P. 2528–2539.
 56. Vesga-López O., Blanco C., Keyes K., Olfson M., Grant B.F., Hasin D.S. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65. N 7. P. 805–815.
 57. Villar-Loubet O.M., Illa L., Echenique M., Cook R., Messick B., Duthely L.M., Gazabon S., Glemaud M., Bustamante-Avellaneda V., Potter J. Prenatal and mental health care among trauma-exposed, HIV-infected, pregnant women in the United States // *J. Assoc. Nurses AIDS Care*. 2014. Vol. 25, N 1. P. 50–61.
 58. Wong M., Myer L., Zerbe A., Phillips T., Petro G., Mellins C.A., Remien R.H., Shiao S., Brittain K., Abrams E.J. Depression, alcohol use, and stigma in younger versus older HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa // *Arch. Womens Ment. Health*. 2017. Vol. 20, N 1. P. 149–159.
 59. Yator O., Mathai M., Vander Stoep A., Rao D., Kumar M. Risk factors for postpartum depression in women living with HIV attending prevention of mother-to-child transmission clinic at Kenyatta National Hospital, Nairobi // *AIDS Care*. 2016. Vol. 28, N 7. P. 884–889.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.В. Бачило

На основе имеющихся литературных данных в статье рассматриваются проблемы психического здоровья, с которыми сталкиваются беременные с ВИЧ-инфекцией. В России растет число лиц с ВИЧ-инфекцией, в том числе женщин. При этом, несмотря на высокую актуальность проблемы, в России практически отсутствуют исследо-

вания, посвященные этой теме. В обзоре приведены и проанализированы зарубежные и немногочисленные отечественные данные в отношении психических расстройств у ВИЧ-инфицированных беременных.

Ключевые слова: психические расстройства, беременность, ВИЧ, инфекция.

MENTAL DISORDERS IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

E.V. Bachilo

This article is based on literature about mental health problems in pregnant women with HIV. Nowadays the HIV rate increases in Russian population, including females. However there is an obvious lack of HIV-associated research in this country despite apparent importance of

the subject. The author analyses international and also sparse domestic information about mental disorders in HIV-infected pregnant women.

Key words: mental disorders, pregnancy, HIV, infection.

Бачило Егор Вячеславович – кандидат медицинских наук, врач-психиатр Центра психического здоровья и неврологии «Сфера»; e-mail: egor.bachilo@mail.ru

МЕТОДИКА ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ИССЛЕДОВАНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ РЕЧИ У ДЕТЕЙ

Д.А. Емелина¹, И.В. Макаров,^{1 2} Р.Ф. Гасанов¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева*

² *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова*

В последние годы отмечено увеличение количества пациентов с нарушениями речевого развития, соответственно, и с когнитивным дефицитом [7]. Выявление этиологии и патогенетических механизмов речевых нарушений является важной задачей и необходимо для определения дальнейшей тактики лечения пациента. Нередко в основе нарушений речи у детей лежит так называемое центральное слуховое расстройство (ЦСР) – нарушение, которое обусловлено патологией различных структур слухового анализатора, локализованных в головном мозге, начиная от улитковых ядер [2]. Разнообразие клинических проявлений при данном расстройстве обусловлено анатомо-функциональными характеристиками центральных отделов слухового анализатора. Клиническая картина ЦСР у детей соответствует широко используемому в европейских странах термину «импрессивное расстройство речи», а также описанному ранее советскими психиатрами синдрому сенсорной алалии, входящему в группу специфических расстройств речи (СРР) [7].

В последние десятилетия значительно возросло количество исследований, посвященных изучению нейроанатомических и функциональных основ речи, чему в немалой степени поспособствовало появление новых методов нейровизуализации, таких как функциональная магнитно-резонансная томография или диффузионно-взвешенная томография. Однако, несмотря на все свои преимущества, данные методики могут ограниченно применяться у детей, страдающих нарушениями психического и речевого развития. При этом сохраняется актуальность таких нейрофизиологических методик как электроэнцефалография и вызванные потенциалы головного мозга, которые позволяют оценить функциональную активность коры головного мозга, в том числе временные характеристики этой активности в ответ на предъявление стимула.

С 80-х годов прошлого века проводятся многочисленные исследования речевой функции с помощью метода вызванных потенциалов (ВП) [33]. Данный метод основан на записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которая измеряет спонтанную ритмическую активность мозга. Вызванные потенциалы определяются как изменения биоэлектрической активности мозга, порождаемые определенными внешними воздействиями (стимулами). Суть исследований с использованием метода ВП заключается в предъявлении экспериментальных стимулов, одновременной фиксации сигнала ЭЭГ и последующей специальной его обработки для выделения ВП, сопровождающих реакцию мозга испытуемого на предъявленные стимулы [3]. Основное преимущество метода ВП – его высокое временное разрешение (частота дискретизации электрического сигнала составляет не менее 250 Гц). Вместе со специальным программным обеспечением это создает возможность анализа изменений паттернов ЭЭГ, отражающих восприятие отдельных звуков и морфем [11].

По времени возникновения акустические ВП подразделяются на коротколатентные, среднелатентные и длиннелатентные. Считается, что коротколатентные акустические ВП отражают обработку акустического сигнала на уровне ствола мозга, поэтому они имеют второе название – акустические стволые вызванные потенциалы (АСВП). Среднелатентные акустические ВП (САВП) используются для диагностики нарушений слухоречевой функции значительно реже. Точное происхождение САВП неизвестно, хотя вначале предполагалась генерация ответа за счет первичной слуховой коры, однако имеются указания на большую «засоренность» ответов потенциалами немозговой природы – аудиогенным миорефлексом [3]. Оценка обработки акустического сигнала корой головного мозга осуществляется с

помощью анализа длиннотентных акустических ВП (ДАВП).

