

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ГРУППАХ СЕМЕЙНОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВ АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Я.Р. Паникратова, А.С. Томишев, И.В. Клочкова, П.С. Кананович,
А.Н. Помыткин, В.Г. Каледа, И.С. Лебедева

ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Сопоставление различных показателей у психически здоровых родственников первой степени родства пациентов с аффективной патологией и шизофренией и психически здоровых людей без наследственного отягощения по психическим расстройствам является высокоинформативным подходом к изучению генетического риска эндогенных психических заболеваний. Подобные исследования позволяют определить особенности, общие для «непораженных» родственников и пробандов, и тем самым выделить так называемые эндофенотипы [32] – разномодальные измеряемые паттерны (нейрофизиологические, психологические, биохимические, эндокринологические, нейроанатомические и др.), ассоциированные с генетической архитектурой болезни. Обнаружение черт, отличающих группу риска как от пациентов, так и от общей популяции, в свою очередь, помогает определить маркеры возможных защитных (resilience) механизмов, благодаря которым родственники пациентов не заболевают, имея генетическую predisposition к заболеванию [30].

В настоящей статье приводятся результаты мультимодальных исследований ряда структурно-функциональных характеристик головного мозга в группах семейного риска, состоящих из родственников первой степени родства пациентов с расстройствами аффективного спектра (ГРА) и шизофренией (ГРШ), а также в подобранных по полу и возрасту контрольных группах испытуемых без наследственного отягощения по психическим заболеваниям. Все испытуемые групп семейного риска были квалифицированы психиатрами (двумя соавторами статьи) как психически здоровые и, кроме того, статистически значимо не отличались от контрольных групп по ряду проведенных психологи-

ческих методик (Шкала удовлетворенности жизнью [4], Шкала позитивного и негативного аффекта [3], Симптоматический опросник [7]). Данная серия работ была проведена лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ и включала анализ данных структурной (сМРТ) и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) [2, 8], функциональной МРТ (фМРТ) [5, 6, 44] и электроэнцефалографии (ЭЭГ) [2]. Хотя результаты по отдельным направлениям исследований были частично опубликованы ранее [2, 5, 6, 8, 44], настоящая работа впервые суммирует полученные в различных модальностях результаты с целью анализа объединенного нейробиологического профиля групп семейного риска в свете концепций об эндофенотипах и процессах, отражающих компенсаторные, защитные механизмы.

Структурная и диффузионно-взвешенная МРТ

Группы семейного риска сравнивались с контрольными¹ по морфометрическим параметрам (толщина серого вещества коры и объемы подкорковых образований) и по показателям диффузии проводящих путей (фракционная анизотропия – ФА; средняя – СД, радиальная – РД и аксиальная – АД диффузия).

В ГРШ были выявлены: кластер с повышенной толщиной серого вещества коры в медиальной части верхней лобной извилины левого полу-

¹ В данном фрагменте исследования приняли участие 13 испытуемых ГРА (ср. возраст 25.6±3.9, 3 женщины) и 15 подобранных по возрасту и полу (ср. возраст 25.3±3.0, 4 женщины) испытуемых контрольной группы; 13 испытуемых ГРШ (ср. возраст 26.7±5.0, 9 женщин) и 16 подобранных по возрасту и полу (ср. возраст 25.3±2.9, 11 женщин) испытуемых контрольной группы, все праворукие.

шария (рис. 1; $p=0,0002$) [8]; бо́льшая радиальная диффузия и меньшие показатели фракционной анизотропии в ряде трактов (табл. 1) [8]. Межгрупповых различий по показателям объемов подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественность сравнений, выявлено не было.

Обнаруженные аномалии проводящих путей согласуются с результатами ряда исследований [11, 47]. Помимо этого, обнаруженные изменения в

трактах, ассоциированных с префронтальной корой (в том числе в передней таламической лучистости, участвующей в обеспечении кортико-таламо-кортикальных взаимодействий [56]), а также паттерн таких изменений (увеличение РД при неизменной АД), совпадают с результатами наших предыдущих исследований в группе шизофрении [1]. Таким образом, можно предположить, что нарушения структурной связанности в трактах, ассоциированных с префрон-

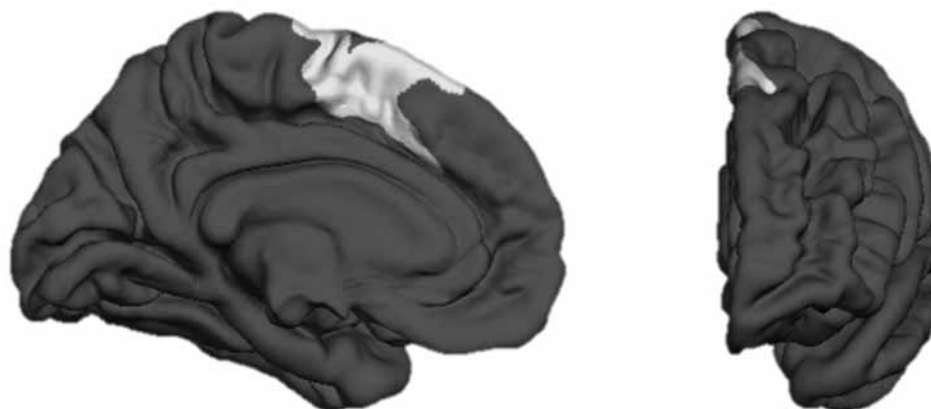


Рис. 1. Статистические карты, на которых показан кластер значимого повышения толщины серого вещества коры в ГРШ, по сравнению с группой контроля

Примечания: кластер нанесен на инфлированный стандартный кортикальный шаблон Freesurfer (fsaverage) светло-серым цветом.

Таблица 1

Значения показателей радиальной диффузии и фракционной анизотропии

	ГРШ (<i>M</i> ± <i>SD</i>)*	Контроль (<i>M</i> ± <i>SD</i>)*	Статистика	
			F(1,26)	p
Левая передняя таламическая лучистость				
РД (10 ⁻³ мм ² /сек)	0,566 ± 0,021	0,539 ± 0,021	10,0	0,004**
ФА	0,429 ± 0,018	0,452 ± 0,026	6,5	0,017
Правая передняя таламическая лучистость				
РД (10 ⁻³ мм ² /сек)	0,584 ± 0,019	0,554 ± 0,026	12,0	0,002**
ФА	0,410 ± 0,017	0,442 ± 0,024	16,0	0,0005**
Левый крючковидный пучок				
РД (10 ⁻³ мм ² /сек)	0,610 ± 0,029	0,576 ± 0,022	11,9	0,002**
ФА	0,399 ± 0,026	0,437 ± 0,024	17,3	0,0003**
Правый крючковидный пучок				
РД (10 ⁻³ мм ² /сек)	0,612 ± 0,025	0,582 ± 0,025	10,8	0,003**
ФА	0,400 ± 0.024	0,429 ± 0.023	11,0	0,003**
Правый верхний продольный пучок (височная часть)				
РД (10 ⁻³ мм ² /сек)	0,543 ± 0.028	0,509 ± 0.021	12,7	0,001**
ФА	0,411 ± 0.030	0,450 ± 0.028	11,9	0,002*
Правый верхний продольный пучок (теменная часть)				
РД (10 ⁻³ мм ² /сек)	0,538 ± 0.028	0,507 ± 0.019	11,0	0,003**
ФА	0,424 ± 0.033	0,459 ± 0.026	8,8	0,007

Примечания: * – средние значения $\pm$ стандартные отклонения; представлены значения показателей трактов, в которых межгрупповые различия хотя бы по одному из показателей достигали статистической значимости на уровне 0,05 после коррекции на множественные сравнения; ** – уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений по методу Холма [8]. Проверка на нормальность распределений проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка, гипотез о равенстве дисперсий – с помощью теста Левена, межгрупповые сравнения проводились посредством ковариационного анализа (ANCOVA) с включением фактора возраста в качестве ковариаты (показатели по трактам использовались как зависимая переменная, а группа испытуемых как предиктор).

тальной корой, вероятно, вызванные патологией миелиновых оболочек [12, 54], могут являться эндофенотипом шизофрении.

Выявленное повышение толщины серого вещества в верхней лобной извилине, напротив, контрастирует с результатами наших предыдущих исследований как в группе шизофрении [1], так и в группе высокого клинического риска [56]. Полученный результат также противоположен изменениям, обнаруживаемым в большинстве работ как на разных стадиях шизофрении, так и в группах повышенного риска развития заболевания [18, 57]. В этом отношении заслуживает внимания тот факт, что в соответствии с результатами крупного генетико-нейровизуализационного исследования [37], комплекс однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциируемых с шизофренией, вносит наиболее существенный вклад в дисперсию показателей толщины коры именно в области верхней лобной извилины. Таким образом, наблюдаемая в группе ГРШ повышенная толщина серого вещества в медиальной части верхней лобной извилины, входящей, в том числе в дефолтную и фронтопариетальную сети [61], может отражать некие компенсаторные механизмы [20]. Однако, учитывая, что снижение толщины серого вещества коры в онтогенезе может отражать процесс миелинизации [41], нельзя полностью исключить предположение о том, что обнаруженное увеличение может также указывать на наличие особенностей раннего развития, в том числе маркирующих и некие патологические механизмы.

В отличие от ГРШ, в ГРА межгрупповых различий по показателям трактов, толщине коры и объемам подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественность сравнений, выявлено не было.

Отсутствие различий по показателям проводящих путей совпадает с результатами исследований, также не обнаруживших различий в микроструктуре белого вещества в ГРА [27, 28, 55]. Предположительно, это может свидетельствовать о том, что аномалии белого вещества не являются эндофенотипом заболевания. Отсутствие различий по толщине коры и объемам подкорковых образований, в свою очередь, также согласуется с рядом исследований [43], включая крупный мета-анализ [29], однако не совпадает с результатами тех исследований, в которых было показано как уменьшение, так и увеличение структурных показателей в ГРА [43, 45, 50]. Все это пока не позволяет сделать выводов о наличии эндофенотипов или компенсаторных факторов, ассоциированных со структурными характеристиками серого вещества в группах семейного риска аффективных расстройств.

Функциональная МРТ

Анализ функциональной связанности (ФС) структур головного мозга производился в трех отдельных фрагментах исследования [5, 6, 44]. В первом фрагменте исследования [5] анализировали,

имеются ли различия между тремя группами испытуемых (ГРА, ГРШ и контроль)² по ФС внутри двух ключевых функциональных сетей головного мозга: фронтопариетальной и дефолтной [61], аномалии в которых наблюдаются как при шизофрении, так и при аффективной патологии [21, 26, 48]. Вторым и третий фрагменты исследования были посвящены проверке более частных гипотез, касающихся группы ГРШ. Так, в связи с тем, что при шизофрении было показано снижение ФС между лобными и височными отделами [9, 17, 35], во втором фрагменте [6] анализировались различия ГРШ и контроля³ по ФС между дорсолатеральной префронтальной корой (ДЛПФК) и височным компонентом речевой сети. Все испытуемые также выполняли нейропсихологическую пробу вербальных ассоциаций [25], с помощью которой можно оценить функционирование как лобных, так и височных областей [16, 58]. Так как при шизофрении также наблюдаются изменения ФС передней поясной коры (ППК), связанные со слабостью оттормаживания [60], в третьем фрагменте исследования [44] мы сравнили ФС зоны в ППК с остальными вокселями во всем объеме головного мозга между ГРШ и контрольной группой⁴. Для оценки оттормаживания с испытуемыми также проводилась модификация теста Струпа (Color-Word Interference test) [25]. Описание зон интереса для анализа фМРТ-данных представлено в табл. 2.

Результаты первого фрагмента исследования показали, что, с учетом коррекции на множественные сравнения (количество анализируемых компонентов), все три группы (ГРА, ГРШ и контроль) значимо не различались по ФС внутри фронтопариетальной и дефолтной сетей (рис. 2) [5].

Выявленное отсутствие различий расходится с результатами исследований, показывающих односторонние изменения ФС у больных шизофренией и их родственников в дефолтной и фронтопариетальных сетях [21, 39, 59], и разнонаправленные изменения ФС у пациентов с аффективными расстройствами и их родственников в дефолтной сети [26].

² В опубликованном исследовании участвовали 10 испытуемых ГРА (ср. возраст 24±4; 3 женщины), 11 испытуемых ГРШ (ср. возраст 27±5; 7 женщин) и 13 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 25±3; 7 женщин). Впоследствии анализ был проведен на расширенной выборке, включавшей 16 испытуемых ГРА (ср. возраст 24,75±4; 5 женщин), 17 испытуемых ГРШ (ср. возраст 27,1±5; 13 женщин) и 22 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 25,5±2,7; 14 женщин), все праворукие.

³ Выборка включала 12 испытуемых ГРШ (ср. возраст 24±4; 8 женщин) и 13 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 25±3; 7 женщин), все праворукие.

⁴ Выборка включала 13 испытуемых ГРШ (ср. возраст 27,1±4,6; 9 женщин) и 13 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 24,7±4,1; 9 женщин), все праворукие.

Анатомическая локализация зон интереса для анализа фМРТ-данных

	Компонент	Сеть	Атлас
Исследование 1 [5]	16 компонентов: в теменных (1,2) и височных (3,4) отделах, предклинье (5,6) билатерально; латеральной (7,8), вентральной (9,10), медиальной задней ПФК (11,12), поясной коре (13,14) билатерально; в орбитофронтальной (15) и дорсальной ПФК (16) левого полушария	Фронтотемпоральная сеть (frontotemporal network)	B.T.Yeo et al. [61]
	10 компонентов: в височных (1,2) и теменных (3,4) отделах и задней поясной коре (5,6) билатерально; в ПФК (7) и парагиппокампальной коре (8) левого полушария; вентральной (9) и медиальной (10) ПФК правого полушария	Дефолтная сеть (default mode network)	
Исследование 2 [6]	В ДЛПФК левого полушария	Левосторонняя регуляторная сеть (left executive network)	W.R.Shirer et al. [52]
	В ДЛПФК правого полушария	Правосторонняя регуляторная сеть (right executive network)	
	В задней части средней височной извилины левого полушария	Речевая сеть (language network)	
Исследование 3 [44]	В ППК и дополнительной моторной коре	Передняя сеть определения значимости (anterior salience network)	W.R.Shirer et al. [52]

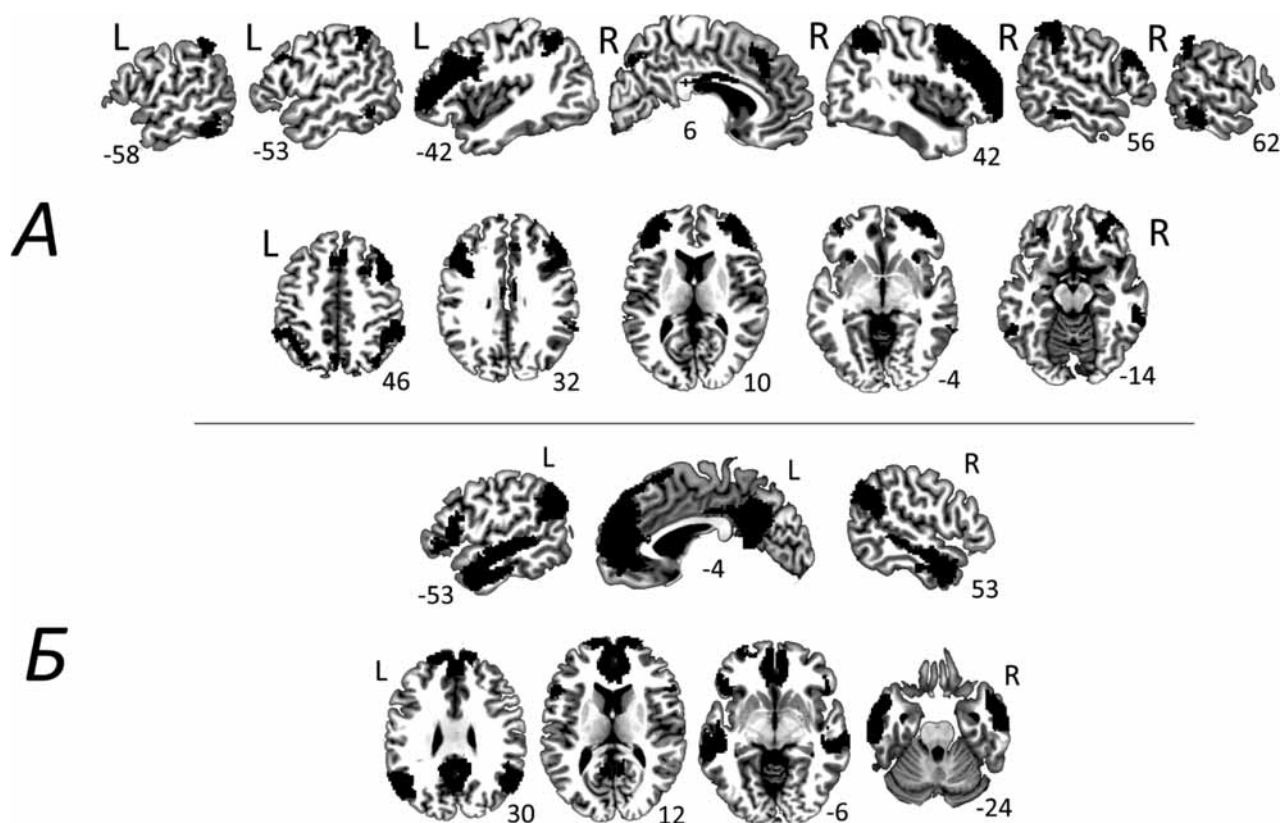


Рис. 2. Фронтотемпоральная сеть (А; frontotemporal network) и дефолтная сеть (Б; default mode network) из атласа [61]. Компоненты сети наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI.