Длиннотентные акустические вызванные потенциалы (ДАВП). Для оценки самой начальной стадии анализа акустической информации обычно исследуются четыре компонента ДАВП: P100, N100, P200 и N200. Эти компоненты неспецифичны для языкового анализа и локализуются в области первичной слуховой коры [19, 44]. Комплекс P100, N100, P200 (или волна V) отражает процессы восприятия.

Следующая за ней, более поздняя волна N200, P300, N300 представляет собой комплекс, ответственный за опознавание, дифференцировку, запоминание и принятие решения [8]. Начальная фаза N200, связываемая с опознанием стимула, отражает процесс возбуждения в височной доле с одновременным подключением ассоциативных теменных долей, пик P300 связан с участием лобных долей. Таким образом, пик N200 определяет правильность опознания (соотнесение с шаблоном в памяти), P300 – принятие решения, и амплитуда N200/P300 – отражает объем задействованной оперативной памяти [6].

Стоит также выделить негативность несоответствия (рассогласования) (англ. mismatch negativity, MMN) – негативный потенциал, который достигает максимума через 160–220 мс и накладывается на компонент N200 [35]. Этот ВП характеризует восприятие стимулов, предъявляемых на слух, которые появляются с малой вероятностью в последовательности идентичных стимулов [10].

Отдельно следует перечислить ДАВП, которые отражают процесс анализа синтаксической и семантической составляющих речи. Ранняя левая фронтальная негативность (early left anterior negativity – ELAN), регистрируемая между 120 и 200 мс, отражает первичную фазу синтаксического анализа. Центропарietальная негативность между 300 и 500 мс – компонент N400 – отражает семантический анализ. Левая фронтальная негативность (LAN) наблюдается между 300 и 500 мс, характеризует восприятие предложений с морфосинтаксическими аномалиями, в результате которых возникают трудности с приписыванием тематических ролей. Поздняя центропарietальная позитивность (P600) отражает позднюю фазу синтаксического анализа.

Модель языкового анализа. На основе многочисленных нейрофизиологических исследований, посвященных изучению процесса языкового анализа [11, 21, 24] была предложена трехэтапная модель обработки головным мозгом языковой информации. На первом этапе (во временном окне 100–300 мс) автоматически определяется к какой части речи относится данное слово и может ли оно быть интегрировано в синтаксическую структуру предложения. Данный процесс отражает компонент N200. Если ключевое слово находится в начале предложения и несет синтаксическую аномалию наблюдается ELAN-эффект [21, 24, 27]. Затем следует второй этап языкового ана-

лиза. В случае если слово располагается в середине или конце предложения, и информация о его синтаксической принадлежности становится доступной позже, – анализ может протекать во втором временном окне (300–500 мс), что находит свое отражение в компоненте LAN (left anterior negativity) [21, 26, 47]. Параллельно с этими процессами происходит обработка лексико-семантической информации и встраивание значения слова в предшествующий контекст (потенциал N400) [21]. На третьем этапе (от 500 мс) происходит интеграция всех типов информации. При наличии синтаксических, а иногда и семантических аномалий возникает эффект P600, который вероятнее всего характеризует этап реанализа поступившей информации [21, 24, 26, 47].

Акустические стволые вызванные потенциалы (АСВП). Необходимо отметить, что регистрация АСВП имеет широкое применение как в нашей стране, так и за рубежом для исследования слуха у детей. Однако исследований с применением АСВП у детей с нарушениями психического и речевого развития гораздо меньше.

В зарубежной литературе выделяют два стволых ответа – акустические стволые вызванные потенциалы (АСВП) (auditory brainstem response, ABR) и потенциалы, воспроизводящие частоту (ПВЧ) (frequency-following response, FFR). АСВП – это ответ на короткие стимулы или стимулы с быстрым началом, отражает состояние слуховых стволых ядер разного уровня и состояние слухового нерва. ПВЧ – это ответ, синхронизированный с частотой тонального сигнала. Оба ответа регистрируются с поверхности кожи головы при предъявлении стимулов, во время теста исследуемые смотрят немое кино. Зарубежные исследования, изучающие АСВП, описывают увеличение латентности ответа у детей с CPP по сравнению с группой контроля [13, 36, 56]. М.Васу и соавт. [13] также изучали FFR-ответ. Полученные результаты показали, что в группе детей с CPP FFR-ответ наблюдался только при низкочастотных характеристиках. Эти данные позволяют сделать вывод о наличии сложностей с обработкой быстрых изменений частотных характеристик на уровне ствола мозга.

В отечественной литературе также можно встретить работы с применением метода АСВП для изучения особенностей обработки акустической информации у детей с нарушениями речи и общего развития. Так, в работе О.И.Ефимова и соавт. [4] были проанализированы АСВП на короткий тональный стимул у детей с расстройствами речи, аутизмом и трудностями в обучении. Результаты позволили обнаружить увеличение латентности VI пика у 81% детей с расстройствами аутистического спектра, у 69–72% детей с алалией и задержкой речевого развития и у 65% школьников с трудностями в обучении, что позволяет говорить о замедлении проведения и обработки акустической информации в структурах

слуховых трактов ствола мозга у данных категорий детей. Кроме того, анализ коротколатентных ВП может дать дополнительную информацию о функциональном состоянии центральной нервной системы детей при наличии перинатального поражения головного мозга. В исследовании П.Л.Соколова и соавт. [9] проводились МРТ головного мозга и АСВП детям с перинатальными поражениями головного мозга различной природы в периоде новорожденности. Во всех случаях изменения структуры мозговой ткани на МРТ сопровождались изменением характеристик нейрофизиологического сигнала. В большинстве случаев изменению подвергались амплитудные и конфигурационные параметры стволового ответа, что проявлялось в увеличении латентности и расщеплении отдельных компонентов ВП. По мнению авторов, использование такого параметра ответа, как расщепление компонента потенциала, позволяет учитывать десинхронизацию разряда нейронов ядра, а угнетение ответа говорит о снижении уровня их функциональной активности. В исследовании И.А.Колкер [5] анализировались как АСВП, так и длиннотатентные ВП у детей с нарушениями развития на фоне различных форм поражения ЦНС. Результаты исследования позволили выявить высокую специфичность АСВП в отношении диагностики поражения периферического звена слухового анализатора, слухового нерва, стволовых структур, независимо от возраста и степени контактности пациента. Изменения ВП характеризовались отсутствием всех или некоторых компонентов, увеличением их латентностей, снижением амплитуды, межауральной разницей латентностей и/или амплитуд, удвоением пиков, искажением их формы.

Исследование ДАВП. Исследования ДАВП у детей с СРР в ответ на тональные стимулы обнаруживают неоднозначные результаты. Некоторые исследования описывают измененные ВП у пациентов, такие как снижение амплитуды N100 или увеличение латентности P200 [25, 34, 40, 52, 53, 55]. Однако другие исследования не выявили значимых изменений ВП в ответ на тональные стимулы [36, 43]. Причина этих расхождений не ясна, хотя можно предположить несколько факторов, внесших вклад в эти противоречивые результаты. Например, разная степень выраженности СРР – изменения в ВП на тональные стимулы были обнаружены у пациентов с грубыми речевыми нарушениями [40, 52, 53]. Еще одной причиной может быть то, что нейрофизиологический ответ головного мозга на предъявляемый стимул меняется по мере созревания ЦНС и может зависеть от возраста участников эксперимента [1, 38]. Кроме того, различия в результатах также могут быть связаны с погрешностью измерения. Так, как было отмечено в исследованиях G.McArthur и D.V.M.Bishop [37], если N100 и P200 отсутствуют, то возникает почти линейная негативность от P100 до N200. Такое проявление активности может привести

к ошибочной трактовке P100 или N200 как N100 или P200 соответственно. Чтобы избежать ошибок, исследователи оценивали ВП во временном диапазоне от 128 до 256 мс (что соответствует области возникновения N100–P200–N200). В исследовании проводилось сравнение ВП в группе детей с СРР и в группе нормально развивающихся сверстников. Результаты показали, что в группе детей с СРР в сравнении с группой контроля имели место значительные изменения латентности и амплитуды данных компонентов ВП.

В 2005 году исследователи провели еще один эксперимент, в ходе которого изучались ВП в ответ на предъявление гласных звуков, сложных негармоничных тонов и чистых тонов у взрослых людей с СРР и без. Исследуемые с СРР продемонстрировали изменения в N100–P200 при предъявлении всех трех типов стимулов. В 2007 году, D.V.M.Bishop, M.Hardiman, R.Uwer, W.von Suchodoletz [15] было проведено схожее исследование в группе детей с СРР. В результате было выявлено, что у части детей с СРР имело место уплощение кривой в области N100–P200. G.McArthur и соавт. [39] продолжили серию исследований и провели эксперимент с расширенным списком стимулов (тоны, быстрые тоны, гласные звуки, слоги), включив помимо группы детей с СРР также группу сверстников с дислексией. Обе группы детей (с СРР и дислексией) продемонстрировали нетипичные компоненты N100 и P200 в сравнении с группой контроля. Также дети в обеих группах показали сниженную способность к чтению псевдослов.

Исследование, проведенное D.V.M.Bishop и G.McArthur в 2004 году [37], было направлено на проверку гипотезы о том, что пациенты с СРР имеют незрелый корковый ответ на слуховой стимул. Исследователи разделили детей с СРР на младшую группу (10–13 лет) и старшую группу (14–19 лет) и набрали две группы контроля в соответствии с возрастом. Проводилось сравнение ВП в ответ на одиночные тоны (25 мс 600 Гц) и парные тоны (25 мс 600 Гц за которым следует 55 мс 1000 Гц). Межстимульный интервал в парных тонах систематически менялся. Исследование показало, что при небольшом межстимульном интервале (20–50 мс) ВП в группе нормально развивающихся детей младшего возраста не имеют различий для одиночных и парных тонов, тогда как различие в ВП возникало при межстимульном интервале 150 мс. В противоположность, в группе детей старшего возраста имел место отчетливый ответ на второй тон в паре при межстимульном интервале 50 мс. В подтверждение гипотезы было обнаружено, что ВП участников с СРР из старшей группы схожи с таковыми в группе контроля младшего возраста.

Исследование, проведенное И.А.Колкер [5], изучало длиннотатентные ВП у детей с нарушениями развития на фоне различных форм поражения ЦНС. Полученные данные позволили автору сделать

вывод, что среди детей с перинатальной патологией нередко имеет место избирательное восприятие различных звуковых частот, что проявляется в полном отсутствии или нерегулярности корковых ВП на определенные частоты.

Негативность несоответствия (MMN). Исследования, посвященные компоненту MMN у пациентов с нарушениями речи, занимают существенную позицию в иностранной литературе. Одно из первых исследований MMN было проведено P.Korpilahti, H.Lang [29]. Исследователи обнаружили, что у детей с СРР имеет место редуцированный компонент MMN в сравнении со здоровыми сверстниками при анализе стандартных и девиантных стимулов, различающихся частотой (500 и 533 Гц), когда стимулы различались по длительности. Компонент MMN был аналогичен таковому в группе контроля, только когда разница в длительности была значительной (50 и 500 мс). Аналогичные результаты были получены I.Holopainen и соавт. [28].

В работе N.Kraus и соавт. [30] впервые была использована эта парадигма для группы детей с трудностями в обучении. Результаты выявили редуцированный компонент MMN при предъявлении синтетических слогов [da] и [ga]. Так как результат не зависел от внимания или активного участия, это послужило доказательством того, что как минимум некоторые из нарушений восприятия, обнаруженные у схожих детей в ранних исследованиях, не являлись следствием нарушения сотрудничества ребенка или сложности задания. В последующем исследовании была увеличена длительность формантных переходов (от 40 до 80 мс), в результате чего было выявлено увеличение амплитуды MMN у детей с трудностями в обучении и большее сходство в нейрофизиологических ответах этих детей и детей из группы контроля [16].