Таким образом, согласно результатам перечисленных исследований, можно предположить, что изменения в ФС в дефолтной и фронтопариетальной сети могут являться эндофенотипами шизофрении [21, 39, 59], в то время как увеличение функциональной интегрированности дефолтной сети может отражать компенсаторные механизмы при аффективной патологии [26]. Однако, согласно другим работам, в которых, как и в нашем исследовании, было показано отсутствие изменений ФС в дефолтной и фронтопариетальной сетях в группах ГРА [40, 54] и ГРШ [54], параметры ФС указанных сетей пока не могут рассматриваться как достоверные маркеры эндофенотипов или компенсаторных механизмов соответствующих расстройств. Такая разница в результатах исследований может объясняться разнообразием методов обработки фМРТ данных и отличиями в подходах к выбору зон интереса, а также разницей в популяционных и демографических характеристиках испытуемых. Тем не менее, существующая гетерогенность результатов пока не позволяет сделать выводов о роли паттернов ФС указанных сетей в качестве эндофенотипов или маркеров компенсаторных механизмов исследуемых расстройств.

По результатам второго и третьего фрагментов исследования в ГРШ, по сравнению с контролем, было выявлено две особенности в анализируемых показателях ФС при отсутствии межгрупповых различий по релевантным нейropsychологическим показателям. Во-первых, в ГРШ была выявлена бо́льшая ФС левой ДЛПФК с речевой зоной в височных отделах левого полушария ($p=0,0127$; рис. 3, зоны интереса

А-В) [6]. Межгрупповых различий по выполнению вербальных ассоциаций и корреляций выполнения с показателем ФС между указанными зонами обнаружено не было. Выявленное увеличение ФС в левом полушарии расходится с результатами ряда исследований при шизофрении, в которых было показано снижение ФС между лобными и височными отделами [9, 17, 35]. Таким образом, найденное увеличение ФС может предварительно рассматриваться как проявление неких защитных, компенсаторных факторов.

Во-вторых, в ГРШ, по сравнению с группой контроля, было выявлено увеличение ФС между передней поясной корой и кластером в мозжечке, преимущественно в левом полушарии ($p<0,001$ на уровне вокселя, $p(\text{FDRc})<0,05$ на уровне кластера; рис. 4, [44]). Межгрупповых отличий по показателю отторгивания, а также его корреляций с ФС между указанными зонами выявлено не было. Результаты исследований пациентов с шизофренией демонстрируют преимущественно противоположный паттерн – снижение ФС между мозжечком и поясной корой [24, 49]. При этом мозжечок, наряду с ППК и префронтальной корой в целом, участвует в обеспечении регуляторных функций [51], а также оказывает модулирующее влияние на функционирование ППК, позволяющее компенсировать когнитивные нарушения, возникающие из-за её дисфункции и наблюдающиеся при шизофрении [46]. Таким образом, обнаруженное увеличение ФС в ГРШ, противоположное паттерну, наблюдаемому у пациентов с шизофренией [24, 49], также может отражать некие

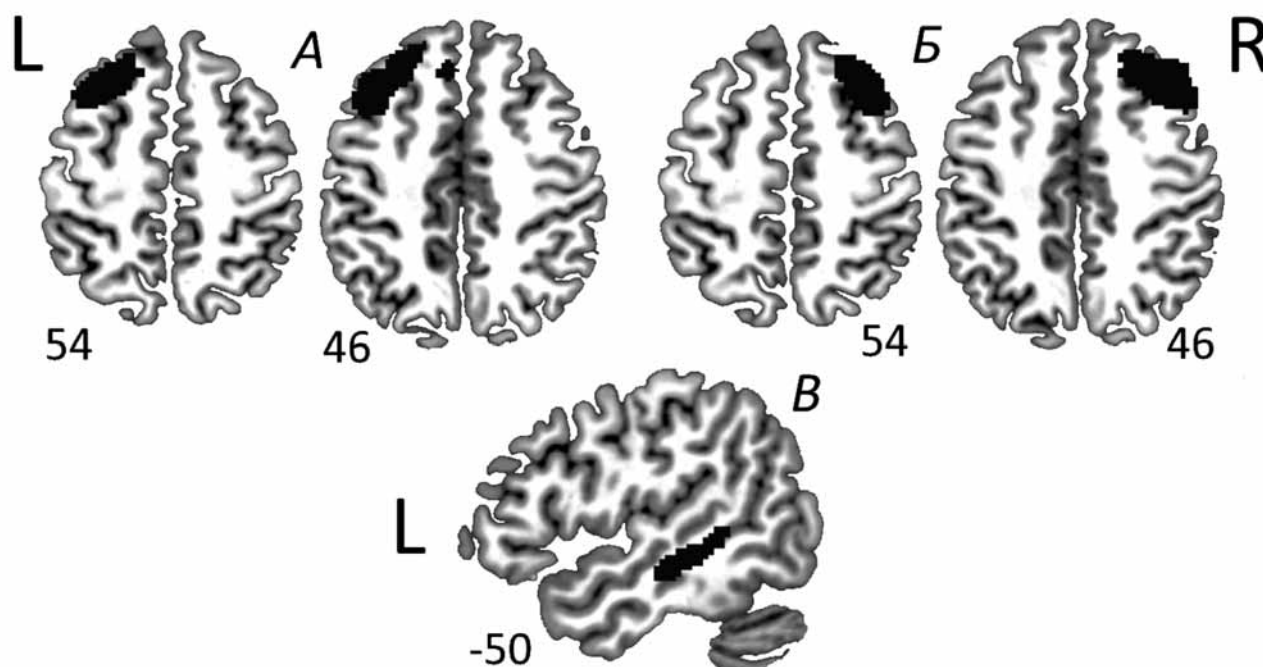


Рис. 3. Зоны интереса для второго фрагмента исследований [6] с применением фМРТ

Примечания: левая (А) и правая (Б) ДЛПФК (соответственно, относящиеся к левой и правой регуляторным сетям), (В) компонент речевой сети в задней части средней височной извилины левого полушария (атлас [52]). Маски зон интереса наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI. Цифрами обозначены номера срезов.

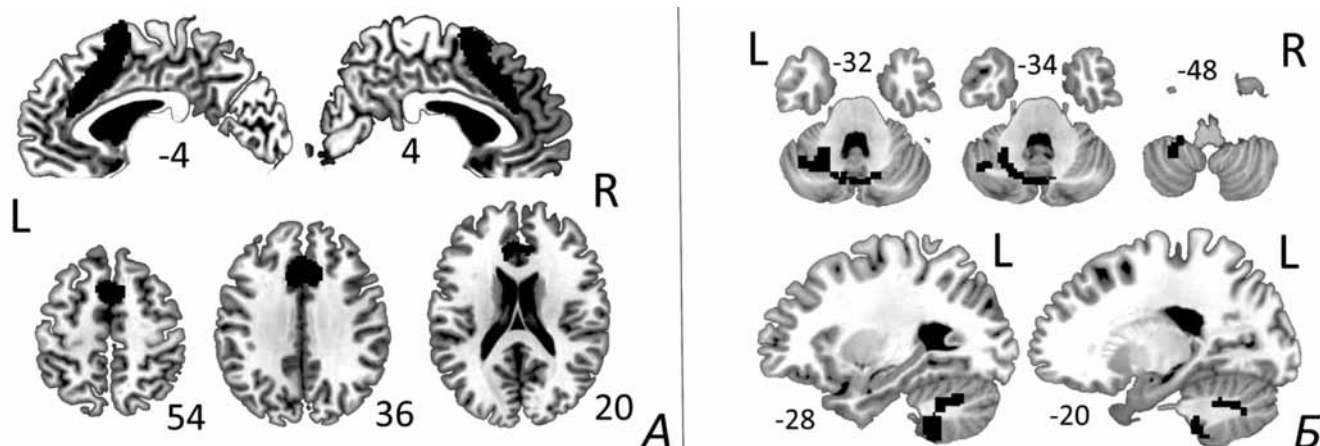


Рис. 4. А: Зона интереса в ППК (anterior salience network; атлас [52]). Б: Кластер в мозжечке.

Примечания: Кластер в мозжечке {-26; -46; -50} (объем кластера 5376 мм³), в котором была выявлена повышенная ФС с компонентом в ППК в ГРШ, по сравнению с контролем ($p < 0,001$ на уровне вокселя, $p(\text{FDRc}) < 0,05$ на уровне кластера). Компоненты сети наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI.

компенсаторные механизмы, возможно, препятствующие развитию когнитивной дисфункции, наблюдаемой при данной патологии.

Электроэнцефалография

В записях фоновой ЭЭГ (состояние спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 2–3 мин) анализировали спектральную мощность биоэлектрической активности в диапазонах тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета1 (13–20 Гц) ритмов⁵.

⁵ В рамках данного исследования анализ биоэлектрической активности был проведен у 12 родственников больных с аффективной патологией и 14 испытуемых из подобранной по возрасту и полу группы без наследственного отягощения (контроль 1) и у 11 родственников больных шизофренией и 12 испытуемых из подобранной по возрасту и полу группы без наследственного отягощения (контроль 2).

По результатам спектрального анализа, в ГРШ, по сравнению с контролем, были отмечены тенденции к более низким спектральным мощностям в альфа- и бета₁-поддиапазонах (рис. 5Б) [2]. Снижение спектральной мощности в альфа-диапазоне сходным образом наблюдается у больных шизофренией [14, 34, 38], а выявленная нами более низкая мощность бета₁-ритма в ГРШ противоположна особенностям, обнаруженным у больных [34]. Однако М.В.Алфимова и Л.Г.Уварова [10] обнаружили в ГРШ результаты, противоположные нашим (повышение мощности биоэлектрической активности в альфа₁- и бета₁-диапазонах), что не позволяет делать определенных выводов.

Несмотря на отсутствие структурных отличий, по результатам анализа фоновой ЭЭГ в ГРА, по сравнению с контролем, были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) более низкие спек-

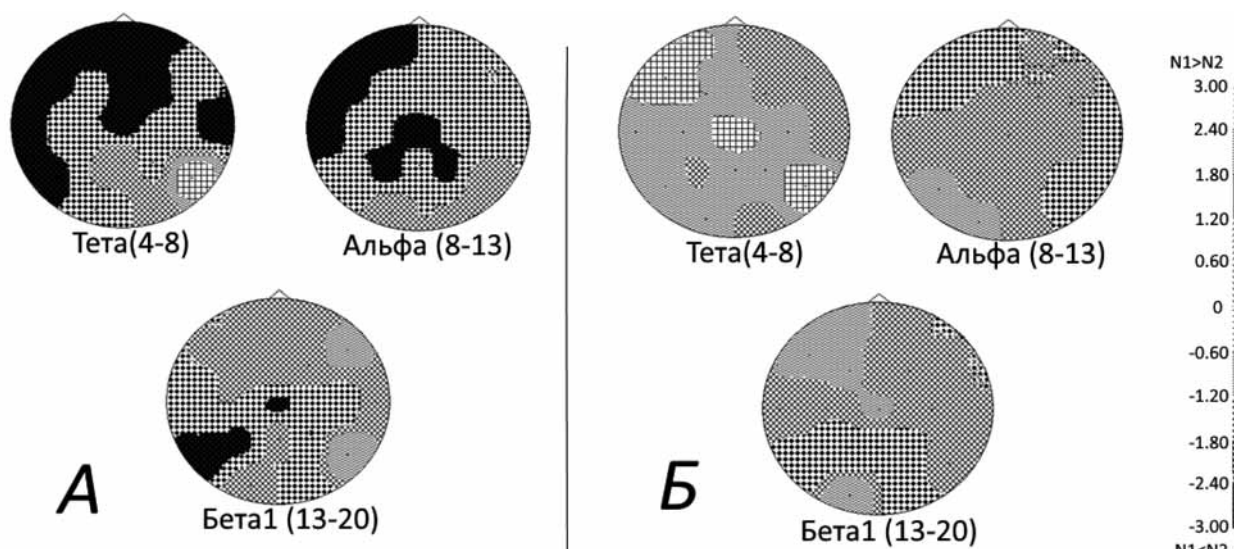


Рис. 5. Результаты межгруппового сравнения (А – ГРА и группа контроля, Б – ГРШ и группа контроля) по данным спектрального анализа ЭЭГ.

Примечания: На картах представлены величины t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$, $p > |2,1|$).

тральные мощности во всех тестируемых поддиапазонах (альфа, бета₁, тета) (рис. 5А), и эти отличия от контроля были более отчетливыми, чем в ГРШ. Более низкая мощность альфа-ритма была обнаружена и у пациентов с аффективной патологией [13, 33] и может быть связана со снижением гемодинамики в таламусе и островке и ее повышением в затылочной, височной, лобной и поясной коре [31], являясь вероятным отражением ухудшения функционального состояния головного мозга [36]. Таким образом, анализ литературы позволяет предполагать, что этот показатель является возможным эндофенотипом расстройства. Напротив, выявленные нами в ГРА изменения в бета₁- и тета-диапазонах противоположны тем, которые наблюдались в клинических группах с аффективной патологией [22, 42]. Бета₁-диапазон связывают с процессами возбуждения, активации коры [19], следовательно, более низкие показатели спектральной мощности этого ритма в ГРА могут быть отражением меньшей активности соответствующих процессов. Снижение мощности в тета-диапазоне у больных интерпретируют как нарушение взаимодействия между гиппокампом и префронтальной корой, поскольку тета-ритм ассоциирован с соответствующими процессами [15, 23]. Интересно, что стресс приводит к повышению мощности тета-ритма [53], так что меньшие соответствующие показатели могут отражать большую устойчивость к стрессу в этой группе.

Заключение

В соответствии с целью настоящей работы, в группах с высоким семейным риском развития эндогенных психических расстройств было выделено два типа нейровизуализационных и нейрофизиологических особенностей: 1) сходных с отклонениями, регистрируемыми в группах пациентов (в т.ч. и в предыдущих исследованиях авторов), которые могут представлять собой потенциальные эндофенотипы расстройств; 2) противоположных таким отклонениям «по знаку» (по данным литературы), которые, как предполагается, могут маркировать возможные защитные (resilience), компенсаторные механизмы.

Так, к потенциальным структурным эндофенотипам шизофрении могут относиться нарушения структурной связанности, вероятно, вызванные патологией миелиновых оболочек, в трактах, в том числе ассоциированных с префронтальной корой и участвующих в обеспечении кортико-таламо-кортикальных взаимодействий. В качестве возможных нейровизуализационных характеристик, отражающих компенсаторные механизмы в ГРШ, можно рассматривать несколько особенностей. Во-первых, увеличенную толщину серого вещества в медиальной части верхней лобной извилины – области, участвующей, в том числе, в структурном обеспечении функцио-

нирования фронтопариетальной и дефолтных сетей. Во-вторых, увеличенную ФС между префронтальной корой и областями в височной доле и мозжечке левого полушария при отсутствии межгрупповых различий по релевантным нейropsychологическим показателям. Несмотря на то, что мы не обнаружили корреляций между указанным увеличением ФС и нейropsychологическими показателями, исходя из данных литературы можно предположить, что такое увеличение ФС может препятствовать формированию когнитивного дефицита, наблюдаемого при шизофрении. А одним из возможных объяснений отсутствия корреляций является то, что действующий компенсаторный механизм может быть ассоциирован с комплексом структурных и функциональных особенностей, нежели с отдельными, локальными изменениями функциональной связанности.

Следует отметить, что результаты представленной работы не позволяют в настоящий момент сделать однозначных выводов о наличии или отсутствии эндофенотипов и компенсаторных факторов, ассоциированных с нейровизуализационными особенностями в группе семейного риска аффективных расстройств. Такая неопределенность согласуется с тем, что по данным литературы в ГРА, по сравнению с ГРШ, указанные особенности обнаруживаются существенно реже, а результаты отдельных исследований оказываются в целом более противоречивыми. Несмотря на отсутствие нейровизуализационных отличий, по результатам анализа фоновой ЭЭГ было выявлено несколько особенностей ГРА, отличающих их от контроля. Так, обнаруженное снижение спектральной мощности альфа-ритма может являться маркером ухудшения функционального состояния и служить потенциальным эндофенотипом аффективной патологии. С другой стороны, снижение мощности в тета-диапазоне может отражать большую устойчивость к стрессу в ГРА и являться защитным фактором, препятствующим развитию аффективных нарушений. Более низкие показатели спектральной мощности бета₁-ритма в ГРА могут быть связаны со снижением активации коры и противоположны особенностям, выявленным у больных.