В другом исследовании, R.Uwer и соавт. [54] использовали в качестве стимулов тоны и слоги (да-га, да-ба и т.д.). Анализ компонента MMN показал, что при использовании тона в качестве стимула, значимых различий между группой детей с СРР и группой контроля найдено не было, в независимости различались ли тоны частотой или длительностью. Однако при использовании слогов в качестве стимулов, дети с СРР демонстрировали сниженную амплитуду MMN по сравнению с группой контроля.

V.Shafer и соавт. [48] проводили изучение влияния активного и пассивного тестирования компонента MMN. Часть обследуемых просто смотрели немое кино в момент предъявления стимулов, другую группу исследователи попросили слушать последовательность стимулов и нажимать на кнопку при появлении девиантного стимула. В группе контроля компонент MMN возникал при активном и пассивном выполнении задания. Также дети из группы контроля демонстрировали наличие, так называемой, поздней негативности во временном диапазоне от

300 до 500 мс после начала стимула. Дети с СРР также демонстрировали наличие поздней негативности как в активном, так и в пассивном тесте, но в данной группе отсутствовал компонент MMN.

В последующем, H.Datta и соавт. [18] снова исследовали эффект MMN в тестах активного и пассивного прослушивания. В этом эксперименте они использовали гласные длительностью 250 мс. Компонент MMN обнаруживался в обеих группах в ходе активного и пассивного прослушивания.

Н.А.Савельева и соавт. [8] проводили анализ когнитивных вызванных потенциалов у детей с расстройством экспрессивной речи и у нормально развивающихся детей. Изучались такие компоненты ВП как MMN и P300. Исследование показало, что характерным для детей с расстройством экспрессивной речи является значительное удлинение латентности P300, что свидетельствует о нарушениях в процессах дифференцировки, запоминания и принятия решения. У четырех детей с речевыми нарушениями полностью отсутствовал ответ в обоих полушариях, что может свидетельствовать о нарушениях процессов восприятия, опознавания и дальнейшей дифференцировки стимулов. Вклад гиппокампа в формирование P300 и его влияние на мнестические процессы позволяет сделать вывод о снижении объема оперативной памяти у детей с расстройством экспрессивной речи.

Метаанализ, проведенный T.Kujala, M.Leminen [31] позволил авторам сделать вывод, что компонент MMN у детей с СРР отличается по латентности и амплитуде от такового у нормально развивающихся сверстников, отражая сложности как с различением гласных и согласных звуков, так и частот и длительности тонов. Кроме того, результаты позволяют говорить, что дети с СРР хуже, чем нормальные сверстники различают зашумленные звуки, а также имеют сложности с формированием сенсорной памяти, в случае если стимулы подаются через длительный промежуток времени.

Родители детей с СРР также были объектом исследований [42]. В ходе предъявления тоновых и речевых стимулов родители детей с СРР продемонстрировали отсутствие отличий в компоненте N100 в сравнении с родителями обычных детей. Однако родители детей с СРР обнаружили большую латентность компонента P300, вовлеченного в более высокоорганизованную когнитивную деятельность. Исследователи отметили, что такой же паттерн (нормальный N100, но отсроченный P300) наблюдается у детей с СРР по сравнению с нормально развивающимися сверстниками.

Семантический анализ. Наиболее часто исследуемой компонентой ВП для оценки протекания семантического анализа у детей с СРР является N400. Потенциал N400 представляет собой негативность на промежутке приблизительно 300–500 мс и характеризует каждый стимул некой последовательности

стимулов – то есть каждое слово в предложении. Но если слово семантически связано с предшествующим контекстом предложения, этот компонент будет ниже по амплитуде, чем в том случае, если ключевое слово с контекстом не связано. Иными словами, сам контекст влияет на амплитуду N 400: она уменьшается пропорционально тому, насколько контекст облегчает понимание стимула [32]. Увеличение же амплитуды этого компонента отражает сложности интеграции стимула в контекст. Самым распространенным тестом является анализ восприятия ключевого слова в предложении, ведущего к семантическим аномалиям. Еще одним часто используемым тестом является предъявление картинок с подписями, которые могут соответствовать или не соответствовать содержанию картинки. Один из первых экспериментов, направленных на изучение изменения компонента N400 у детей с СРР был проведен Н.Neville и соавт. [40]. В ходе исследования было обнаружено, что и дети с СРР и здоровые дети из группы контроля демонстрировали увеличение амплитуды N400 при восприятии слов, ведущих к семантическим аномалиям, более того, амплитуда этого компонента была выше у детей с СРР.

В ходе другого исследования, проведенного В.Sabisch и соавт. [45], были получены противоположные результаты: эффект N400 наблюдался только в группе контроля, у детей с СРР он не был обнаружен. Еще одно исследование [20] выявило отсутствие каких-либо отличий в компоненте N400 у детей с СРР и в группе контроля. С.Weber-Fox и соавт. [55] также не обнаружили каких-либо различий в этой компоненте ВП между группой подростков с СРР и группой контроля. Изменения N400 при восприятии слов, соответствующих или несоответствующих предъявляемым картинкам, были исследованы А.Cummings, R.Ceroniené [17] – амплитуда N400 у детей с СРР не отличалась от таковой в группе контроля. Однако латентность потенциала N400 была значительно больше в группе детей с СРР. В исследовании, проведенном L.Archibald, M.Joanisse [12] также не было обнаружено отличий в амплитуде N400 в ходе выполнения испытуемыми заданий на лексическое несоответствие. Некоторые исследователи занимались изучением родителей детей с СРР [41]. Исследование восприятия ключевых слов, ведущих к семантическим аномалиям, показало, что амплитуда N400 была значительно меньше у отцов детей с СРР чем в группе контроля, тогда как амплитуда этого компонента ВП у матерей не отличалась от таковой в группе контроля. Также в этом исследовании было обнаружено, что большая часть отцов детей с СРР имело историю аномального языкового развития.

Анализ грамматической структуры. Исследования, изучающие процесс грамматического анализа у детей с СРР, рассматривали изменение компонент ELAN и P600 при восприятии предложений с син-

таксическими аномалиями. Н.Neville и соавт. [40] обнаружили, что в группе детей с СРР фронтальная негативность имела большую амплитуду в правых отведениях, тогда как в контрольной группе амплитуда этого компонента была больше в левых отведениях. В исследованиях V.Shafer и соавт. [49] также была показана правосторонняя полушарная асимметрия у детей с СРР. E.Fonteneau, H.van der Lely [20] в своем исследовании обнаружили, что испытуемые с СРР в возрасте от 10 до 21 года при восприятии предложений с синтаксическими аномалиями демонстрировали наличие эффекта P600, но отсутствие компонента ELAN, тогда как в контрольной группе имели место оба компонента. С учетом полученных результатов было выдвинуто предположение, что у лиц с СРР наибольшие трудности вызывает процесс первичного синтаксического анализа (проявляющийся компонентом ELAN), имеющий значительную степень автоматизации у обычных людей. В этом исследовании также было обнаружено возникновение у пациентов с СРР компонента N400 при восприятии предложений с синтаксическими аномалиями. Исследователи предположили, что у лиц с СРР имеет место процесс включения нейрональных сетей, участвующих в семантическом анализе в качестве компенсации нарушений в процессе первичного синтаксического анализа. В исследовании В.Sabisch и соавт. [46] изучалось влияние просодики на процесс грамматического анализа у детей с СРР. В ходе эксперимента испытуемым предъявлялись предложения с просодическими аномалиями, связанными с синтаксическими нарушениями. В обеих группах (дети с СРР и нормально развивающиеся сверстники) было обнаружено увеличение амплитуды P600. Однако в отличие от группы контроля, у детей с СРР не было обнаружено правой фронтальной негативности, которая обычно отражает анализ просодической стороны речи. С.Weber-Fox и соавт. [55] для оценки грамматического анализа речи использовали предложения, содержащие нарушения согласования между существительным и глаголом. Испытуемые должны были прослушать предложение и решить, является ли оно грамматически правильным. В ходе эксперимента было выявлено, что подростки с СРР имели менее выраженный эффект P600 по сравнению с группой контроля.

Исследование функции активного слухового внимания. Характеристики внимания детей с СРР также были объектом исследования с помощью метода ВП. С.Stevens и соавт. [51] изучали одну из форм внимания – активное слуховое внимание. В эксперименте детей просили слушать одного из рассказчиков (один звучал из динамика справа, другой из динамика слева). Периодически то на один, то на другой рассказ накладываются дополнительные стимулы (слог «ба» или жужжание). В группе обычно развивающихся детей в ответ на дополнительные стимулы наблюдалась длительная позитив-

ность с началом около 100 мс, которая была больше по амплитуде если зашумлялся тот рассказ, который ребенок активно слушал. Однако в группе детей с СРР амплитуда была одинаковой вне зависимости от того какой рассказ зашумлялся. Этот эксперимент позволил сделать вывод, что разница между группами была обусловлена не сложностями с подавлением ненужной информации, а с недостаточным усилением сигнала, которое должно наблюдаться при активном восприятии информации.

Аналогичное задание было использовано в исследовании С.Stevens и соавт. [50]. В этом исследовании дети с СРР и группа контроля участвовали в 30 дневной коррекционной программе в течение 6 недель. Тест на активное слуховое внимание проводился всем детям до и после коррекционной программы. Кроме того, была набрана вторая группа контроля, не участвующая в коррекционной программе. В первичном исследовании, дети с СРР обнаруживали одинаковую амплитуду позитивности вне зависимости от того какой рассказ зашумлялся, тогда как обе группы нормально развивающихся детей демонстрировали большую амплитуду позитивности около 100 мс, если зашумлялся тот рассказ, который ребенок активно слушал. Через шесть недель коррекционной работы ВП детей с СРР были аналогичны таковым у здоровых сверстников.

Использование метода ВП с целью раннего выявления патологии речевого развития. В последние годы проводятся исследования в целях уточнения возможности применения метода ВП для раннего выявления детей из группы риска по развитию СРР. M.Friedrich и соавт. [23] исследовали 2 месячных младенцев с отягощенной и неотягощенной наследственностью по СРР. В исследовании применялась обычная парадигма «oddball» для оценки компонента MMN – стандартные стимулы в виде слога [ба] продолжительностью 341 мс и девиантный стимул в виде укороченного (202 мс) слога [ба]. Одной из важных находок было то, что дети из обеих групп демонстрировали эффект MMN в ответ на девиантный стимул, особенно если девиантной была длинная версия [ба], но латентность этого компонента была больше у детей с семейной историей СРР. Из полученных данных авторы сделали вывод, что для детей с отягощенным анамнезом по СРР были необходимы большие усилия для выявления девиантного стимула, чем для группы контроля. A.Benasich и соавт. [14] исследовали компонент MMN у шестимесячных детей с отягощенной и неотягощенной наследственностью по СРР, а потом проводили катамнестическое исследование этих детей в возрасте двух лет. Стимулы представляли собой

сложные тоны частотой 100 и 300 Гц, предъявляемые в парах. Стандартная пара содержала оба стимула по 100 Гц, девиантная – стимулы частотой 100 и 300 Гц. Дети с семейной историей СРР демонстрировали большую латентность негативной волны на 250 мс и редуцированную амплитуду позитивной волны в промежутке от 160 до 400 мс после начала второго стимула в девиантной паре по сравнению с детьми, не имеющими отягощенной наследственности по СРР. При катамнестическом исследовании были обнаружены корреляции между латентностью возникающего ответа и показателями теста на развитие экспрессивной речи – у детей с семейной историей СРР баллы по тесту были ниже, чем у контрольной группы. Однако, суммарное количество баллов по тесту у детей с отягощенным анамнезом находилось в рамках нормы. M.Friedrich, A.D.Friederici [22] в 2006 году изучали вызванные потенциалы у 19-месячных детей при прослушивании слов соответствующих или несоответствующих предъявляемым картинкам. В возрасте 30 месяцев этим детям проводилось тестирование на уровень речевого развития. С учетом тестовых оценок дети были поделены на две группы – группу риска по СРР и группу нормально развивающихся детей. Затем исследователи провели ретроспективный анализ ВП в обеих группах. Результаты показали, что в группе нормально развивающихся детей наблюдался компонент, напоминающий N400 при восприятии несоответствующих картинкам слов, тогда как у детей из группы риска по СРР такого ответа обнаружено не было.