Суммируя, можно сказать, что, несмотря на необходимость продолжения исследований, в том числе для подтверждения указанных выводов, полученные к настоящему моменту результаты представляются значимыми с нескольких точек зрения. Во-первых, проведенное исследование является одним из немногих по спектру модальностей, тестируемых показателей и используемых методов анализа. Во-вторых, количество исследований групп семейного риска эндогенных психических расстройств, представленных как в зарубежной, так и в российской литературе, относительно невелико, в том числе, потому что родственники больных неохотно соглашаются на обследование. В-третьих, важность выявления эндофенотипов и защитных механизмов

обусловлена задачами совершенствования системы ранней диагностики (на доклиническом этапе) и профилактики шизофрении и расстройств аффективного спектра. Так, полученные результаты в перспективе могут быть использованы для разработки вспомогательных диагностических и прогностических тест-систем, а также методов профилактики, основанных на нефармакологическом таргетном

воздействии на нейробиологические мишени, обнаруженные в настоящем исследовании (биологическая обратная связь, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 17-06-00985).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева И.С., Томышев А.С., Ахадов Т.А. и др. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении // Физиология человека. 2017. Т. 4, № 4. С. 35-41.
2. Лебедева И.С., Томышев А.С., Паникратова Я.Р. На пути к поиску протективных механизмов при эндогенных психозах – мультидисциплинарное исследование групп семейного риска // Международный конгресс “Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств”. Санкт-Петербург, 2019.
3. Осин Е.Н. Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русскоязычного аналога методики PANAS // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2012. Т. 9, № 4.
4. Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Апробация русскоязычных версий двух шкал экспресс-оценки субъективного благополучия // Материалы III Всероссийского социологического конгресса М: Институт социологии РАН, Российское общество социологов, 2008.
5. Паникратова Я.Р., Кананович П.С., Попович У.О. и др. Функциональные связи внутри фронтотемпоральной и дефолтной сетей головного мозга (фМРТ покоя) у родственников больных расстройствами аффективного спектра и шизофренией // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств: материалы конференции. Альфа Астра, 2018. С. 142-144.
6. Паникратова Я.Р., Лебедева И.С., Помыткин А.Н. и др. Функциональная связанность (по данным фМРТ покоя) дорсолатеральной префронтальной коры и левой височной речевой области у психически здоровых родственников первой степени родства больных шизофренией // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 6. С. 44-51.
7. Практикум по психологии посттравматического стресса. Глава 11: Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised—SCL-90-R) / Тарабрина Н. В. Санкт-Петербург: Питер, 2001.
8. Томышев А.С., Лебедева И.С., Кананович П.С. Мультимодальное МРТ исследование особенностей проводящих путей и анатомии серого вещества головного мозга при семейном риске расстройств аффективного спектра и шизофрении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (статья подана в журнал в 2019 г.)
9. Alderson-Day B., McCarthy-Jones S., Fernyhough C. Hearing voices in the resting brain: A review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. Vol. 55. P. 78-87.
10. Alifimova M., Uvarova L. Cognitive peculiarities in relatives of schizophrenic and schizoaffective patients: heritability and resting EEG-correlates // Inter. J. Psychophysiol. 2003. Vol. 49, N 3. P. 201-216.
11. Arat H.E., Chouinard V.A., Cohen B.M. et al. Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients // Schizophr. Res. 2015. Vol. 161, N 2-3. P. 329-339.
12. Aung W.Y., Mar S., Benzinger T.L. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage // Imaging Med. 2013. Vol. 5, N 5. P. 427-440.
13. Basar E., Schmiedt-Fehr C., Mathes B. et al. What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer's disease, and bipolar disorder // Int. J. Psychophysiol. 2016. Vol. 103. P. 135-148.
14. Begić D., Popović-Knapic V., Grubišić J. et al. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression // Psychiatr. Danub. 2011. Vol. 23, N 4. P. 355-362.
15. Benchenane K., Tiesinga P.H., Battaglia F.P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21, N 3. P. 475-485.
16. Biesbroek J.M., van Zandvoort M.J., Kappelle L.J. et al. Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke // Brain Struct. Funct. 2016. Vol. 221, N 4. P. 2123-2134.
17. Bohlken M.M., Hugdahl K., Sommer I.E. Auditory verbal hallucinations: neuroimaging and treatment // Psychol. Med. 2017. Vol. 47, N 2. P. 199-208.
18. Brent B.K., Thermenos H.W., Keshavan M.S. et al. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings // Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2013. Vol. 22, N 4. P. 689-714.
19. Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: Advanced theory and applications. / Budzynski T.H., Budzynski H.K., Evans J.R. et al.: Academic Press, 2009.
20. Chang M., Womer F.Y., Bai C. et al. Voxel-Based Morphometry in Individuals at Genetic High Risk for Schizophrenia and Patients with Schizophrenia during Their First Episode of Psychosis // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 10. P. e0163749.
21. Chang X., Shen H., Wang L. et al. Altered default mode and frontoparietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings // Brain Res. 2014. N 1562. P. 87-99.
22. Clementz B.A., Sponheim S.R., Iacono W.G. et al. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives // Psychophysiology. 1994. Vol. 31, N 5. P. 486-494.
23. Colgin L.L. Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21, N 3. P. 467-74.
24. Collin G., Hulshoff Pol H.E., Haijma S.V. et al. Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings // Front. Psychiatry. 2011. Vol. 2. P. 73.
25. Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E. et al. Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: an update // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2004. Vol. 10, N 2. P. 301-3.
26. Doucet G.E., Bassett D.S., Yao N. et al. The Role of Intrinsic Brain Functional Connectivity in Vulnerability and Resilience to Bipolar Disorder // Am. J. Psychiatry. 2017. Vol. 174, N 12. P. 1214-1222.
27. Emsell L., Chaddock C., Forde N. et al. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study // Psychol. Med. 2014. Vol. 44, N 10. P. 2139-2150.
28. Forde N.J., O'Donoghue S., Scanlon C. et al. Structural brain network analysis in families multiply affected with bipolar I disorder // Psychiatry Res. 2015. Vol. 234, N 1. P. 44-51.
29. Fusar-Poli P., Howes O., Bechdolf A. et al. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies // J. Psychiatry Neurosci. 2012. Vol. 37, N 3. P. 170-184.
30. Ganella E.P., Seguin C., Bartholomew C.F. et al. Risk and resilience brain networks in treatment-resistant schizophrenia // Schizophr. Res. 2018. Vol. 193. P. 284-292.
31. Goldman R.I., Stern J.M., Engel J., Jr. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm // Neuroreport. 2002. Vol. 13, N 18. P. 2487-2492.
32. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160, N 4. P. 636-645.
33. Handayani N., Khotimah S.N., Haryanto F. et al. Resting state EEG power, intra-hemisphere and inter-hemisphere coherence in bipolar disorder. 2017. 1817: 040012.
34. Itil T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1977. Vol. 3, N 1. P. 61-79.
35. Khadka S., Meda S.A., Stevens M.C. et al. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study // Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 74, N 6. P. 458-466.
36. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // Brain Res. Rev. 1999.

- Vol. 29, N 2-3. P. 169-195.
37. Lee P.H., Baker J.T., Holmes A.J. et al. Partitioning heritability analysis reveals a shared genetic basis of brain anatomy and schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2016. Vol. 21, N 12. P. 1680-1689.
 38. Lifshitz K., Lee K.L., Susswein S. Long-term replicability of EEG spectra and auditory evoked potentials in schizophrenic and normal subjects // *Neuropsychobiology*. 1987. Vol. 18, N 4. P. 205-211.
 39. Liu H., Kaneko Y., Ouyang X. et al. Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anticorrelated task-positive network // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38, N 2. P. 285-294.
 40. Meda S.A., Clementz B.A., Sweeney J.A. et al. Examining Functional Resting-State Connectivity in Psychosis and Its Subgroups in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes Cohort // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2016. Vol. 1, N 6. P. 488-497.
 41. Natu V.S., Gomez J., Barnett M. et al. Apparent thinning of human visual cortex during childhood is associated with myelination // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2019. Vol. 116, N 41. P. 20750-20759.
 42. Newson J.J., Thiagarajan T.C. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 521.
 43. Ozerdem A., Ceylan D., Can G. Neurobiology of Risk for Bipolar Disorder // *Curr. Treat. Options Psychiatry*. 2016. Vol. 3, N 4. P. 315-329.
 44. Panikratova Y., Abdullina E., Klochkova I. et al. Response inhibition and resting-state functional connectivity of anterior cingulate cortex in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 269, Suppl 1.
 45. Pappmeyer M., Giles S., Sussmann J.E. et al. Cortical Thickness in Individuals at High Familial Risk of Mood Disorders as They Develop Major Depressive Disorder // *Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 78, N 1. P. 58-66.
 46. Parker K.L., Narayanan N.S., Andreasen N.C. The therapeutic potential of the cerebellum in schizophrenia // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 163.
 47. Parnanzone S., Serrone D., Rossetti M.C. et al. Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies // *Riv. Psychiatr.* 2017. Vol. 52, N 2. P. 49-66.
 48. Posner J., Cha J., Wang Z. et al. Increased Default Mode Network Connectivity in Individuals at High Familial Risk for Depression // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41, N 7. P. 1759-1767.
 49. Repovs G., Csernansky J.G., Barch D.M. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 69, N 10. P. 967-973.
 50. Roberts G., Lenroot R., Frankland A. et al. Abnormalities in left inferior frontal gyral thickness and parahippocampal gyral volume in young people at high genetic risk for bipolar disorder // *Psychol. Med.* 2016. Vol. 46, N 10. P. 2083-2096.
 51. Schmahmann J.D. The cerebellum and cognition // *Neurosci. Lett.* 2019. Vol. 688. P. 62-75.
 52. Shirer W.R., Ryali S., Rykhlevskaia E. et al. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns // *Cereb. Cortex*. 2012. Vol. 22, N 1. P. 158-165.
 53. Singh Y., Sharma R. Individual alpha frequency (IAF) based quantitative EEG correlates of psychological stress // *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 59, N 4. P. 414-421.
 54. Sole-Padulles C., Castro-Fornieles J., de la Serna E. et al. Altered Cortico-Striatal Connectivity in Offspring of Schizophrenia Patients Relative to Offspring of Bipolar Patients and Controls // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 2. P. e0148045.
 55. Sprooten E., Barrett J., McKay D.R. et al. A comprehensive tractography study of patients with bipolar disorder and their unaffected siblings // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37, N 10. P. 3474-3485.
 56. Tomyshev A.S., Lebedeva I.S., Akhadov T.A. et al. Alterations in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: A multimodal tractography and surface-based morphometry study // *Psychiatr. Res. Neuroimaging*. 2019. Vol. 289. P. 26-36.
 57. Van Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P. et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium // *Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 84, N 9. P. 644-654.
 58. Wagner S., Sebastian A., Lieb K. et al. A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects // *BMC Neurosci.* 2014. Vol. 15. P. 19.
 59. Whitfield-Gabrieli S., Thermenos H.W., Milanovic S. et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2009. Vol. 106, N 4. P. 1279-1284.
 60. Yan H., Tian L., Yan J. et al. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 9. P. e45659.
 61. Yeo B.T., Krienen F.M., Sepulcre J. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity // *J. Neurophysiol.* 2011. Vol. 106, N 3. P. 1125-1165.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ГРУППАХ СЕМЕЙНОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВ АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Я.Р. Паникратова, А.С. Томышев, И.В. Клочкова, П.С. Кананович,
А.Н. Помыткин, В.Г. Каледа, И.С. Лебедева**

В статье представлен обзор итогов первого этапа исследований структурно-функциональных параметров головного мозга у психически здоровых испытуемых из групп семейного риска по расстройствам аффективного спектра (ГРА) и шизофрении (ГРШ), выполненных лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ. **Целью** работы являлось выявление структурно-функциональных особенностей, отражающих как эндофенотипы расстройств, так защитные, компенсаторные механизмы, благодаря которым родственники пациентов не болеют, несмотря на повышенный генетический риск. В рамках указанных исследований были получены и проанализированы данные структурной, диффузионно-взвешенной и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), электроэнцефалографии и ряда психологических методик. В ГРА, по сравнению с контролем, наблюдались более низкие показатели спектральной

мощности биоэлектрической активности в ряде поддиапазонов, а в ГРШ были выявлены изменения в структурной и функциональной связанности и увеличение толщины серого вещества коры. Статистически значимых отличий обеих групп семейного риска от контроля по психологическим показателям выявлено не было. Полученные результаты привлекают внимание к нескольким нейрофизиологическим показателям как к возможным эндофенотипам и защитным факторам при аффективной патологии. В то же время, ряд показателей морфометрии и функциональной связанности могут рассматриваться как потенциальные маркеры защитных, компенсаторных процессов, а измененные параметры диффузии в ряде проводящих путей – как возможные эндофенотипы шизофрении.

Ключевые слова: группа семейного риска, шизофрения, расстройства аффективного спектра, МРТ, ЭЭГ, эндофенотипы.

STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARAMETERS OF BRAIN IN FAMILY RISK GROUPS FOR SCHIZOPHRENIA AND AFFECTIVE SPECTRUM DISORDERS: REVIEW OF MULTI-MODAL RESEARCH RESULTS

**Ya.R. Panikratova, A.S. Tomyshev, I.V. Klochkova, P.S. Kananovich,
A.N. Pomytkin, V.G. Kaleda, I.S. Lebedeva**

The article presents a review of the first stage of the structural-functional parameters of brain research in mentally healthy subjects in family risk groups for affective spectrum disorders (RGA) and schizophrenia (RGS). The study was conducted by the laboratory of neuroimaging and multimodal analysis of FSBSI MHRC. The aim of the work was to identify structural-functional parameters that reflect both endophenotypes of the disorders, and protective, compensatory mechanisms, because of which patients' relatives do not become ill, despite the increased genetic risk. Within these studies, data from structural, diffusion-weighted, and functional magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography, and a number of psychological techniques were obtained and analyzed. In the RGA, compared to the control, lower values of the spectral power of bioelectric activity were

observed in a number of sub-ranges, and in the RGS, changes in structural and functional connectivity and an increase in the thickness of the gray matter of the cortex were detected. There were no statistically significant differences between both family risk groups and control in psychological parameters. The results attract attention to several neurophysiological indicators as possible endophenotypes and protective factors in affective pathology. At the same time, a number of indicators of morphometry and functional connectivity can be considered as potential markers of protective, compensatory processes, and altered diffusion parameters in a number of pathways – as possible endophenotypes of schizophrenia.

Key words: family risk group, schizophrenia, affective spectrum disorders, MRI, EEG, endophenotypes

Паникратова Яна Романовна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: panikratova@mail.ru

Томышев Александр Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Клочкова Инна Валериевна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Кананович Павел Сергеевич – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ НЦПЗ
Помыткин Артем Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Каледя Василий Глебович – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения психической патологии юношеского возраста ФГБНУ НЦПЗ

Лебедева Ирина Сергеевна – доктор биол. наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARAMETERS OF BRAIN IN FAMILY RISK GROUPS FOR SCHIZOPHRENIA AND AFFECTIVE SPECTRUM DISORDERS: REVIEW OF MULTI-MODAL RESEARCH RESULTS

**Ya.R. Panikratova, A.S. Tomyshev, I.V. Klochkova, P.S. Kananovich,
A.N. Pomytkin, V.G. Kaleda, I.S. Lebedeva**

The article presents a review of the first stage of the structural-functional parameters of brain research in mentally healthy subjects in family risk groups for affective spectrum disorders (RGA) and schizophrenia (RGS). The study was conducted by the laboratory of neuroimaging and multimodal analysis of FSBSI MHRC. The aim of the work was to identify structural-functional parameters that reflect both endophenotypes of the disorders, and protective, compensatory mechanisms, because of which patients' relatives do not become ill, despite the increased genetic risk. Within these studies, data from structural, diffusion-weighted, and functional magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography, and a number of psychological techniques were obtained and analyzed. In the RGA, compared to the control, lower values of the spectral power of bioelectric activity were

observed in a number of sub-ranges, and in the RGS, changes in structural and functional connectivity and an increase in the thickness of the gray matter of the cortex were detected. There were no statistically significant differences between both family risk groups and control in psychological parameters. The results attract attention to several neurophysiological indicators as possible endophenotypes and protective factors in affective pathology. At the same time, a number of indicators of morphometry and functional connectivity can be considered as potential markers of protective, compensatory processes, and altered diffusion parameters in a number of pathways – as possible endophenotypes of schizophrenia.

Key words: family risk group, schizophrenia, affective spectrum disorders, MRI, EEG, endophenotypes

Паникратова Яна Романовна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: panikratova@mail.ru

Томышев Александр Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Клочкова Инна Валериевна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Кананович Павел Сергеевич – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ НЦПЗ

Помыткин Артем Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Каледя Василий Глебович – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения психической патологии юношеского возраста ФГБНУ НЦПЗ

Лебедева Ирина Сергеевна – доктор биол. наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

НАРУШЕНИЯ ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦЕВЫХ ЭМОЦИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ): ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Спектор

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

Социальные когниции – процессы, лежащие в основе социальных взаимодействий, которые включают в себя распознавание и понимание своих и чужих эмоций, а также понимание психического состояния другого человека [25]. Выделяют 4 основных сферы социальных когниций: атрибутивный стиль, обработку (processing) и распознавание эмоций, модель психики человека (theory of mind), социальное восприятие [64].

Одним из ключевых механизмов невербального социального взаимодействия является распознавание лицевых эмоций, наряду с оценкой позы и жестов собеседника [10]. Анализ выражения лица собеседника не только позволяет поддерживать диалог в нужном ключе, узнавать о заинтересованности человека, его эмоциональном отношении к теме, но также дает возможность быстро оценить его дружелюбность или враждебность. Способность невербально взаимодействовать с собеседником является одним из важнейших факторов продуктивного межличностного контакта [47].

У людей, страдающих шизофренией, обнаруживаются нарушения в распознавании всех базовых лицевых эмоций [14, 17], то есть радости, удивления, страха, злости и отвращения [18, 19]. Нарушения восприятия эмоций тесно связаны с качеством жизни и социальным функционированием пациентов [42], и они могут быть предикторами исхода заболевания [83]. Эти нарушения обнаруживают на всех этапах развития болезни [26], а также и до развития психоза – в группах высокого риска [3, 44, 88], у здоровых родственников пациентов [48, 77], в том числе и у детей больных [32]. При этом, дефицит является неоднородным – пациенты испытывают большие затруднения в распознавании эмоций с отрицательной валентностью, нежели с положительной [45, 58]. По данным исследований наибольшие трудности больные испытывают при идентификации страха/испуга [23] и отвращения [12]. Сведения о стабильности нарушений

эмоционального восприятия разнятся. Одни авторы говорят об имеющихся корреляциях между успешностью распознавания всех базовых типов эмоций и выраженностью негативной [57] или продуктивной симптоматики [56]. По данным других авторов, они не связаны с выраженностью продуктивной или негативной симптоматики, но нарастают в течение болезни [46]. Также есть свидетельства, что вне зависимости от длительности заболевания и применяемой лекарственной терапии нарушения распознавания эмоций являются стабильными [23, 85]. Причины нарушений восприятия эмоций у больных шизофренией точно не известны, но на данный момент имеется несколько гипотез, пытающихся их объяснить. Среди них нестандартные паттерны при зрительном анализе лица другого человека [83], нарушения внимания [2], затрудненная обработка конфигурационной информации [21]. В ходе исследований восприятия лиц с помощью функциональной МРТ было выявлено, что у больных шизофренией не происходит активации участков лимбической системы, отвечающих за подсознательный анализ эмоций. Более того, в группах пациентов обнаружено снижение активации веретенообразной извилины, отвечающей за целостное восприятие лица, и в то же время, увеличение активации в нижней теменной коре, правом предклинье, левой средней височной доле – то есть областях, проводящих анализ отдельных черт лица [20]. Это говорит о нарушенном анализе целостных образов при избыточной концентрации на деталях.