Заключение

Таким образом, для детей с СРР характерны атипичный электрофизиологический ответ на аудиторные стимулы, при этом интересным кажется дальнейший анализ корреляций между уровнем нарушения речевого процессинга и особенностями клинических проявлений СРР. Однако необходимо отметить, что применительно к СРР отсутствует общепринятый протокол исследования акустических ВП, а также нет рекомендаций по параметрам стимуляции, записи и расположению электродов [2]. В то же время актуальной остается задача раннего выявления нарушений рецептивной речи у детей в целях своевременной коррекции расстройства. Дальнейшие исследования с применением метода вызванных потенциалов могли бы помочь в решении данной проблемы. Более того, применение методики акустических ВП позволяет более точно определять уровень поражения при ЦСР, что способствует лучшему пониманию патогенеза расстройства и дифференцированному подходу при дефектологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Т.А., Алядинова Э.И., Павленко В.Б. Лонгитюдное исследование возрастной динамики характеристик вызванных потенциалов у школьников 10–12 лет // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. 2012. Т. 25. № 3. С. 3–10.
2. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Жилинская Е.В., Салахбеков М.А. Центральные слуховые расстройства (обзор литературы) // Рос. оториноларингология. 2014. № 5. С. 87–98.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: ТРТУ, 1997. 252 с.
4. Ефимов О.И., Ефимова В.Л., Рожков В.П. Нарушение скорости проведения слуховой информации в структурах ствола мозга у детей с расстройствами развития речи и трудностями в обучении // Сенсорные системы. 2014. Т. 28. № 3. С. 36–44.
5. Колкер И.А. Применение метода зрительных и слуховых вызванных потенциалов мозга в детской неврологии // Международный медицинский журнал. 2003. № 2. С. 48–52.
6. Лазарев И.Е., Брызгалов Д.В., Осокина Е.С., Вязовцева А.А., Антоненко А.С., Архипова Е.А., Чернышев Б.В. Слуховые вызванные потенциалы при сбое внимания // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. 2014. Т. 64. № 3. С. 292–303.
7. Макаров И.В., Емелина Д.А. Нарушения речевого развития у детей // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 4. С. 101–105.
8. Савельева Н.А., Анисимов Г.В., Калашникова Т.П. Показатели когнитивных вызванных потенциалов у детей с речевым дизонтогенезом // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–2. С. 346–349.
9. Соколов П.Л., Климчук О.В., Лапшина Н.В., Томилина Н.С. Нейровизуализационная и нейрофизиологическая оценка состояния головного мозга у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы в периоде новорожденности // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3. № 1. С. 89–92.
10. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И. Негативность рассогласования при предъявлении амплитудно-модулированных звуковых сигналов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. 2018. Т. 68. № 2. С. 190–203.
11. Юрченко А.Н. Восприятие референциально неоднозначных выражений русского языка: данные связанных с событиями потенциалов мозга: Автореф. дисс. ... канд. филол. наук: 10.02.19. Москва, 2017. 24 с.
12. Archibald L., Joanisse M. Atypical neural responses to phonological details in children with developmental language impairments // Develop. Cogn. Neurosci. 2012. Vol. 2. P. 139–151.
13. Basu M., Krishnan A., Weber-Fox C. Brainstem correlates of temporal auditory processing in children with specific language impairment // Develop. Sci. 2010. Vol. 13. P. 7–91.
14. Benasich A., Choudhury N., Friedman J., Realpe-Bonilla T., Chojnowska C., Gou Z. The infant as a prelinguistic model for language learning impairments: Predicting from event-related potentials to behavior // Neuropsychologia. 2006. Vol. 44. P. 396–411.
15. Bishop D.V.M., Hardiman M., Uwer R., Von Suchodoletz W. Atypical longlatency auditory event-related potentials as a subset of children with specific language impairment // Develop. Sci. 2007. Vol. 10. P. 576–587.
16. Bradlow A., Kraus N., Nicol T., McGee T., Cunningham J., Zecker S. et al. Effects of lengthened formant transition duration on discrimination and neural representation of synthetic CV syllables by normal and learning-disabled children // J. Acoustical Society of America. 1999. Vol. 106. P. 2086–2096.
17. Cummings A., Čeponienė R. Verbal and nonverbal semantic processing in children with developmental language impairment // Neuropsychologia. 2010. Vol. 48. P. 77–85.
18. Datta H., Shafer V., Morr M., Kurtzberg D., Schwartz R. Electrophysiological indices of discrimination of long-duration phonetically similar vowels in children with typical and atypical language development // J. Speech, Language, Hearing Res. 2010. Vol. 53. P. 757–777.
19. Diesch E., Eulitz C., Hampson S., Ross B. The neurotopography of vowels as mirrored by evoked magnetic field measurements // Brain Lang. 1996. Vol. 53. P. 143–168.
20. Fonteneau E., van der Lely H. Electrical brain responses in language-impaired children reveal grammar-specific deficits // PLoS ONE. 2010. Vol. 3. P. 1832.
21. Friederici A.D. The Brain Basis of Language Processing: From Structure to Function // Physiol. Rev. 2011. Vol. 91. P. 1357–1392.
22. Friedrich M., Friederici A. Early N400 development and later language acquisition // Psychophysiology. 2006. Vol. 43. P. 1–12.
23. Friedrich M., Weber C., Friederici A. Electrophysiological evidence for delayed mismatch response in infants at-risk for specific language impairment // Psychophysiology. 2004. Vol. 41. P. 772–782.
24. Frisch S., Hahne A., Friederici A.D. Word category and verb-argument structure information in the dynamics of parsing // Cognition. 2004. Vol. 91. P. 191–219.
25. Gilley P., Sharma A., Dorman M., Martin K. Abnormalities in central auditory maturation in children with language-based learning problems // Clin. Neurophysiol. 2005. Vol. 117. P. 1949–1956.
26. Gunter T.C., Friederici A.D., Schriefers H.J. Syntactic gender and semantic expectancy: ERPs reveal early autonomy and late interaction // J. Cogn. Neurosci. 2000. Vol. 12. P. 556–568.
27. Hahne A., Friederici A.D. Differential task effects on semantic and syntactic processes as revealed by ERPs // Cogn. Brain Res. 2002. Vol. 13 (3). P. 339–356.
28. Holopainen I., Korpilahti P., Juottonen K., Lang H., Sillanpää M. Attenuated auditory event-related potentials (mismatch negativity) in children with developmental dysphasia // Neuropediatrics. 1997. Vol. 28. P. 253–256.
29. Korpilahti P., Lang H. Auditory ERP components and mismatch negativity in dysphasic children // Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1994. Vol. 91. P. 256–264.
30. Kraus N., McGee T.J., Carrell T.D., Zecker S.G., Nicol T.G., Koch D.B. Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems // Science. 1996. Vol. 273. P. 971–973.
31. Kujala T., Leminen M. Low-level neural auditory discrimination dysfunctions in specific language impairment – a review on mismatch negativity findings // Develop. Cogn. Neurosci. 2017. Vol. 28. P. 65–75.
32. Kutas M., van Petten C., Kluender R. Psycholinguistics Electrified II (1994–2005) / M.A. M.T. Gernsbacher (Ed.) // Handbook of Psycholinguistics. Second Ed. Elsevier. 2006. 1184 p.
33. Leonard L.B. Children with specific language impairment. Second Ed. Cambridge, MA: MIT Press, 2014. 480 p.
34. Lincoln A., Courchesne E., Harms L., Allen M. Sensory modulation of auditory stimuli in children with autism and receptive developmental language disorder: event-related brain potential evidence // J. Autism Develop. Dis. 1995. Vol. 25. P. 521–539.
35. Luck S.J. An introduction to the event-related potential technique. N.Y.: A Bradford Book, 2014. 416 p.
36. Marler J., Champlin C., Gillam R. Auditory memory for backward masking signals in children with language impairment // Psychophysiology. 2002. Vol. 39. P. 767–780.
37. McArthur G., Bishop D.V.M. Which people with specific language impairment have auditory processing deficits? // Cogn. Neuropsychol. 2004. Vol. 21. P. 79–94.
38. McArthur G., Bishop D.V.M. Speech and non-speech processing in people with specific language impairment: A behavioral and electrophysiological study // Brain Language. 2005. Vol. 94. P. 260–273.
39. McArthur G., Atkinson C., Ellis D. Atypical brain responses to sounds in children with specific language and reading impairments // Develop. Sci. 2009. Vol. 12. P. 768–783.
40. Neville H., Coffey S., Holcomb P., Tallal P. The neurobiology of sensory and language processing in language-impaired children // J. Cogn. Neurosci. 1993. Vol. 5. P. 235–253.
41. Ors M., Lindgren M., Berglund K., Hägglund K., Rosén I., Blennow G. The N400 component in parents of children with specific language impairment // Brain Language. 2001. Vol. 77. P. 60–71.
42. Ors M., Lindgren N., Blennow G., Rosén I. Auditory event-related potentials in parents of children with specific language impairment // Eur. J. Paediatric Neurol. 2002. Vol. 6. P. 249–260.
43. Ors M., Lindgren N., Blennow G., Nettelbladt U., Sahlén B., Rosen I. Auditory event-related potentials in children with specific language impairment // Eur. J. Paediatric Neurol. 2002. Vol. 6. P. 47–62.
44. Poeppel D., Phillips C., Yellin E., Rowley H.A., Roberts T.P., Marantz A. Processing of vowels in supratemporal auditory cortex // Neurosci Lett. 1997. Vol. 221. P. 145–148.
45. Sabisch B., Hahne A., Glass E., Von Suchodoletz W., Friederici A. Lexical-semantic processes in children with specific language impairment // Neuroreport. 2006. Vol. 17. P. 1511–1514.
46. Sabisch B., Hahne A., Glass E., Von Suchodoletz W., Friederici A. Children with specific language impairment: The role of prosodic processing in explaining difficulties in processing syntactic information // Brain Res. 2009. Vol. 1261. P. 37–44.
47. Sabourin L., Stowe L.A. Memory effects in syntactic ERP tasks // Brain Cognition. 2004. Vol. 55. P. 392–395.
48. Shafer V., Morr M., Datta H., Kurtzberg D., Schwartz R. Neurophysiological indexes of speech processing deficits in children with specific language impairment // J. Cogn. Neurosci. 2005. Vol. 17. P. 1168–1180.