Нейрофизиологические исследования нарушений эмоционального восприятия проводятся с использованием функциональной МРТ или ЭЭГ; фМРТ имеет высокое пространственное разрешение – с помощью него можно с высокой точностью определить локализацию участвующих в обработке информации областей. С другой стороны, оно не позволяет фиксировать точные временные рамки изменений в активности исследуемых структур. ЭЭГ

и метод регистрации вызванных потенциалов имеют высокое временное, но малое пространственное разрешение. Так как распознавание эмоций – это сложный процесс, вызывающий изменения активности во множестве различных структур в короткий промежуток времени и в определенной последовательности, фиксировать эти изменения с высокой точностью наиболее целесообразно с помощью регистрации вызванных потенциалов [51, 53].

Вызванные потенциалы (ВП) – слабые изменения на ЭЭГ, возникающие в ответ на определенный экзогенный стимул. Выделение ВП из общей картины ЭЭГ проводится с помощью усреднения сигнала (один и тот же стимул предъявляется несколько раз, после чего отрезки ЭЭГ, следующие за стимулом, суммируются). В результате этой процедуры образуется кривая последовательностей позитивных и негативных пиков, связанных с интересующим экзогенным событием [53]. Амплитуда пиков ассоциирована с уровнем внимания к стимулу, латентность – с продуктивностью обработки информации [72].

Процесс распознавания лиц и эмоций, которые они выражают, можно грубо разделить на 3 стадии: первичная обработка зрительной информации, распознавание лица и его черт, распознавание эмоциональной составляющей выражения лица. Эти этапы отражаются на кривой вызванного потенциала в виде компонентов P100 [52] для первого этапа, N170 [6] – для второго, N250 [80] и P300 [37, 62] – для третьего.

Компонент P100 – позитивный пик, возникающий приблизительно между 80 и 120 мс от предъявления стимула и регистрирующийся преимущественно в области затылочной коры. Известно, что в формирование потенциала вовлечены миндалины и левая веретенообразная извилина [15, 70]. Этот компонент отражает первичную обработку зрительной информации и автоматическое распределение внимания [52]. Амплитуда P100 больше в ответ на положительные стимулы нежели на отрицательные, что говорит о связи компонента с эмоциональным восприятием [63]. Дальнейшие исследования выявили, что P100 имеет большую амплитуду в ответ на лица, по сравнению с другими объектами [30]. Более того, амплитуда компонента у здоровых обследуемых больше в ответ на испуганные лица по сравнению с нейтральными [30, 66, 67]. Данные об изменениях в компоненте у больных шизофренией разнятся. В ходе более ранних исследований не было найдено различий в P100 между группами здорового контроля и больными [81, 86]. С другой стороны, по данным систематического обзора, последние исследования обнаруживают, что амплитуда компонента в ответ на нейтральные и радостные лица в группах больных шизофренией меньше по сравнению со здоровым контролем, но, в то же время, реакция компонента на испуганные лица не отличается от нормы [16]. Некоторые исследователи сообщают о половых различиях в компоненте – пациенты

мужского пола демонстрируют большие нарушения [49]. Также имеются данные о возможности разделения групп обследуемых с помощью P100 на больных шизофренией и здоровых. По данным [79] корректной классификации удалось добиться в 80%–90% случаев с помощью анализа полушарной асимметрии компонента. Но следует отметить, что в качестве зрительного стимула использовались геометрические фигуры, а не лица.

Компонент N170 – негативный пик, возникающий приблизительно между 150 и 180 мс от предъявления стимула, регистрирующийся преимущественно в теменно-затылочных областях более выраженный в правом полушарии [6]. Исследования источника компонента обнаруживают его связь с активностью веретенообразных извилин, затылочной коре и области латеральной теменно-затылочной борозды [6, 30]. N170 возникает в ответ на предъявление лицевых стимулов (обычные лица, перевернутые лица, искаженные лица, изолированное изображение глаз) [6] и, предположительно, отражает идентификацию человеческого лица и его отдельных черт [69]. Имеются данные и о том, что на латентность и амплитуду компонента влияет эмоциональное выражение лица [82], например стимулы с изображением лиц, выражающими радость, испуг или злость вызывают большую амплитуду N170 по сравнению с нейтральными лицами, о чем говорят данные мета-анализа [31]. Результаты многих исследований показывают снижение амплитуды и увеличение латентности N170 у больных шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми в ответ на эмоциональные лица [11, 38, 49, 61, 81], хотя имеются отдельные исследования, не обнаруживающие этих отличий [80, 86]. Данные об избирательности дефицита противоречивы. Многие исследователи не находят специфических для какой-либо эмоции изменений компонента и делают заключение об общем дефиците их распознавания [11, 76]. Другие наоборот обнаруживают снижение амплитуды компонента только в ответ на испуганные лица [38, 43]. Были найдены корреляции между выраженностью продуктивной симптоматики и снижением амплитуды компонента [11, 43, 81]. По другим данным связи изменений в N170 с клиническими симптомами нет, а снижение его амплитуды отражает общее нарушение социального функционирования. В связи с чем компонент рассматривается как возможный биомаркер социальной дисфункции [22, 61]. Больные шизофренией демонстрируют снижение амплитуды и латентности компонента, в то время как больные биполярным расстройством – только увеличенную латентность [87].

Компонент N250 – негативный пик, возникающий приблизительно между 180 и 300 мс от предъявления стимула, регистрирующийся преимущественно в лобно-центральных областях [73, 78]. Исследования источника компонента обнаруживают его связь с

активностью в медиальной, средней лобной и в веретенообразной извилинах [39, 43]; N250 отражает восприятие эмоциональной составляющей лицевого стимула [80]. Помимо этого, компонент показывает «знакомость» лица – его амплитуда имеет более высокие значения в ответ на изображения лиц общеизвестных или знакомых людей [29]. Также имеются сведения о том, что N250 может быть вызван в ответ на изображения птиц и машин при определенных лабораторных условиях [74, 75], то есть его возникновение не является специфичным для лицевых стимулов. Исследования нарушений компонента при шизофрении немногочисленны и противоречивы. В ряде работ [49, 80, 81] не находят изменений в латентности и амплитуде пика у больных шизофренией в сравнении с группой здоровых. С другой стороны, сообщают об искажениях пика у пациентов в ответ на нейтральные лица и корреляции этих искажений с продуктивной симптоматикой [43, 72], а также обнаруживают значительное увеличение латентности пика в сравнении со здоровыми испытуемыми в ответ на радостные, грустные, испуганные и нейтральные лица при снижении амплитуды компонента в ответ на испуганные, злые, радостные и удивленные лица [86]. Эти же авторы [87] в дальнейшем подтверждают полученные данные, и находят аналогичные нарушения у больных с биполярным расстройством.

Компонент P300 – позитивный пик, возникающий приблизительно между 300 и 500 мс от предъявления стимула и регистрирующийся преимущественно в центральных лобных и теменно-затылочных областях [33]. Регистрация компонента сопровождается активацией в медиальной лобной, медиальной теменной, левой латеральной префронтальной коре, верхней теменной извилине и правом височно-теменном узле [40]. Компонент считается эндогенным потенциалом, то есть его вызывают не непосредственно стимулы или их характеристики, а эмоциональная реакция на них [13]. P300 отражает деятельность высших когнитивных функций и помимо эмоциональной реакции на стимул [62] он также связан с процессами принятия решений и целенаправленным поддержанием внимания [11, 65]. Компонент реагирует большей амплитудой на приятные и неприятные зрительные стимулы в сравнении с нейтральными [36]. В то же время при реакции на эмоциональные лица его наибольшая амплитуда появляется в ответ на испуганные и радостные лица [4, 55, 84]. В отличие от других компонентов результаты исследований пика у больных шизофренией более однозначны. Несколько независимых мета-анализов, проведенных в разное время, сообщают об искажениях амплитуды и латентности компонента у пациентов [8, 9, 35, 68], в том числе уже при первом эпизоде болезни [68], а также у родственников больных [9]. В связи с этим P300 часто рассматривается как возможный эндофенотип шизофрении [9, 81]. Имеются свидетельства связи уменьшения амплитуды пика с транслокацией

длинного плеча 1 хромосомы и короткого плеча 11 хромосомы. Транслокация приводит к нарушению работы гена DISC1, который связан с развитием шизофрении [7]. Несмотря на то, что возникновение P300 может быть спровоцировано стимулом любой сенсорной модальности, большинство его исследований при шизофрении прибегают к звуковой стимуляции. Исследований со «зрительным P300» и тем более вызванным с помощью лицевых стимулов значительно меньше. Одни исследователи находят общее снижение амплитуды пика в ответ на все типы лицевых эмоций [11, 76], другие – более выраженный дефицит в ответ на негативные эмоции [59, 81], в частности, на испуганные лица [4, 80].

Несмотря на большое количество исследований, в настоящее время значительная часть аспектов нарушений эмоционального восприятия у больных шизофренией остается неизвестной. Многие исследования имеют крайне малый размер выборки, другие не учитывают время болезни и характер ее течения, третьи не предоставляют информации о клинической симптоматике. На данный момент можно лишь с уверенностью утверждать, что эмоциональное восприятие у больных изменено, однако влияние на него вышеуказанных аспектов, или, наоборот, стабильность этих нарушений остаются противоречивыми.

Цель исследования: определение особенностей восприятия лицевых эмоций у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством на основе анализа клинико-нейрофизиологических соотношений.

Задачи исследования:

1. Изучение особенностей зрительных вызванных потенциалов у больных шизофренией, шизоаффективным расстройством и у здоровых испытуемых в эксперименте распознавания лицевых эмоций.
2. Выявление уровней нарушения нейрональной обработки информации для эмоций радости и страха.
3. Изучение связи нарушений эмоционального восприятия с клинико-психопатологическими характеристиками пациентов.
4. Дифференциация испытуемых на основе нейрофизиологических показателей.
5. Изучение клинико-психопатологических характеристик выделенных групп пациентов.

Данное исследование обладает значительной степенью новизны. Так, впервые будет проведена дифференциация испытуемых на основе нейрофизиологических показателей и с учетом полученных данных определена структура клинико-психопатологических нарушений в выделенных группах пациентов.

Материал и методы исследования

В исследование планируется включить не менее 63 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, получающих стационарное лечение на базе отделений Московского научно-исследовательского института психиатрии и психиатрической клинической больницы №4

им. П.Б.Ганнушкина с диагнозом (согласно критериям МКБ-10) шизофрения (F20.x) или шизоаффективное расстройство (F25.x), родным языком которых является русский. Критериями невключения являются: сопутствующие психиатрические диагнозы, органические поражения ЦНС (в т.ч. травмы головы с потерей сознания и/или судорогами в анамнезе, эпилепсия), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, электросудорожная терапия в течение года до исследования, лицевая агнозия (прозопагнозия), выраженные двигательные нарушения, нескорректированные нарушения зрения. Исключение испытуемых будет происходить в случае отказа участника от продолжения участия в исследовании, его неадекватности, агрессивности, опасности для себя и/или окружающих, впервые выявленной в ходе записи ЭЭГ эпилептической активности или других грубых патологических изменений ритмов. В контрольную группу будут включены здоровые испытуемые (не менее 63 чел.), сопоставимые с группой пациентов по полу и возрасту, не имеющие психических заболеваний и родственников первой линии с таковыми, набравшие менее 6 баллов по продромальному опроснику PQ-16 и краткому опроснику депрессивной симптоматики (QIDS).

Размер выборки рассчитан на основании следующих показателей: уровень ошибки первого рода $\alpha=0,05$, уровень ошибки второго рода $\beta=0,2$, пропорция субъектов в первой группе $q_1=0,5$, пропорция субъектов во второй группе $q_0=0,5$, размер эффекта $E=0,5$, стандартное отклонение результата в популяции $S=1,0$.

Перед проведением процедур исследования каждому из потенциальных участников предлагается подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия утверждена этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. Исследование проводится в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), утвержденными Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379–2005).

Методы исследования

Будут использоваться клинико-психопатологический, психометрический, психологический, психофизиологический и статистический методы. Клинические характеристики будут оцениваться с помощью клинико-психопатологического метода с выделением ведущих характеристик и признаков психопатологических симптомов и синдромов, а также психометрического метода с использованием следующих инструментов: шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) [41], шкалы депрессии Калгари (CDSS) [1], шкалы мании Янга (YMRS)[89]; шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) [28], шкалы акатизии Барнеса (BARS) [5], шкалы патологических произвольных движений (AIMS) [60]. Валификация отсутствия психических расстройств

у контрольной группы будет осуществляться подготовленным специалистом с помощью беседы с испытуемым, а также с использованием скрининговых психометрических шкал: «Краткого опросника для оценки депрессивной симптоматики для самостоятельного заполнения» (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Reported Version – QIDS-SR) [71] и «Продромального опросника-16» (Prodromal Questionnaire-16 – PQ-16) [50], регистрирующего наличие продромальной симптоматики.

Стимульный материал. Изображения были взяты из набора *The Karolinska Directed Emotional Faces* (KDEF) [54]. Оригинальный набор включает 4900 изображений в формате JPEG, каждое из которых имеет размер 72x72 DPI (точек на дюйм). На изображениях представлены цветные фотографии 70 человек (35 муж. и 35 жен.), которые выражают 7 базовых эмоций (радость, удивление, отвращение, злость, страх, испуг или нейтральное выражение). Персонажи на фотографиях – актеры, в возрасте от 20 до 30 лет, не имевшие на момент съемки лицевой растительности и не использовавшие косметику, украшения, очки. Каждая фотография была сделана дважды (серия А и серия В) в 5 разных проекциях. Для текущего исследования была выбрана модификация вышеописанного набора, выполненная T.Goeleven и соавт. [24], проводившими валидацию оригинального материала. Модификация состоит из изображений серии А в прямой проекции (всего 490). Изображения были обрезаны так, что на снимке представлено только лицо актера. Были срезаны пространства выше линии роста волос, ниже подбородка и по бокам от скул. Таким образом, удастся избежать фиксации испытуемых на прическах, ушах и фоне фотографии. Из 490 фотографий для текущего исследования нами было отобрано 120 фотографий актеров, выражающих страх, радость или имеющих нейтральное выражение лица, по 40 уникальных изображений на каждую эмоцию. Отбор происходил по рейтингу узнаваемости эмоций на фотографиях, составленному при валидации набора, который предоставили его авторы. Так, рейтинг правильной идентификации эмоций для выбранных нейтральных лиц находился в диапазоне между 96,88% и 81,25%, для радостных лиц – между 100% и 98,44%, для испуганных – между 84,38% и 64,06%. С помощью программы Photoshop, на изображении M19NE была снижена яркость и увеличена контрастность, так как оно значительно отличалось от остальных изображений по этим параметрам. Остальные фотографии дополнительной обработке не подвергались.

Процедура. Электрическая активность мозга записывается с поверхности скальпа от 128 электродов с частотой оцифровки 500 Гц (система Electrical Geodesics Inc, Oregon, USA) в диапазоне частот от 0 до 200 Гц с использованием вертекса в качестве референтного электрода. Для предъявления стимулов используется монитор DELL 0G302H с диагональю

экрана 17 дюймов, частотой обновления 75 Гц и разрешением 1280x1280. Размер предъявляемых на экране изображений составляет 170 мм по горизонтали и 180 мм по вертикали, что соответствует средним размерам человеческого лица [34]. Расстояние от экрана до глаз испытуемого составляет 68 см, что является средним расстоянием при естественном общении [27]. Запись ЭЭГ проходит в одинаковых условиях для всех испытуемых: в затемненной, изолированной от звука комнате. Задача разделена на 3 блока. В каждом из блоков от испытуемого требуется максимально быстро идентифицировать эмоцию, появляющуюся на экране, с помощью нажатия кнопки. Первый блок состоит из 20 радостных лиц, и из 20 лиц, имеющих нейтральное выражение, второй блок – из 20 испуганных лиц и из 20 лиц, имеющих нейтральное выражение, 3-й блок – из 20 радостных лиц и 20 испуганных. В каждом блоке и в каждой серии фотографий отдельной эмоции соотношение изображений актеров мужского и женского пола составляло 1:1. Порядок предъявления изображений был псевдорандомизирован так, что повторения фотографий актеров, выражающих одну эмоцию, не происходит более 2-х раз подряд. Стимулы возникают на черном фоне, в центре экрана. Смена стимула происходит сразу после нажатия испытуемым кнопки или после 5000 мс от начала предъявления. Время межстимульного промежутка составляет от 2000 до 2500 мс и в каждом отдельном случае генерируется рандомизировано. В это время в центре экрана монитора возникает белый фиксационный крест на темном фоне. Порядок блоков произвольно меняется через каждые 10 испытуемых. Стимулы предъявляются с помощью программы E-prime, которая также фиксирует время реакции испытуемого на стимул и количество сделанных ошибок. После окончания записи ЭЭГ проводится регистрация сенсоров на голове испытуемого с помощью фотограмметрической системы Geodesic.

Переработка данных проводится на системе Netstation 4.4 (Electrical Geodesics Inc, Oregon, USA). Запись фильтруется в диапазоне 1–15 Гц, затем сегментировалась в диапазоне 100 мс до начала и 600 мс после начала предъявления стимулов. Сегменты составляют три категории, соответствующие

ответам на стимулы «радостные», «испуганные», «нейтральные» лица. Очистка записи проводится методом удаления артефактных эпох, коррекция вертикальных движений глаз – методом анализа независимых компонентов (ICA). Усреднение в каждой категории осуществляется для всех реализаций, в которых дан правильный ответ. Правильными считаются ответы, совпадающие с категорией стимула по сценарию исследования. При анализе монтаж электродов меняется на монтаж с усредненным референтом (таким образом, добавляется 129-й электрод – вертекс), затем проводится коррекция изолинии по предстимульному участку записи для исключения медленноволнового тренда. Анализируется участок от 0 до 600 мс от момента предъявления изображения. Анализ вызванной активности проводится путем попарного сравнения пиковых амплитуд каждого компонента между группами контроля и пациентов.

Статистический анализ полученных данных будет проведен с использованием программного обеспечения Statistica, EEG Lab для Windows и NetStation для Macintosh. Для выделения отдельных групп пациентов, основанных на нейрофизиологических показателях, будут использоваться методы кластеризации.

Заключение

Планируемое исследование направлено на определение особенностей восприятия лицевых эмоций у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством на основе анализа соотношений клинических и нейрофизиологических показателей. Исследование будет первым в своем роде, учитывая его дизайн, набор психометрических шкал и комплекс большого количества клинических и анамнестических данных. Существенной особенностью проекта является группировка обследуемых на основе нейрофизиологических показателей и соотнесение образовавшихся групп с клиническими характеристиками. Данный подход, возможно, позволит осуществить дифференциацию проявлений шизофрении на основе нейрофизиологических показателей, что в полной мере соответствует современным мировым тенденциям (например, проекту RDoC).

ЛИТЕРАТУРА

1. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Research*. 1990. Vol. 3, № 4. С. 247–251.
2. Addington J., Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophrenia Research*. 1998. Vol. 32, № 3. P. 171–181.
3. Addington J., Heinssen R. Prediction and Prevention of Psychosis in Youth at Clinical High Risk // *Annual Review of Clinical Psychology*. 2012. Vol. 9, № 1. P. 269–289.
4. An S.K., Lee S.J., Lee C.H., Cho H.S., Lee P.G., Lee E. Reduced P3 amplitudes by negative facial emotional photographs in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 64, № 2–3. P. 125–135.
5. Barnes T.R.E. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // *Br. J. Psychiatry*. 1989. Vol. 154, № 5. P. 672–676.
6. Bentin S., Allison T., Puce A., Perez E., McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans // *J. Cog. Neurosci.* 1996. Vol. 8, № 6. P. 551–565.
7. Blackwood D.H.R., Fordyce A., Walker M.T., St. Clair D.M., Porteous D.J., Muir W.J. Schizophrenia and Affective Disorders – Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family // *Amer. J. Hum. Gen.* 2001. Vol. 69, № 2. P. 428–433.
8. Bramon E. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 70, № 2–3. P. 315–329.
9. Bramon E., McDonald C., Croft R.J., Landau S., Fibey F. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study // *NeuroImage*. 2005. Vol. 27, № 4. P. 960–968.
10. Burgoon J.K., Newton D.A., Walther J.B., Baesler E.J. Nonverbal expectancy violations and conversational involvement // *J. Nonverbal Behav.* 1988. Vol. 13, № 2. P. 97–119.
11. Campanella S., Montedoro C., Streel E., Verbanck P., Rosier V. Early

- visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study // *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*. 2006. Vol. 36, № 2. P. 71–78.
12. Chambon V., Baudouin J.-Y., Franck N. The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia // *Neuropsychologia*. 2006. Vol. 44, № 12. P. 2437–2444.
 13. Dinteren R., Arns M., Jongsma M.A.L., Kessels R.P.C., Di Russo F. P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, № 2. P. e87347.
 14. Doop M.L., Park S. Facial expression and face orientation processing in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 170, № 2–3. P. 103–107.
 15. Do-Won Kim, Seung-Hwan Lee, Chang-Hwan Im. Source activation during facial emotion perception correlates with positive and negative symptoms scores of schizophrenia // *Ann. Inter. Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2013. P. 6325–6328.
 16. Earls H.A., Curran T., Mittal V. Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42, № 2. P. 519–527.
 17. Edwards J., Jackson H.J., Pattison P.E. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: A methodological review // *Clin. Psychol. Rev.* 2002. Vol. 22, № 6. P. 44.
 18. Ekman P., Friesen W. V., O'Sullivan M., Chan A., Diacoyanni-Tarlatzis I., Heider K., Krause R., LeCompte W. A., Pitcairn T., Ricci-Bitti P. E., Scherer K., Tomita, M., Tzavaras A. Universals and Cultural Differences in the Judgments of Facial Expressions of Emotion // *J. Personal. Soc. Psychol.* 1987. Vol. 53, № 6. P. 712–717.
 19. Ekman P. Facial expression and emotion. // *Amer. Psychol.* 1993. Vol. 48, № 4. P. 384–392.
 20. Fakra E., Salgado-Pin P., Delaveau P., Hariri A.R., Blin O. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100, № 1–3. P. 191–205.
 21. Fakra E., Jouve E., Guillaume F., Azorin J., Blin O. Relation between facial affect recognition and configural face processing in antipsychotic-free schizophrenia // *Neuropsychology*. 2015. Vol. 29, № 2. P. 197–204.
 22. Feuerriegel D., Churches O., Hoffmann J., Keage H. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review // *Clin. Neurophysiol.* 2015. Vol. 126, № 6. P. 1141–1158.
 23. Gaebel W., Wölwer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression // *Europ. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1992. Vol. 242, № 1. P. 46–52.
 24. Goeleven E., De Raedt R., Leyman L., Verschuere B. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study // *Cogn. Emotion*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 1094–1118.
 25. Green M.F. Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31, № 4. P. 882–887.
 26. Green M.F., Bearden M., Cannon T., Fiske A., Helleman G., et al. Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38, № 4. P. 854–864.
 27. Hall E.T. The hidden dimension // E.T. Hall, New York: Anchor Books, 1990. P. 119–125.
 28. Hawley C., Fineberg N., Roberts Ag., Baldwin D., Sahadevan A., Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide // *Inter. J. Psychiatr. Clin. Practice*. 2003. Vol. 7, № 4. P. 349–2257.
 29. Henson R.N. Electrophysiological and Haemodynamic Correlates of Face Perception, Recognition and Priming // *Cerebral Cortex*. 2003. Vol. 13, № 7. P. 793–805.
 30. Herrmann M.J., Ehls A., Muehlberger A., Fallgatter A. Source Localization of Early Stages of Face Processing // *Brain Topography*. 2005. Vol. 18, № 2. P. 77–85.
 31. Hinojosa J.A., Mercado F., Carretié L. N170 sensitivity to facial expression: A meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. Vol. 55. P. 498–509.
 32. Horton L.E., Bridgwater M.A., Haas G.L. Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia // *Cogn. Neuropsychiatr.* 2017. Vol. 22, № 3. P. 175–185.
 33. Hruby T., Marsalek P. Event-Related Potentials - the P300 Wave // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2003. Vol. 63, № 1. P. 55–63.
 34. Ibrahimagić-Seper L., Petricevic N., Celebic A., Selimovic E. Anthropometric differences between males and females in face dimensions and dimensions of central maxillary incisors // *Medicinskiglasnik*. 2006. Vol. 3, № 2. P. 58–62.
 35. Jeon Y.-W., Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications // *Psychophysiology*. 2003. Vol. 40, № 5. P. 684–701.
 36. Johnston J. Victor S., Miller D.R., Burleson M.H. Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance // *Psychophysiology*. 1986. Vol. 23, № 6. P. 684–694.
 37. Johnston V.S., Miller D.R., Burleson M.H. Multiple P3s to Emotional Stimuli and Their Theoretical Significance // *Psychophysiology*. 1986. Vol. 23, № 6. P. 684–694.
 38. Jung H.-T., Kim D.-W., Kim S., Im Ch.-H., Lee S.-H. Reduced source activity of event-related potentials for affective facial pictures in schizophrenia patients // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 136, № 1–3. P. 150–159.
 39. Kaufmann J.M., Schweinberger S.R., Burton A.M. N250 ERP Correlates of the Acquisition of Face Representations across Different Images // *J. Cogn. Neurosci.* 2009. Vol. 21, № 4. P. 625–641.
 40. Kawasaki Y., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Takeuchi M., Kurachi M. Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 94, № 1–3. P. 164–171.
 41. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13, № 2. P. 261–276.
 42. Kee K.S., Green M.F., Mintz J., Brekke J.S. Is Emotion Processing a Predictor of Functional Outcome in Schizophrenia? // *Schizophr. Bull.* 2003. Vol. 29, № 3. P. 487–497.
 43. Kim D.-W., Kim H.-S., Lee S.-H., Im C.-H. Positive and negative symptom scores are correlated with activation in different brain regions during facial emotion perception in schizophrenia patients: A voxel-based sLORETA source activity study // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 151, № 1–3. P. 165–174.
 44. Kim H.S., Shin N.Y., Choi J.-S., Jung M.H., Jang J.H., Kang D.-H., Kwon J.S. Processing of facial configuration in individuals at ultra-high risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 118, № 1–3. P. 81–87.
 45. Kohler C.G., Walker J.B., Martin E.A., Healey K.M., Moberg P.J. Facial Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 36, № 5. P. 1009–1019.
 46. Kucharska-Pietura K., David A.S., Masiak M., Phillips M.L. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness // *Brit. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187, № 6. P. 523–528.
 47. Lakin J.L., Chartrand T.L. Using Nonconscious Behavioral Mimicry to Create Affiliation and Rapport // *Psychol. Sci.* 2003. Vol. 14, № 4. P. 334–339.
 48. Lavoie M.-A., Plana I., Bedard J., Godmarie-Duhaime F., Jackson P.L., Achim A.M. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis // *Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 209, № 2. P. 129–135.
 49. Lee S.-H., Kim E.-Y., Kim S., Bae S.-M. Event-related potential patterns and gender effects underlying facial affect processing in schizophrenia patients // *Neurosci. Res.* 2010. Vol. 67, № 2. P. 172–180.
 50. Loewy R.L., Bearden C.E., Johnson J.K., Raine A., Cannon T.D. The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79, № 1. P. 117–125.
 51. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI // *Nature*. 2008. Vol. 453, № 7197. P. 869–878.
 52. Luck S.J., Hillyard S.A., Mouloua M., Woldorff M.G., Clark V.P., Hawkins H.L. Effects of spatial cuing on luminance detectability: Psychophysical and electrophysiological evidence for early selection // *J. Exper. Psychol.: Human Perception and Performance*. 1994. Vol. 20, № 4. P. 887–904.
 53. Luck S.J., Mathalon D.H., O'Donnell B.D., Hamalainen M.S. et al. A Roadmap for the Development and Validation of Event-Related Potential Biomarkers in Schizophrenia Research // *Biol. Psychiatr.* 2011. Vol. 70, № 1. P. 28–34.
 54. Lundqvist D., Flykt A., Öhman A. The Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) // 1998. CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, KarolinskaInstitutet, ISBN 91-630
 55. Luo W., Feng W., He W., Wang N.-Y., Luo Y.-J. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation // *NeuroImage*. 2010. Vol. 49, № 2. P. 1857–1867.
 56. Mandal M.K., Jain A., Haque-Nizamie S., Weiss U., Schneider F. Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms // *Psychiatr. Res.* 1999. Vol. 87, № 1. P. 39–46.
 57. Martin F., Baudoin J.-Y., Tiberghien G., Franck N. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2005. Vol. 134, № 1. P. 43–53.
 58. Marwick K., Hall J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing // *Brit. Med. Bull.* 2008. Vol. 88, № 1. P. 43–58.
 59. Mori K., Morita K., Shoji Y., Matsuoka T., Fujiki R., Uchimura N. State and trait markers of emotionally charged visual event-related potentials (P300) in drug-naïve schizophrenia: Visual P300 and schizophrenia // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66, № 4. P. 261–269.
 60. Munetz M.R., Benjamin S. How to Examine Patients Using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *Psychiatr. Serv.* 1988. Vol. 39, № 11. P. 1172–1177.
 61. Murashko A.A., Shmukler A. EEG correlates of face recognition in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review

- // Clin. Neurophysiol.. 2019. Vol. 130, № 6. P. 986–996.
62. Oliver-Rodriguez J.C., Guan Z., Johnston V.S. Gender differences in late positive components evoked by human faces // Psychophysiology. 1999. Vol. 36, № 2. P. 176–185.
 63. Olofsson J.K., Nordin S., Sequeira H., Polich J. Affective picture processing: An integrative review of ERP findings // Biol. Psychol.. 2008. Vol. 77, № 3. P. 247–265.
 64. Pinkham A.E., Penn D.L., Green M.F., Harvey P.D. Social Cognition Psychometric Evaluation: Results of the Initial Psychometric Study // Schizophr. Bull. 2016. Vol. 42, № 2. P. 494–504.
 65. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118, № 10. P. 2128–2148.
 66. Pourtois G. Electrophysiological Correlates of Rapid Spatial Orienting Towards Fearful Faces // Cerebr. Cort. 2004. Vol. 14, № 6. P. 619–633.
 67. Pourtois G., Dan E.S., Grandjean D., Sander D., Vuilleumier P. Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: Time course and topographic evoked-potentials mapping // Hum. Brain Mapping. 2005. Vol. 26, № 1. P. 65–79.
 68. Qiu Y., Tang Y.-X., Chan R.C.K., Sin X.-Y., He J., Chao L. P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis // PLoS ONE. 2014. Vol. 9, № 6. P. e97794.
 69. Rossion B., Jacques C. Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170 // NeuroImage. 2008. Vol. 39, № 4. P. 1959–1979.
 70. Rotshtein P., Richardson M.P., Winston J.S., Kiebel S.J., Vuilleumier P. Amygdala damage affects event-related potentials for fearful faces at specific time windows // Hum. Brain Mapping. 2009. Vol. 31, № 7. P. 1089–1105.
 71. Rush A.J., Trivedi M.H., Ibrahim H.M., Carmody T.J., Arnow B., et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression // Biol. Psychiatr. 2003. Vol. 54, № 5. P. 573–583.
 72. Sandhya G., Prakash H.P., Nayak K.R., Behere R.V., Bhandary P.R., Chinmay A.S. Event-Related Potentials in Response to Facial Affect Recognition in Patients with Schizophrenia // Neurophysiology. 2019. Vol. 51, № 1. P. 43–50.
 73. Schweinberger S.R., Pickering E.C., Jentsch I., Burton A.M., Kauffmann J.M. Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions // Cogn. Brain Res. 2002. Vol. 14, № 3. C. 398–409.
 74. Scott L.S., Tanaka J.W., Sheinberg D.L., Curran T. A. Reevaluation of the Electrophysiological Correlates of Expert Object Processing // J. Cogn. Neurosci. 2006. Vol. 18, № 9. P. 1453–1465.
 75. Scott L.S., Tanaka J.W., Sheinberg D.L., Curran T.A. The role of category learning in the acquisition and retention of perceptual expertise: A behavioral and neurophysiological study // Brain Res.. 2008. Vol. 1210. P. 204–215.
 76. Shah D., Knott V., Baddeley A., Bowers H., Collin C., et al. Impairments of emotional face processing in schizophrenia patients: Evidence from P100, N170 and P300 ERP components in a sample of auditory hallucinators // Inter. J. Psychophysiol. Vol. 134, 2018. P. 120–134.
 77. Surguladze S.A., Chkonia E.D., Kezeli A.R., David A.S., et al. The McCollough Effect and Facial Emotion Discrimination in Patients With Schizophrenia and Their Unaffected Relatives // Schizophr. Bull. 2012. Vol. 38, № 3. C. 599–607.
 78. Tanaka J.W., Curran T., Porterfield A.L., Collins D. Activation of Preexisting and Acquired Face Representations: The N250 Event-related Potential as an Index of Face Familiarity // J. Cogn. Neurosci. 2006. Vol. 18, № 9. P. 1488–1497.
 79. Tanaka S., Maezawa Y., Kirino E. Classification of Schizophrenia Patients and Healthy Controls Using P100 Event-Related Potentials for Visual Processing // Neuropsychobiology. 2013. Vol. 68, № 2. P. 71–78.
 80. Tempesta D., Stratta p., Marrelli A., Aloisi P., et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: an event-related potentials study // Rev. Psychiatr. 2014. Vol. 4, № 49. P. 183–186.
 81. Turetsky B.I., Kohler C.G., Indersmitten T., Bhati M.T., Gur R.C., et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: When and why does it go awry? // Schizophr. Res. 2007. Vol. 94, № 1–3. P. 253–263.
 82. Vuilleumier P., Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging // Neuropsychologia. 2007. Vol. 45, № 1. P. 174–194.
 83. Williams L.M., Loughand C.M., Gordon E., Davidson D. Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? // Schizophr. Res. 1999. Vol. 40, № 3. P. 189–199.
 84. Williams L.M., Palmer D., Liddell B.J., Song L., Gordon E. The ‘when’ and ‘where’ of perceiving signals of threat versus non-threat // NeuroImage. 2006. Vol. 31, № 1. P. 458–467.
 85. Wölwer W., Streit M., Gaebel W., Polzer U. Facial affect recognition in the course of schizophrenia // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 1996. Vol. 246, № 3. P. 165–170.
 86. Wynn J.K., Jee J., Horan W.P., Green M.F. Using Event Related Potentials to Explore Stages of Facial Affect Recognition Deficits in Schizophrenia // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 34, № 4. P. 679–687.
 87. Wynn J.K., Johshan C., Altshuler L.L., Green M.F., et al. Event-related potential examination of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia // Psychol. Med. 2013. Vol. 43, № 1. P. 109–117.
 88. Yong E., Barbato M., Penn D.L., Addington G., et al. Exploratory analysis of social cognition and neurocognition in individuals at clinical high risk for psychosis // Psychiatr. Res. 2014. Vol. 218, № 1–2. P. 39–43.
 89. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., Meyer. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity // Brit. J. Psychiatr. 1978. Vol. 133, № 5. P. 429–435.

НАРУШЕНИЯ ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦЕВЫХ ЭМОЦИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ): ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Спектор

Представлен дизайн исследования, целью которого является определение особенностей восприятия лицевых эмоций у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством на основе анализа клинично-нейрофизиологических соотношений. По результатам исследования будет уточнено соотношение продуктивной и негативной симптоматики с выраженностью дефицита распознавания эмоций.

Новизна исследования обусловлена дифференциацией испытуемых на основании нейрофизиологических показателей и последующем анализе клинично-психопатологической структуры внутри выявленных групп.

Ключевые слова: шизофрения, шизоаффективное расстройство, восприятие лицевых эмоций, вызванные потенциалы.

FACIAL AFFECT RECOGNITION IMPAIRMENTS IN SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER (CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS): DESIGN OF THE STUDY

V.A. Spektor

This article presents the design of the study, the purpose of which is to determine the characteristics of the perception of facial affect in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder based on an analysis of clinical and neurophysiological relationships. Based on the results of the study we will clarify the correlation of productive and negative symptoms with the severity of the emotions recognition

deficit. The novelty of the study is due to the differentiation of the subjects on the basis of neurophysiological indicators and the subsequent analysis of the clinical and psychopathological structure within the identified groups.

Keywords: schizophrenia, schizoaffective disorder, facial affect recognition, event related potentials.