49. Shafer V., Schwartz R., Morr M., Kessler K., Kurtzberg D. Deviant neurophysiological asymmetry in children with language impairment // *Neuroreport*. 2000. Vol. 11. P. 3715–3718.
50. Stevens C., Fanning J., Coch D., Sanders L., Neville H. Neural mechanisms of selective auditory attention are enhanced by computerized training: Electrophysiological evidence from language-impaired and typically developing children // *Brain Res.* 2008. Vol. 1205. P. 55–69.
51. Stevens C., Sanders L., Neville H. Neurophysiological evidence for selective auditory attention deficits in children with specific language impairment // *Brain Res.* 2006. Vol. 1111. P. 143–152.
52. Tonnquist-Uhlen I. Topography of auditory evoked long-latency potentials in children with severe language impairment. The P2 and N2 components // *Ear and Hearing*. 1996. Vol. 17. P. 314–326.
53. Tonnquist-Uhlen I., Borg E., Persson H., Spens K. Topography of auditory evoked cortical potentials in children with severe language impairment: The N1 component // *Evoked Potentials*. 1996. Vol. 100. P. 250–260.
54. Uwer R., Albrecht R., Von Suchodoletz W. Automatic processing of tones and speech stimuli in children with specific language impairment // *Develop. Med. Child Neurol.* 2002. Vol. 44. P. 527–532.
55. Weber-Fox C., Leonard L., Hampton W.A., Tomblin J.B. Electrophysiological correlates of rapid auditory and linguistic processing in adolescents with specific language impairment // *Brain Language*. 2010. Vol. 115. P. 162–181.
56. Wible B., Nicol T., Kraus N. Correlations between brainstem and cortical auditory processes in normal and language-impaired children // *Brain*. 2005. Vol. 128. P. 417–423.

МЕТОДИКА ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ИССЛЕДОВАНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ РЕЧИ У ДЕТЕЙ

Д.А. Емелина, И.В. Макаров, Р.Ф. Гасанов

В статье приводится обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению метода вызванных потенциалов головного мозга для оценки функции акустического анализа у детей со специфическими расстройствами речевого развития (СРР). В статье показано, что несмотря на долгую историю применения метода, перспективы его использования для диагностики детей с нарушениями развития до конца не раскрыты. Имеющиеся данные позволяют говорить о том, что у детей с СРР в большинстве случаев наблюдается изменение характеристик

акустических вызванных потенциалов по сравнению с нормально развивающимися сверстниками. В свете имеющихся данных представляются перспективными дальнейшие исследования акустических вызванных потенциалов у детей с СРР, направленные на выявление уровня нарушения и изучение его связи с клиническими проявлениями.

Ключевые слова: акустические вызванные потенциалы головного мозга, специфическое расстройство речи, дети, центральное слуховое расстройство, импрессивное расстройство речи.

THE METHOD OF EVOKED POTENTIALS IN THE STUDY OF SPECIFIC SPEECH DISORDERS IN CHILDREN

D.A. Emelina, I.V. Makarov, R.F. Gasanov

The paper provides a review of Russian and foreign scientific literature on the appliance of the method used event-related potentials (ERP) for investigation the features of language processing in children with specific language impairment (SLI). Authors indicate, that in spite of long-term use of this method, perspectives of its appliance in diagnostics of children with developmental disorders still remain undisclosed. Recent data suggest that children with SLI in most cases demonstrate altered or atypical

ERP-responses for auditory stimuli in compare with typically developing peers. In light of this available information, further investigation of auditory ERP in children seems promising to identify the level of violation and its relation to clinical manifestation.

Key words: auditory event related potentials, specific language impairment, children, central auditory disorder, receptive language disorder.

Емелина Дарья Андреевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева; e-mail: dashaberkos@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, главный внештатный детский специалист-психиатр МЗ РФ в Северо-Западном федеральном округе; e-mail: ppsy@list.ru

Гасанов Рауф Фаикович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева; e-mail: raufgasanov@mail.ru

**Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи**

Индекс журнала 73358

Адрес редакции:
107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»
Тел. (495) 963-76-63

УДК 616.89(092)

ЮРИЙ ИОСИФОВИЧ ПОЛИЩУК К 85-летию со дня рождения



7 марта 2019 года исполнилось 85 лет профессору Юрию Иосифовичу Полищуку.

Юрий Иосифович Полищук является потомственным психиатром. Его отец Иосиф Адамович Полищук был одним из крупных советских психиатров, учеником проф. Г.Е.Сухаревой и проф. В.П.Протопопова.

Научная атмосфера, окружающая молодого психиатра, не могла не оказать на него влияние. В 1965 году под руководством профессора Г.А.Ротштейна Юрий Иосифович Полищук защитил кандидатскую диссертацию на тему «О течении гебефрении». В даль-

нейшем практически вся его профессиональная деятельность связана с Московским научно-исследовательским институтом психиатрии. В его стенах в 1974 году им была подготовлена и в последующем успешно защищена докторская диссертация «Применение разгрузочно-диетической терапии при малопрогредиентном течении шизофрении» (научный консультант профессор Ю.С.Николаев). В 1988 году он возглавил отдел психической патологии позднего возраста Московского НИИ психиатрии (с 2017 года – отделение профилактической геронтопсихиатрии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России), являясь в настоящее время главным научным сотрудником этого подразделения. Под его руководством разрабатывались методы диагностики, терапии и реабилитации когнитивных и аффективных нарушений у лиц позднего возраста. Отличительной чертой внедряемых Юрием Иосифовичем подходов является тонкий клиницизм и комплексность с пристальным вниманием к социально-психологической и духовной стороне жизни пациентов. Для него характерна активная жизненная позиция: много времени он уделял и уделяет работе со средствами массовой информации; хорошо известна его борьба с тоталитарными сектами.

Юрий Иосифович автор более 200 научных трудов, в том числе 12 монографий. Он член секции гериатрической психиатрии и Правления Российского общества психиатров, член ученого совета ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Желаем Юрию Иосифовичу крепкого здоровья, хорошего настроения и активного творческого долголетия.

Журнал зарегистрирован в Государственном Комитете СССР по печати.
Свидетельство № 1582 от 25 февраля 1991 г.

Сдано в набор 12.04.2019. Подписано в печать 13.05.2019. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ .

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»
111141, Москва, 3-й проезд Перова поля, д. 8, стр. 11
Тел. (985)413-23- 38, E-mail: id@medpraktika.ru, <http://www.medpraktika.ru>

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»
111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1
Тел.: (495) 363-48- 84
<http://www.capitalpress.ru>

© «Социальная и клиническая психиатрия»