Спектор Валерий Андреевич – младший научный сотрудник отдела клинично-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: spektr.v@serbsky.ru

ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ КРАТКОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ (BNSS) У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

О.О. Папсуев, Л.Г. Мовина, И.О. Гладышев, А.Б. Шмуклер

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

Несмотря на достижения современной психиатрической науки, шизофрения остается одним из наиболее тяжелых хронических психических расстройств, которое имеет серьезные социальные последствия, как для самих пациентов, так и для их ближайшего окружения. К таким последствиям относятся, прежде всего, нарушения социальной адаптации, которые проявляются во всех сферах жизни больных – в межличностных отношениях, в занятости, в независимом проживании [33]. Ухудшение социального функционирования больных шизофренией в большей степени связывают с дефицитом социально-когнитивных функций, а также с негативной симптоматикой, нежели с продуктивными психопатологическими расстройствами или нарушениями базовых когнитивных функций [6, 26, 27]. Негативные симптомы были описаны еще Блейлером и Крепелиным как ключевые, базовые для шизофрении [9, 19]. В дальнейших исследованиях было показано, что негативные симптомы представляют собой самостоятельный психопатологический феномен [4, 18]. Также была разработана мультидименсиональная модель негативных расстройств, в рамках которой выделяются 5 доменов: уплощенный аффект, алогия, асоциальность, ангедония, апатия. Предполагается, что эти домены имеют различный нейробиологический субстрат и являются самостоятельными терапевтическими мишенями [18]. Изучение структуры негативных расстройств с применением факторного анализа выявило, что вышеуказанные домены разделяются на 2 независимых кластера – апатия или снижение мотивации и удовольствия (включает апатию, асоциальность и ангедонию) и снижение экспрессивности (включает уплощенный аффект и алогию) [7, 8, 15, 31]. Данная модель негативных расстройств была названа 2-факторной, использовалась в различных шкалах

для оценки негативных симптомов и признавалась валидной. Однако в 2018–2019 годах было опубликовано 2 исследования, в одном из которых с количеством наблюдений 1 691 человек посредством факторного анализа была подтверждена кросс-культуральная валидность 5-факторной модели структуры негативных расстройств [3]. Во втором исследовании (n=1 113) использовался сетевой анализ, в результате которого было показано преимущество 5-факторной модели негативных расстройств по сравнению с 2-факторной моделью [30]. Авторы указанных исследований отмечают важное значение полученных результатов для понимания патофизиологических механизмов, своевременной диагностики и оценки негативных симптомов. Это имеет особую актуальность для пациентов из группы высокого риска развития психоза, поскольку в таких случаях негативная симптоматика появляется еще на продромальном этапе, часто задолго до манифестации психоза, и является единственной причиной обращения к врачу [29]. Следует отметить также возрастающее количество исследований, в которых мишенью новых подходов к лечению шизофрении становятся негативные симптомы [20]. Все вышеизложенное требует эффективного инструмента для оценки выраженности негативных симптомов, в том числе и в динамике. Одним из таких инструментов является краткая шкала оценки негативных симптомов шизофрении – BNSS, предложенная В.Kirkpatrick и соавт. и разработанная с учетом мультидименсиональной структуры негативных расстройств [17]. В многочисленных исследованиях были изучены психометрические свойства шкалы BNSS (межрейтерская и внутренняя согласованность, тест-ретест надежность, конкурентная, конструктивная, дискриминантная и предиктивная валидность), а в 2019 году шкала была валидизирована в мультицентровом

паневропейском исследовании на 9 европейских языках, включая русский [25].

Целью настоящего исследования явилось дальнейшее изучение психометрических свойств русскоязычной версии краткой шкалы оценки негативных симптомов (BNSS) у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе медико-реабилитационного отделения Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. К исследованию были привлечены 27 пациентов европеоидной расы с диагнозом шизофрения или расстройство шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10, в возрасте от 20 до 62 лет. Средний возраст составил $34,2 \pm 9,4$ лет, длительность заболевания – $13,0 \pm 8,4$ лет, в гендерной структуре выборки преобладали мужчины (17 чел., 62,9%). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании после предварительного ознакомления с процедурой и целями исследования, а также имели возможность получить ответы на вопросы, касающиеся данного исследования. Пациенты были обследованы с применением следующих психометрических инструментов: PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов) [16], CDSS (шкала депрессии Калгари у больных шизофренией) [2], PSP (шкала оценки личностного и социального функционирования) [23], BNSS (краткая шкала оценки негативных симптомов) [17], AES-C и AES-S (клиническая версия шкалы оценки апатии и самоопросник) [22].

Краткая шкала оценки негативных симптомов (BNSS)

В шкале BNSS имеется 13 пунктов, сгруппированных по шести субшкалам (табл. 1): ангедония (интенсивность/частота/ожидание удовольствия), переживание дистресса, социальная отгороженность (поведение/внутренние переживания), волевые нарушения (поведение/внутренние переживания), притупленный аффект (мимика/речь/жестикация), алогия (количество речи – бедность речи, уменьшение количества произносимых слов/недостаток спонтанности).

Шкала включает в себя руководство, оценочный лист и методическое пособие. Руководство содержит определение терминов, используемых в шкале, примеры по каждому пункту и инструкцию для полуструктурированного интервью, в том числе рекомендуемые вопросы. В методическом пособии поясняются рекомендуемые вопросы и примеры, оно предоставляет референсные данные для клинициста во время проведения обследования.

По всем пунктам шести субшкал наиболее высокие баллы соответствуют наибольшим нарушениям/

Таблица 1

Краткая шкала оценки негативных симптомов (BNSS)

I. Ангедония

1. Интенсивность получаемого удовольствия в процессе деятельности
2. Частота получаемого удовольствия в процессе деятельности
3. Интенсивность ожидаемого удовольствия в процессе деятельности в будущем

II. Недостаточность нормального переживания дистресса

4. Недостаточность нормального переживания дистресса

III. Социальная отгороженность

5. Социальная отгороженность: формы/модели/стереотипы поведения
6. Социальная отгороженность: внутренние переживания

IV. Волевые нарушения

7. Волевые нарушения: формы/модели/стереотипы поведения
8. Волевые нарушения: внутренние переживания

V. Притупленный аффект

9. Выражение лица
10. Эмоциональная выразительность речи
11. Экспрессивная жестикуляция

VI. Алогия

12. Количество речи
13. Спонтанность изложения дополнительной информации

проявлениям симптомов. Общий балл по шкале подсчитывается путем суммирования 13 отдельных пунктов, баллы по субшкалам подсчитываются путем суммирования отдельных пунктов в рамках каждой субшкалы. Шкала переживания дистресса имеет лишь один пункт, который определяет степень отсутствия переживания дистресса, но в остальном эта субшкала обрабатывается аналогичным образом. Диапазон оценок по шкале BNSS колеблется от 0 до 78 баллов.

Русскоязычная версия BNSS была разработана при помощи метода реверсивного перевода. Переведенная сотрудниками Московского НИИ психиатрии версия была вновь переведена на английский носитель того языка, на котором шкала была разработана. Реверсивно переведенная версия была проанализирована и одобрена авторами шкалы (Brian Kirkpatrick и Gregory Strauss).

Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) является одним из наиболее широко используемых инструментов для оценки психопатологической симптоматики при шизофрении. В ней представлены подшкалы позитивных симптомов (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, возбуждение, идеи величия, подозрительность/преследование, враждебность), негативных симптомов (уплощение аффекта, эмоциональная отстраненность, недостаточный

раппорт, пассивно-апатическая социальная отгороженность, трудности в абстрактном мышлении, недостаток спонтанности и плавности речи, стереотипность мышления) и общей психопатологической симптоматики (озабоченность соматическими ощущениями, тревога, чувство вины, напряжение, манерность и позирование, депрессия, моторная заторможенность, малоконтактность/некооперативность, необычное содержание мыслей, дезориентация, трудности концентрации внимания, снижение критичности и осознания болезни, волевые нарушения, ослабление контроля импульсивности, загруженность психическими переживаниями, активный уход от социальных взаимодействий). Выраженность всех 30 пунктов шкалы оценивается в баллах от 1 (отсутствие признака) до 7 (крайняя выраженность признака).

Шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (CDSS) использовалась для оценки депрессивных симптомов. Она включает в себя 9 пунктов: депрессия, безнадежность, самоуничтожение, идеи обвинения, патологическое чувство вины, утрення депрессия, ранние пробуждения, суицид, наблюдаемая депрессия. Каждый пункт оценивается в баллах от 0 (отсутствие признака) до 3 (тяжелая степень). Оценка более шести баллов по данной шкале отражает клинически выраженную степень депрессии.

Шкала оценки личностного и социального функционирования (PSP) использовалась для оценки социального функционирования пациентов, включенных в исследование. Диапазон оценки от 0 до 100 баллов базируется на результатах клинического интервью, учитывающего функционирование обследуемого за последний месяц в четырех основных областях: социально полезная активность, личные и социальные отношения, самообслуживание, поведение. Данная шкала представляет собой валидный и эффективный инструмент, помогающий оценить результаты курса лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра на кратких, средних и длительных сроках, и имеет высокую межрейтерскую надежность. Более высокий балл по этой шкале отображает лучшее функционирование.

Шкала оценки апатии (AES) включает в себя самоопросник для пациента (AES-S), опросник для информанта (AES-I) (в настоящем исследовании не применялся) и опросник для клинициста (AES-C), который рекомендуется заполнять после проведения полуструктурированного интервью. Все версии шкалы AES состоят из 18 утверждений, которые в свою очередь затрагивают поведенческие, когнитивные и эмоциональные аспекты проявлений апатии. В ходе обследования оценивается целенаправленность поведения пациента, степень угасания его интересов, выраженность эмоционального безразличия по шкале от 1 до 4 за последние 4 недели. В клинической версии шкалы апатии (AES-C) значимым является не только сбор информации об интересах и увлечениях

больного, но и степень детализации рассказа пациента о том, как проходит его день, интенсивность и продолжительность участия пациента в различных мероприятиях, круг его интересов. Важным критерием оценки также являются аффективные реакции пациента (вербальные и невербальные). Пороговые баллы AES располагаются от 18 до 72. При оценке здоровых взрослых людей характерны значения: AES-C=26±6, AES-S=28±6. Шкала AES является надежным инструментом для избирательной оценки выраженности апатии как негативного симптома, к ее достоинствам относятся простота, краткость применения и комплексный характер проводимой оценки [1].

На момент обследования все пациенты находились вне острой фазы заболевания (средний балл по шкале PANSS составил 63,8±16,0), постоянно принимали поддерживающую терапию в стабильных дозах. Суточная доза антипсихотиков была переведена в оланзапиновый и хлорпромазиновый эквивалент [12], величина которого составляла в среднем 13,1±8,3 и 415,4±271,7 соответственно (2 участника не принимали антипсихотическую терапию на момент включения в исследование). Два пациента имели выраженную аффективную патологию, еще у 4 пациентов по шкале CDSS была выявлена клинически значимая степень депрессивных симптомов. В 1 случае отсутствовали сведения по одному пункту исследуемой шкалы, проведенные расчеты учитывали эти данные.

Критериями исключения были: 1) неспособность дать информированное согласие, 2) алкогольная или наркотическая зависимость/пагубное употребление за последние шесть месяцев.

Демографические показатели: возраст, пол, раса, образование (количество лет обучения), образование родителей (количество лет обучения), а также клинические данные, такие как наследственная отягощенность, длительность заболевания, количество госпитализаций, вид и дозировка антипсихотических препаратов и сопутствующих лекарств были собраны в каждом отдельном случае. Основные социально-демографические и клинические характеристики изученной группы пациентов приведены в табл. 2.

Результаты

Внутренняя согласованность шкалы BNSS. С целью определения внутренней согласованности шкалы BNSS было определено значение α Кронбаха. Стандартизованная α Кронбаха для шкалы составила 0,93. Корреляционные связи между пунктами шкалы определялись методом Спирмена: были получены от умеренных до заметных корреляций (по шкале Чеддока), средняя корреляция между пунктами $r=0,53$ ($p<0,05$) (табл. 3). Необходимо отметить, что каждый пункт шкалы BNSS значимо коррелировал с общим баллом, при этом значения составили от $r=0,45$ ($p<0,05$) для пункта «Недостаточность

нормального переживания дистресса» до $r=0,82$ ($p<0,05$) для пунктов «Интенсивность переживаемого удовольствия в процессе деятельности в будущем» и «Волевые нарушения: внутренние переживания». При удалении каждого пункта, значение α Кронбаха варьировало от 0,92 до 0,93. Для определения достаточности количества пунктов шкалы для описания

Таблица 2

Основные характеристики выборки

Характеристики	Среднее значение	Стандартное отклонение (СО)
Возраст (лет)	34,2	9,4
Образование (в годах)	15,0	2,6
Длительность заболевания (в годах)	13,0	8,3
Оланзапиновый эквивалент	13,1	8,3
Количество госпитализаций	1,9	1,8
PANSS, общий балл	63,8	16,0
Балл по Р-подшкале PANSS	12,8	4,4
Балл по N-подшкале PANSS	18,1	5,8
Балл по G-подшкале PANSS	32,9	8,1
PSP, общий балл	58,7	13,7
CDSS, общий балл	3,4	3,0
AES-C, общий балл	45,9	9,5
AES-S, общий балл	36,9	7,6

Примечания: Р-подшкала PANSS – подшкала позитивных симптомов, N-подшкала PANSS – подшкала негативных симптомов, G-подшкала PANSS – подшкала общих психопатологических симптомов; PSP – шкала оценки социального функционирования; CDSS – шкала оценки депрессии при шизофрении Калгари; AES-C – шкала оценки апатии, версия для клинициста, AES-S – шкала оценка апатии, самоопросник.

исследуемого феномена были построены 2 гипотезы: увеличение количества пунктов шкалы на 5 единиц и уменьшение количества пунктов шкалы на 5 единиц. При построении гипотезы на увеличение количество пунктов шкалы на 5, прогнозируемая α Кронбаха увеличивалась лишь на 0,01 до 0,94. При построении гипотезы на уменьшение количества пунктов шкалы на 5, прогнозируемая α Кронбаха уменьшалась до 0,89.

Конструктивная валидность

Конвергентная валидность. Для оценки конвергентной валидности были проведены сопоставления с подшкалой негативных синдромов шизофрении шкалы PANSS и со шкалой апатии AES.

Сильные корреляционные связи были выявлены с подшкалой негативных симптомов PANSS ($r=0,84$, $p<0,001$). При корреляционном анализе пунктов шкалы BNSS с негативным кластером в рамках 5-ти факторной модели PANSS [34] были выявлены статистически достоверные связи общего балла BNSS со всеми пунктами негативной подшкалы PANSS, а также с пунктом G7 (моторная заторможенность) подшкалы общепсихопатологических симптомов PANSS. Пункты 1–3 шкалы BNSS, оценивающие ангедонию, положительно коррелировали с пунктом N2 (эмоциональная отстраненность) ($r=0,78$, $r=0,66$, $r=0,76$, $p<0,001$ соответственно) и пунктом N4 (пассивно-апатическая социальная отгороженность) ($r=0,66$, $r=0,61$, $r=0,79$, $p<0,001$ соответственно). Пункты 5–6 (асоциальность) и пункты 7–8 (абулия) шкалы BNSS положительно коррелировали с пунктом N4 (пассивно-апатическая социальная отгороженность) PANSS ($r=0,77$, $r=0,66$, $r=0,67$, $r=0,80$, $p<0,001$ соответственно). Пункты 9–11

Таблица 3

Внутренняя согласованность шкалы BNSS

	Среднее=27,1 СО=14,5, α Кронбаха: 0,930662, α стандартизованная: 0,931930 Средняя корреляция между пунктами: 0,532218				
	Среднее, если переменная удалена	Дисперсия, если переменная удалена	СО, если переменная удалена	Корреляция с общим баллом	α , если переменная удалена
П1. BNSS	25,2	167	12,9	0,73	0,92
П2. BNSS	25,5	176	13,3	0,56	0,93
П3. BNSS	25,0	162	12,7	0,83	0,92
П4. BNSS	25,9	174	13,2	0,61	0,93
П5. BNSS	24,7	180	13,4	0,63	0,93
П6. BNSS	25,2	179	13,4	0,64	0,93
П7. BNSS	25,0	179	13,4	0,64	0,93
П8. BNSS	24,8	175	13,2	0,75	0,92
П9. BNSS	24,5	169	13,0	0,69	0,93
П10. BNSS	24,6	170	13,1	0,66	0,93
П11. BNSS	24,3	165	12,8	0,78	0,92
П12. BNSS	25,9	175	13,2	0,73	0,92
П13. BNSS	24,8	169	13,0	0,71	0,92

Конвергентная валидность шкалы BNSS в сопоставлении со шкалой PANSS и шкалой AES

PANSS	BNSS													
	Ангедония			Дистресс	Асоциальность		Абулия		Эмоциональная экспрессивность			Алогия		Сумма BNSS
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
N1	0,43	0,33	0,46	0,37	0,28	0,50	0,44	0,48	0,85*	0,74*	0,76*	0,52	0,51	0,68*
N2	0,78*	0,67*	0,76*	0,53	0,59	0,54	0,47	0,54	0,45	0,40	0,62*	0,53	0,52	0,75*
N3	0,63*	0,42	0,51	0,26	0,37	0,75*	0,49	0,59	0,49	0,53	0,54	0,33	0,40	0,66*
N4	0,66*	0,61*	0,79*	0,43	0,77*	0,66*	0,67	0,80*	0,52	0,49	0,69*	0,57	0,63*	0,83*
N5	0,24	0,14	0,37	0,61*	0,35	0,53	0,23	0,44	0,38	0,31	0,38	0,69*	0,52	0,48
N6	0,50	0,44	0,52	0,55	0,50	0,58	0,59	0,61*	0,54	0,56	0,70*	0,80*	0,77*	0,76*
N7	0,40	0,27	0,51	0,45	0,42	0,59	0,31	0,33	0,36	0,28	0,34	0,41	0,30	0,45
Сумма N	0,65*	0,50	0,71*	0,58	0,60*	0,77*	0,59	0,71*	0,67*	0,63*	0,74*	0,69*	0,66*	0,85*
G5	-0,06	-0,17	-0,04	-0,22	0,18	-0,03	-0,22	0,14	0,11	-0,09	-0,04	0,03	0,01	-0,03
G7	0,26	0,11	0,22	0,27	0,24	0,37	0,47	0,27	0,62*	0,56	0,67*	0,46	0,46	0,53
G8	0,20	0,18	0,33	-0,02	0,46	0,15	-0,13	0,27	-0,11	-0,21	0,07	-0,05	-0,05	0,16
G13	0,32	0,18	0,15	0,14	0,18	0,33	0,57	0,42	0,36	0,20	0,25	0,18	0,37	0,37
G14	0,17	0,28	0,35	-0,14	0,43	0,05	0,13	0,28	0,14	0,12	0,14	-0,12	0,05	0,25
AES-C (общий балл)	0,55	0,39	0,65	0,62	0,46	0,74*	0,51	0,72*	0,75*	0,65	0,75*	0,69*	0,80*	0,83*

Примечания: * – $p < 0,001$; N-подшкала PANSS – подшкала негативных симптомов; G-подшкала PANSS – подшкала общих психопатологических симптомов; AES-C – шкала оценки апатии, версия для клинициста.

(уплощенный аффект) положительно коррелировали с пунктом N1 (уплощенный аффект) ($r=0,84$, $r=0,74$, $r=0,76$, $p < 0,001$). Пункты 12 и 13 (алогия) положительно коррелировали с пунктом N6 (недостаток спонтанности и плавности речи) ($r=0,80$, $r=0,77$, $p < 0,001$) (табл. 4).

Также были определены сильные корреляционные связи общего балла шкалы BNSS со шкалой апатии, заполняемой клиницистом (AES-C) ($r=0,83$, $p < 0,001$) и с самоопросником AES-S ($r=0,79$, $p < 0,001$). При этом общий балл шкалы апатии AES-C значимо не коррелировал ни с общим баллом шкалы CDSS ($r=0,03$, $p > 0,1$), ни с пунктом G6 (депрессия) шкалы PANSS ($r=0,38$, $p > 0,1$).

При проведении факторного анализа методом извлечения главных компонент с varimax вращением для «сырых» данных, была получена двухфакторная модель, объясняющая гипотезу в 55,4% для первого фактора и 13,4% для второго фактора с собственными значениями 7,2 и 1,8 соответственно (табл. 5). Под первым фактором лежит модель нарушения экспрессии, под вторым – ангедония и частично асоциальность и абулия.

Дискриминантная валидность. При проведении корреляционного анализа общего балла шкалы BNSS были выявлены умеренные корреляции с подшкалой

Таблица 5

Факторный анализ шкалы BNSS

Переменная	Фактор 1	Фактор 2
П 1. BNSS	0,353134	0,764117*
П 2. BNSS	0,031773	0,893934*
П 3. BNSS	0,376833	0,866421*
П 4. BNSS	0,597407	0,340414
П 5. BNSS	0,164044	0,843503*
П 6. BNSS	0,672949	0,306077
П 7. BNSS	0,426517	0,563952
П 8. BNSS	0,431264	0,710252*
П 9. BNSS	0,887775*	0,131013
П 10. BNSS	0,801170*	0,184514
П 11. BNSS	0,783409*	0,358307
П 12. BNSS	0,790845*	0,279472
П 13. BNSS	0,761889*	0,306779
Общая дисперсия	4,721946	4,229052
Общая доля	0,363227	0,325312

Примечания: извлечение методов главных компонент (* $>0,7$).

Дискриминантная валидность шкалы BNSS

PANSS	BNSS													Сумма BNSS
	Ангедония			Дистресс	Асоциаль- ность		Абулия		Эмоциональная экспрессивность			Алогия		
	1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	
G2	0,27	0,34	0,47	0,02	0,38	0,17	0,50	0,51	0,30	0,32	0,26	0,25	0,41	0,45
G3	0,02	0,09	0,04	-0,34	0,13	-0,12	0,21	0,18	-0,05	-0,16	0,10	-0,05	0,15	0,09
G4	0,09	-0,02	0,17	-0,33	0,23	-0,03	0,13	0,11	0,03	0,06	0,21	-0,01	0,10	0,10
G6	0,41*	0,53*	0,49*	-0,03	0,41	0,13	0,62*	0,40	0,41	0,30	0,35	0,04	0,27	0,49
Р сумма	0,21	0,22	0,42	0,10	0,47	0,41	0,38	0,58	0,53	0,29	0,45	0,22	0,29	0,48
CDSS общий балл	0,19	0,32	0,29	-0,43	0,25	-0,06	0,46	0,34	0,10	0,06	0,19	-0,13	0,11	0,24

Примечания: * – $p < 0,001$; Р-подшкала PANSS – подшкала позитивных симптомов; G-подшкала PANSS – подшкала общих психопатологических симптомов; CDSS – шкала оценки депрессии при шизофрении Калгари.

позитивных симптомов PANSS ($r=0,48$, $p < 0,001$) и пунктом G6 (депрессия) ($r=0,49$, $p < 0,001$). При этом значимых достоверных корреляций с общим баллом шкалы CDSS ($r=0,24$, $p > 0,05$) выявлено не было. Были отмечены умеренные корреляции пунктов 1–3 (ангедония) шкалы BNSS с пунктом G6 шкалы PANSS ($r=0,40$, $r=0,53$, $r=0,49$, $p < 0,001$ соответственно) и заметная корреляция пункта 7 (волевые нарушения: формы/модели/стереотипы поведения) шкалы BNSS с пунктом G6 шкалы PANSS ($r=0,62$, $p < 0,001$), но не с общим баллом шкалы CDSS. В то же время определено отсутствие или слабые отрицательные корреляции пункта 4 (недостаточность нормального переживания дистресса) шкалы BNSS и пунктов шкалы PANSS, оценивающих тревогу, депрессию, чувство вины и гнев (табл. 6).

Не было зарегистрировано значимых корреляционных связей суммарного балла шкалы BNSS с такими показателями как: образование пациента ($r=-0,06$, $p > 0,1$), длительность заболевания ($r=0,07$, $p > 0,1$), наследственность ($r=-0,34$, $p > 0,1$), количество госпитализаций ($r=-0,03$, $p > 0,1$), оланзапиновый эквивалент ($r=0,26$, $p > 0,1$). При оценке корреляционных связей всех пунктов шкалы BNSS и лекарственной нагрузки были установлены лишь умеренные отношения значения оланзапинового эквивалента с тремя пунктами, оценивающими эмоциональную экспрессивность: выразительность мимики ($r=0,38$, $p < 0,05$), выразительность речи ($r=0,43$, $p < 0,05$), выразительность жестикуляции ($r=0,43$, $p < 0,05$).

Также были оценены взаимосвязи шкалы BNSS, AES-C и подшкалы негативных симптомов шкалы PANSS и показателей шкалы социального функционирования PSP. Все три шкалы, оценивающие негативные симптомы, отрицательно коррелировали с общим баллом шкалы PSP, при этом у шкалы BNSS корреляционные связи были наиболее сильными

(BNSS: $r=-0,80$, $p < 0,001$; AES-C: $r=-0,65$, $p < 0,05$; PANSS (N): $r=-0,61$, $p < 0,001$).

Обсуждение

В результате статистического анализа были получены данные, позволяющие говорить о достаточной внутренней согласованности русскоязычной версии шкалы BNSS. Полученное нами значение α Кронбаха (0,93) повторяет результаты проведенных ранее исследований. Так В. Kirkpatrick и соавт. на выборке в 20 пациентов приводят величину α Кронбаха в 0,93, аналогичные данные получены М. Bischof и соавт. на выборке в 75 пациентов [7, 17]. В мультицентровом валидизационном исследовании шкалы BNSS ($n=249$) значение α Кронбаха составило 0,94 [25]. Анализ достаточности количества пунктов шкалы BNSS подтвердил, что все 13 пунктов оценивают общие для негативного симптомокомплекса феномены, при этом количество пунктов шкалы является оптимальным для данного инструмента.

Исследование конвергентной валидности показало, что шкала BNSS имеет сильные корреляции с другими шкалами, оценивающими негативную симптоматику (PANSS, AES-C, AES-S), при этом были получены статистически достоверные связи как с общим баллом негативной подшкалы PANSS, так и внутри доменов, оценивающих сходные симптомы. Аналогичные результаты приводятся авторами других исследований [7, 13, 17, 25, 28], в которых были получены также сильные корреляции между оценками по шкале BNSS и по шкале SANS (шкала для оценки негативных симптомов). Таким образом, шкала BNSS позволяет достоверно оценивать те же самые психопатологические феномены, что и ранее валидизированные, широко применяемые шкалы, надежность которых не вызывает сомнений. Обращает на себя внимание, что шкала BNSS более

подробно описывает негативные расстройства, нежели подшкала негативных симптомов PANSS: один пункт подшкалы негативных симптомов PANSS коррелирует с 2–4 пунктами шкалы BNSS. S.R.Marder, S.Galderisi [21] также отмечают более выраженную чувствительность шкалы BNSS к негативной симптоматике в сравнении с PANSS как за счет большего количества пунктов, оценивающих тот или иной домен, так и за счет возможности прицельной оценки ангедонии и апатии. Кроме того, BNSS, в отличие от PANSS, позволяет оценить не только поведение и способность к целенаправленной активности, но и степень заинтересованности в данной деятельности [11].

Изучение факторной структуры шкалы BNSS показывает схожие результаты с другими исследованиями психометрических возможностей данного инструмента. Нами также была получена 2-факторная модель, подтверждающая концепцию дихотомической структуры негативных расстройств: нарушение эмоциональной экспрессивности и комплекс апатия/абулия/асоциальность [10, 17, 24].

При изучении дискриминантной валидности шкалы BNSS было выявлено отсутствие корреляций общего балла с общим баллом шкалы CDSS, а также с пунктами шкалы PANSS, оценивающими напряжение, гнев, чувство вины и слабые корреляции с общим баллом подшкалы позитивных симптомов PANSS и пунктом G6 (депрессия). Обращает на себя внимание практически полное отсутствие или слабые отрицательные корреляции пункта 4 (недостаточность нормального переживания дистресса) BNSS и пунктов шкалы PANSS, оценивающих тревогу, депрессию, чувство вины и гнев. Таким образом, дистресс, связанный с переживаемыми негативными симптомами, не является производным аффективной симптоматики. Эти данные подтверждают, что шкала BNSS оценивает негативные симптомы, при этом включение пункта 4 (недостаточность нормального переживания дистресса) позволяет разделять первичную и вторичную негативную симптоматику [7, 17, 32].

В отличие от полученных ранее M.Bischof и соавт. умеренных корреляций общего балла шкалы BNSS и шкалы AES-C [7], нами были получены сильные статистически значимые связи данных инструментов. Различие в результатах можно объяснить тем, что в исследовании 2016 года шкалу апатии заполняли медицинские сестры, которые не были специально обучены и руководствовались своими наблюдениями за поведением пациентов в отделении. В то время как в настоящем исследовании использовались две версии шкалы апатии (клиническая и самоопросник), при этом клиническая версия заполнялась врачами-психиатрами в ходе полуструк-

турированного интервью. Интересным также представляется тот факт, что общий балл самоопросника AES коррелировал с общим баллом шкалы BNSS с высокой степенью достоверности, что требует дальнейшего изучения.

Отрицательное влияние негативной симптоматики на социальное функционирование подтверждено многими авторами [5, 14]. При этом отмечается, что комплекс симптомов ангедония/асоциальность/апатия (включающий один или несколько доменов) в большей степени ухудшает социальное функционирование, нежели уменьшение экспрессивности (включаются алогия и уплощение аффекта). Полученные в ходе настоящего исследования результаты взаимосвязи негативных симптомов и социального функционирования согласуются с данными литературы, подтверждают конвергентную валидность и большую эффективность шкалы BNSS для изучения влияния негативной симптоматики на социальное функционирование в сравнении с подшкалой негативных симптомов PANSS и шкалой апатии AES.

Ограничениями данного исследования является то, что не проводилось исследования межрейтерской согласованности и стабильности результатов при повторном тестировании (тест-ретест надежность). Однако данные сходных исследований, как оригинальной версии шкалы на английском языке, так и некоторых иноязычных вариантов показывают хорошие результаты по этим показателям. Также небольшая выборка не позволяла проводить исследование 5-факторной модели шкалы, подтвержденной некоторыми публикациями. Достаточно строгие критерии включения, отсутствие в выборке пациентов с тяжелыми прогрессивными формами заболевания являются препятствием для экстраполяции полученных результатов на общую популяцию больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Таким образом, в настоящем исследовании подтверждена высокая внутренняя согласованность и конструктивная валидность русскоязычной версии шкалы BNSS, что позволяет применять данный инструмент для оценки негативного симптомокомплекса у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. В сравнении с другими шкалами для оценки негативной симптоматики шкала BNSS обнаруживает ряд преимуществ: краткость обследования (15–20 минут), наличие полуструктурированного интервью и четких «якорных» критериев, высокая чувствительность к первичной негативной симптоматике, более подробное описание каждого из пяти негативных доменов, включая оценку не только наблюдаемого поведения, но и отношения к этому поведению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миняйчева М.В., Гладышев И.О., Кисельникова Л.Г. и соавт. Опыт применения шкалы оценки апатии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. № 4. С. 17–25.
2. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale // Br J Psychiatry Suppl. 1993. N 22. P. 39–44.
3. Ahmed A.O., Kirkpatrick B., Galderisi S. et al. Cross-cultural validation of the 5-factor structure of negative symptoms in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2018. Vol. 45. N 2. P. 305–314.
4. Andreasen N.C., Arndt S., Miller D. et al. Correlational studies of the scale for the assessment of negative symptoms and the scale for the assessment of positive symptoms: an overview and update // Psychopathology. 1995. Vol. 28. P. 7–17.
5. Ang M.S., Rekhi G., Lee J. Validation of the Brief Negative Symptom Scale and its association with functioning // Schizophr. Res. 2019. Vol. 208. P. 97–104.
6. Bechi M., Riccaboni R., Ali S. et al. Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: preliminary findings // Psychiatry Res. 2012. Vol. 198. P. 371–377.
7. Bischof M., Obermann C., Hartmann M.N. et al. The brief negative symptom scale: validation of the German translation and convergent validity with self-rated anhedonia and observer-rated apathy // BMC Psychiatry. 2016. N 16. P. 415.
8. Blanchard J.J., Cohen A.S. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment // Schizophr. Bull. 2006. Vol. 32. P. 238–245.
9. Bleuler E. [Dementia praecox or the group of schizophrenias] // Vertex. 2010. Vol. 21. P. 394–400.
10. Daniel D.G. Issues in Selection of Instruments to Measure Negative Symptoms // Schizophr. Res. 2013. Vol. 150. Issues 2–3. P. 343–345.
11. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions // Lancet Psychiatry. 2018. N 5. P. 664–677.
12. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing // Am J Psychiatry. 2010. Vol. 167. N 6. P. 686–693.
13. Gehr J., Glenthøj B., Ødegaard Nielsen M. Validation of the Danish version of the brief negative symptom scale // Nord J Psychiatry. 2019. Vol. 73. N 7. P. 425–432.
14. Harvey P.D., Khan A., Keefe R.S.E. Using the positive and negative syndrome scale (PANSS) to define different domains of negative symptoms: prediction of everyday functioning by impairments in emotional expression and emotional experience // Innov. Clin. Neurosci. 2017. Vol. 14. P. 18–22.
15. Jang S.K., Choi H.I., Park S. et al. A two-factor model better explains heterogeneity in negative symptoms: evidence from the positive and negative syndrome scale // Front. Psychol. 2016. Vol. 7. P. 707.
16. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. 1987. Vol. 13. N 2. P. 261–276.
17. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L. et al. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties // Schizophr Bull. 2011. Vol. 37. N 2. P. 300–305.
18. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter Jr. W.T., Marder S.R. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms // Schizophr. Bull. 2006. Vol. 32. P. 214–219.
19. Kraepelin E. In: Robertson M.R., ed. Dementia Praecox and Paraphrenia. New York, NY: Krieger Publishing. 1919.
20. Marder S.R., Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 24. N 5. P. 737–743.
21. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // World Psychiatry. 2017. Vol. 16. P. 14–24.
22. Marin R.S., Biedrzycki R.C., Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale // Psychiatry Res. 1991. Vol. 38. N 2. P. 143–162.
23. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatr. Scand. 2000. Vol. 101. P. 323–329.
24. Mucci A., Galderisi S., Merlotti E. et al. The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia // Eur Psychiatry. 2015. Vol. 30. N 5. P. 641–647.
25. Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // Eur. Neuropsychopharmacol. 2019. Vol. 29. N 8. P. 947–959.
26. Rabinowitz J., Levine S.Z., Garibaldi G. et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data // Schizophr. Res. 2012. Vol. 137. P. 147–150.
27. Strassnig M., Bowie C., Pinkham A.E. et al. Which levels of cognitive impairments and negative symptoms are related to functional deficits in schizophrenia? // J. Psychiatr. Res. 2018. Vol. 104. P. 124–129.
28. Strauss G.P., Keller W.R., Buchanan R.W. et al. Next-generation negative symptom assessment for clinical trials: validation of the brief negative symptom scale // Schizophr. Res. 2012. Vol. 142. P. 88–92.
29. Strauss G.P., Chapman H.C. Preliminary psychometric properties of the brief Negative Symptom Scale in youth at Clinical High-Risk for psychosis // Schizophr. Res. 2018. Vol. 193. P. 435–437.
30. Strauss G.P., Esfahlani F.Z., Galderisi S. et al. Network analysis reveals the latent structure of negative symptoms in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2019. Vol. 45. N 5. P. 1033–1041.
31. Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // J. Psychiatr. Res. 2013. Vol. 47. P. 783–790.
32. Treen D., Savulich G., Mezquida G. et al. Influence of secondary sources in the Brief Negative Symptom Scale // Schizophr. Res. 2019. Vol. 204. P. 452–454.
33. Velthorst E., Fett A.J., Reichenberg A. et al. The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders // Am. J. Psychiatry. 2017. Vol. 174. P. 1075–1085.
34. White L., Harvey P.D., Opler L., Lindenmayer J.P. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group // Psychopathology. 1997. Vol. 30. N 5. P. 263–274.

ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ КРАТКОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ (BNSS) У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

О.О. Папсуев, Л.Г. Мовина, И.О. Гладышев, А.Б. Шмуклер

Рост числа исследований негативных симптомов шизофрении подтолкнул к необходимости создания новых инструментов для оценки данной симптоматики и разработки терапевтических подходов. В соответствии с рекомендациями консенсусной конференции Национального института психического здоровья (NIMH) и инициативой MATRICS B. Kirkpatrick и G. Strauss разработали краткую шкалу оценки негативных симптомов BNSS. Данный инструмент хорошо зарекомендовал себя в многочисленных валидизационных исследованиях. В настоящей

публикации рассматриваются психометрические возможности русскоязычного перевода шкалы BNSS. Значение α Кронбаха составило 0,93. Показаны хорошая конвергентная и дискриминантная валидность, проведены соотнесения с социальным функционированием и клинико-демографическими характеристиками.

Ключевые слова: шизофрения, негативные симптомы, шкала BNSS.

PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE RUSSIAN TRANSLATION OF THE BRIEF NEGATIVE SYMPTOM SCALE (BNSS) IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

O.O. Papsuev, L.G. Movina, I.O. Gladyshev, A.B. Shmukler

Negative symptoms of schizophrenia research has been expanding through time with the need for new instruments development emerging to identify new treatments as was highlighted at the NIMH-MATRICES Consensus Development Conference on Negative Symptoms. Brief Negative Symptom Scale by Brian Kirkpatrick and Gregory Strauss demonstrated good psychometric features in numerous studies. This paper reviews the

results shown by the Russian translation of the BNSS. Cronbach alpha was at 0.93, the Russian translation of the scale has good convergent and discriminant validity and consistent results of social functioning, clinical and demographic comparisons.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, BNSS.

Папсуев Олег Олегович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: oleg.papsuev@gmail.com

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

Гладышев Игорь Олегович – младший научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.

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

БРЕМЯ СЕМЬИ И ВОВЛЕЧЁННОСТЬ РОДСТВЕННИКОВ В ПРОЦЕСС ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Н.Б. Лутова, О.В. Макаревич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Развитие шизофрении, затрагивает не только самого больного, но и приводит к значительным изменениям различных аспектов жизни его семьи, что зачастую проявляется в формировании негативных эффектов в различных сферах жизнедеятельности близких пациента. Совокупность отрицательных влияний, испытываемых родственниками больного, в литературе определяется, как «семейная обременённость» или «бремя семьи» [7].

Феномен «бремени семьи» широко исследовался последние четыре десятилетия, выявляя те или иные его проявления. В частности, установлено возрастание уровня тревоги и нервно-психического напряжения [11], снижение качества жизни и здоровья у близкого окружения больного [4]. Эти находки побуждали исследователей к поиску факторов, способных ослаблять или усиливать степень обременённости. Анализ 42 исследований, посвященных исследованию семей больных, позволил авторам выделить девять разнообразных факторов, влияющих на выраженность «бремени семьи». К ним относят: этнические и культуральные особенности; эмоциональные реакции родных на факт болезни; стресс, ассоциированный с проявлениями симптомов заболевания; озабоченность опекающего лица возможностью пациента справиться с симптоматикой и прогнозом на будущее; позиция родственников относительно пациента; особенности социальных сетей и поддержки родственников больного; специфика совладающего поведения у близких пациента и их участие в психосоциальных семейных программах [5, 6, 9, 10, 12, 14]. Однако ни одно из приведённых исследований не описывает связь бремени семьи с факторами, относящимися к психологии лечебного процесса, такими, как отношение родственников к терапии [2] или особенностями вовлечённости и понимания своей роли в процессе лечения.

Следует отметить, что само понимание «вовлечённости» у близких пациента и специалистов медицинской сферы существенно различается. Так, психиатры рассматривают вовлечённость родствен-

ников в лечебный процесс больного как активность, направленную на соблюдение больным рекомендаций врача, в том числе и режима приема лекарств. Для родственников пациента сама необходимость обратиться за помощью, сотрудничать с врачом и включаться в помощь по выполнению его рекомендаций, при отсутствии гарантий сохранения привычного образа жизни, способна восприниматься не только неоднозначно, но и враждебно. Кроме того, близкие пациента часто критически относятся к качеству оказываемой больному родственнику помощи, отмечая её недостаточность [8] и страдают от стигматизации, как со стороны общества в целом, так и со стороны медицинских работников [6]. Подобные переживания приводят к усилению барьера, препятствующего вовлечению родственников в процесс лечения, а отсутствие или искажение у них необходимых знаний и представлений об организации адекватной поддержки лечения пациента способствует усилению обременённости [1, 2, 9].

Целью данного исследования было изучение выраженности «бремени семьи» у родственников при разных формах вовлечённости семейного окружения в процесс лечения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 45 человек из близкого окружения больных шизофренией, вовлечённых в процесс лечения. Среди родственников было: 35 женщины, 10 мужчин. Из них: 31 человек – родители пациентов (25 матерей), 14 – супруги, в том числе гражданские. Средний возраст обследованных составил $52,5 \pm 2,7$ лет. 32 человека из опрошенных работали, 13 – не имели занятости, приносящей доход. Среди неработающих 38% получали социальные пособия.

Обследовано 45 больных, диагностированных согласно критериям МКБ-10 в рубрике F20. Среди пациентов 12 мужчин и 33 женщины. Из них 23 человека работали, 22 – не имели трудовой занятости. Четырнадцать пациентов имели группу инвалидности по психическому заболеванию. Средний

возраст пациента составил $36,2 \pm 9$ лет. Средняя длительность заболевания – $10,1 \pm 6,3$ года. Среднее количество госпитализаций – 4 ± 3 .

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 75 лет, подписанное добровольное информированное согласие для участия в исследовании; больные получали добровольное лечение в психиатрическом стационаре; диагноз опекаемых лиц соответствовал рубрике F2 по МКБ-10. Критериями исключения являлись: отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании; отказ от участия в исследовании на любом из его этапов; получение пациентом формы помощи, отличной от описанной в критериях включения.

Инструменты. При обследовании близкого окружения больных использовались шкала Zarith Burden Interview (ZBI) для оценки бремени семьи, полуструктурированное интервью с целью определения формы их вовлечённости в процесс лечения и структурированное интервью «Типология отношения семьи к терапии психотропными препаратами» [3].

Zarith Burden Interview (ZBI) для оценки «бремени» членов семей, опекающих пациентов с шизофренией [16]. Опросник ZBI [16] состоит из 22 вопросов, описывающих здоровье родственников, их психологическое благополучие, ощущение финансового благосостояния, социальную жизнь и взаимоотношения с опекаемым пациентом. Ответы на каждый вопрос оцениваются с помощью 5-балльной шкалы Ликерта: от 0 – никогда до 4 баллов – почти всегда. Шкала позволяет оценить интенсивность бремени семьи по 4 уровням: 1 (0–20) – обременённость отсутствует или выражена минимально; 2 (21–40) – слабая обременённость; 3 (41–60) – средняя обременённость; 4 (61–88) – высокий уровень бремени.

Структурированное интервью «Типология отношения семьи к терапии психотропными препаратами» включает 12 высказываний, отражающих различные варианты поведения близких больного и 5 форм ответа к каждому из них, что позволяет выделить 4 основных типа отношения семьи к медикаментозному лечению: враждебный, отстранённый, манипулирующий, поддерживающий [3].

Статистический анализ проводился с помощью описательной статистики. Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ SPSS 23.0. Взаимодействие переменных в выборках с нормальным распределением были посчитаны с

использованием корреляционного анализа Пирсона. Достоверность различий проанализирована с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень значимости статистических данных – 95%.

Все процедуры экспериментального исследования прошли экспертизу независимого этического комитета при НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева и были одобрены к проведению. Проведённое исследование соответствует требованиям последней версии Хельсинкской декларации и стандартам надлежащей клинической практики (GCP).

Результаты

Результаты анализа выраженности бремени семьи при использовании шкалы ZBI представлены в табл. 1.

Анализ интенсивности бремени семьи с использованием данной методики показал, что у 46,7% обследованных родственников отмечался средний, а в 31,1% – высокий уровень обременённости.

Корреляционный анализ между уровнем бремени семьи и социодемографическими параметрами показали наличие достоверной положительной связи между возрастом опекающих лиц и интенсивностью бремени семьи ($r=0,311$, $p \leq 0,05$). Достоверных корреляций с возрастом больных получено не было.

Результаты дисперсионного анализа в группах больных с разной продолжительностью заболевания и количеством госпитализаций отражены на рис. 1.

На начальных этапах развития болезни переживание бремени семьи соответствовало слабой интенсивности, достигая при длительности заболевания более года ($p \leq 0,05$) средних значений, снижаясь в дальнейшем после 15-летнего периода болезни родственника. Интенсивность бремени семьи при разном числе госпитализаций соответствовала средним значениям и достоверно различалась при однократном стационарном лечении и при наличии повторных госпитализаций ($p \leq 0,05$), значимо снижалась после 7–8 раз и резко нарастала после 10–11 госпитализаций.

Для определения формы вовлечённости проводился сбор характерных высказываний и описание поведения, отражающего отношение родственников к лечению. При анализе собранного материала обследованные разделились на две основные категории – тех, кто демонстрировал активную позицию, регулярно контактируя с медицинским персоналом, и родственников, уклоняющихся от контактов с врачом и другими работниками психиатрического здравоохранения. Однако, активный контакт родственников с медицинскими работниками имел различную направ-

Таблица 1

Распределение бремени семьи в обследованной группе опекающих лиц

ZBI	Среднее значение	SD	Минимальный	Низкий	Средний	Высокий
			0-20, n (%)	21-40, n (%)	41-60, n (%)	61-88, n (%)
	46,9	13,0	2 (4,4)	8 (17,8)	21 (46,7)	14 (31,1)

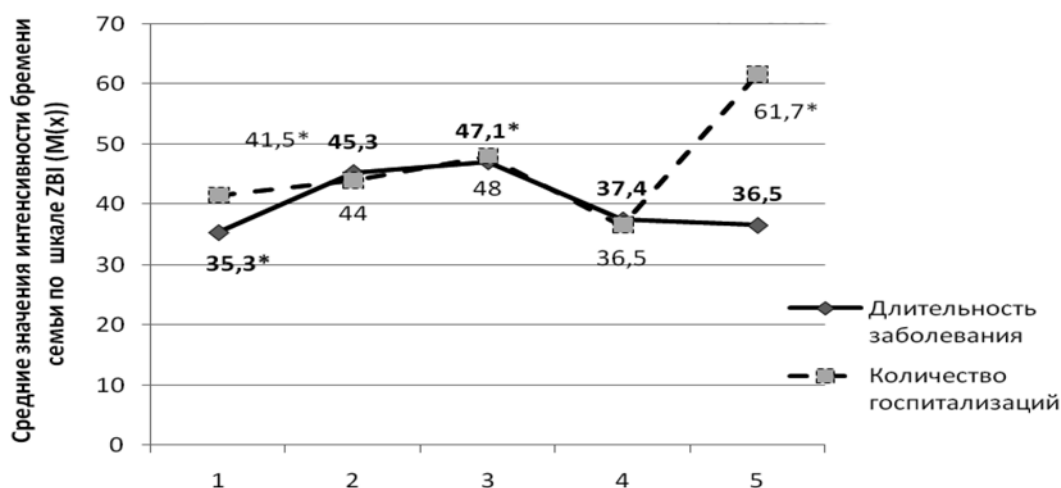


Рис. 1. Динамика бремени семьи при разной длительности заболевания и количестве госпитализаций
Примечания. Длительность заболевания: 1 – год и менее года; 2 – от 2 до 7 лет; 3 – от 8 до 14 лет; 4 – от 15 до 21 года; 5 – более 21 года. Количество госпитализаций: 1 – 1; 2 – 2–4; 3 – 5–7; 4 – 8–10; 5 – 11 и более.

ленность, а пассивная позиция была обусловлена разными мотивами, варианты которых представлены в табл. 2.

Согласно проведённому исследованию 62% обследованных родственников активно искали контакт с медицинским персоналом. Из них 35% занимали конструктивную позицию относительно лечения, а 27% демонстрировали деструктивную форму вовлечённости. 38% из близкого окружения больного избегали контакта с врачом.

В основе конструктивной формы вовлечённости лежало поддерживающее отношение родственников к терапии, характеризующееся интересом к лекарственным препаратам, их дозировкам, кратности и удобству приёма, гибким деликатным контролем, препятствованием нонкомплаенсу, обсуждением с врачом и пациентом результатов и сложностей лечения. При формировании деструктивной вовлечённости основой служили враждебный или манипулирующий типы отношения к лекарствам, которые напрямую или опосредованно являлись предикторами нарушений приверженности лечению. Уклоняющаяся вовлечённость семьи базировалась на отстранённом типе отношения к лечению, когда родственники устранились от решения каких-либо вопросов сопровождения терапии.

Подтверждением гипотезы о различной интенсивности обременённости семьи в зависимости от разной формы вовлечённости в лечебный процесс стали данные дисперсионного анализа, приведенные на рис. 2.

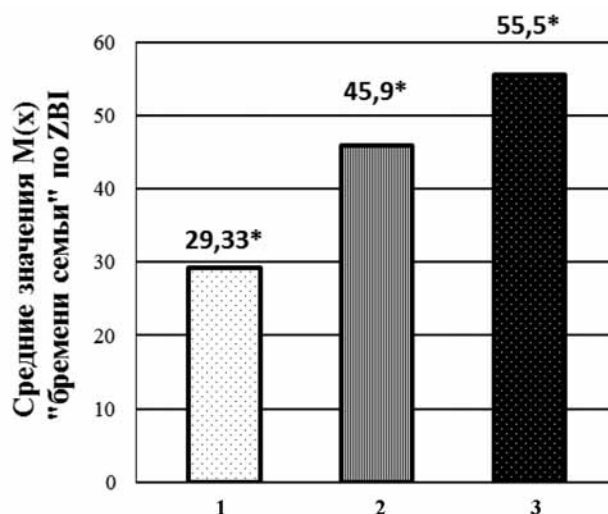


Рис. 2. Бремя семьи при разных формах вовлеченности
Примечания: * – $p \leq 0,05$. Формы вовлеченности: 1 – уклоняющаяся, 2 – конструктивная, 3 – деструктивная.

Таблица 2

Распределение форм вовлеченности в процесс лечения у опекающих пациента лиц

Активная позиция % (N)		Пассивная позиция % (N)	
62 (28)		38 (17)	
Конструктивная - равный вклад в лечебный процесс родственников и пациента - при пассивной позиции больного	35 (16) 24 (11) 11 (5)	Деструктивная: - обречённое восприятие болезни и лечения	31 (14)
Деструктивная - фиксация на побочных эффектах лекарств - фиксация на контроле поведения больного с помощью лекарств	13 (8) 14 (9)	Уклоняющаяся - эмоциональное дистанцирование от больного	7(3)

Исследование обременённости показало достоверно более низкое ($p \leq 0,05$) значение данного показателя для уклоняющейся формы вовлечённости (низкий уровень). В то время, как показатели бремени при конструктивной и деструктивной формах, достоверно различаясь между собой, достигали среднего уровня.

Данные сравнения интенсивности «бремени семьи» при различных видах деструктивной формы вовлечённости представлены на рис. 3.

Согласно дисперсионному анализу пассивная позиция близких при наличии обреченного восприятия болезни родственника способствовала досто-

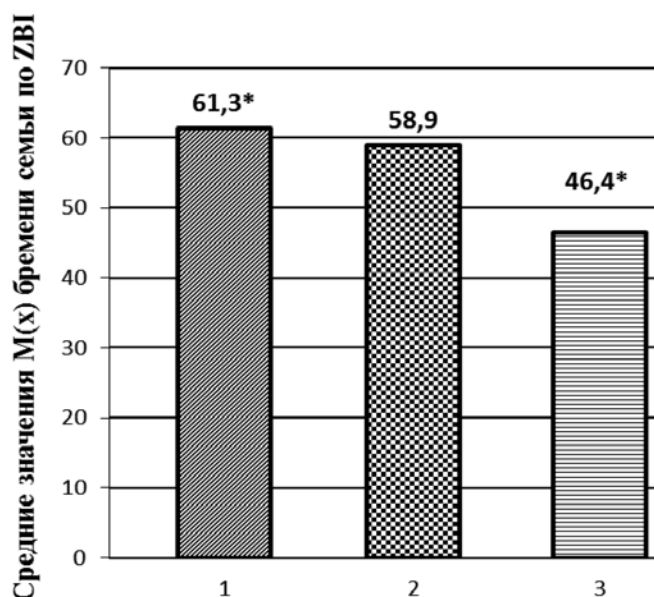


Рис. 3. Бремя семьи при разных формах деструктивной вовлеченности близкого окружения больных в процессе лечения

Примечания: * – $p \leq 0,05$. Деструктивная вовлеченность: 1 – с фиксацией на вреде побочных эффектов, 2 – лечение как способ контроля пациента, 3 – обреченное восприятие болезни и лечения

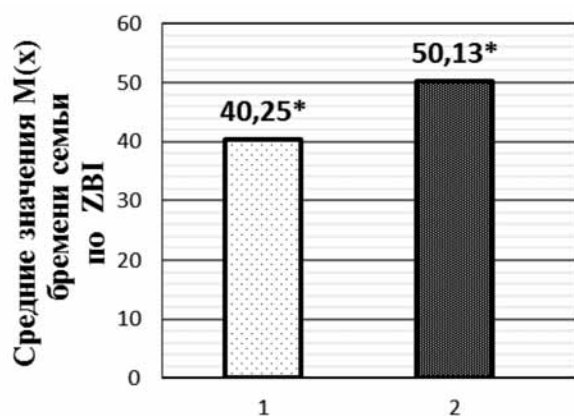


Рис. 4. Бремя семьи при разных формах конструктивной вовлеченности

Примечания: * – $p \leq 0,05$. Конструктивная вовлеченность: 1 – равный вклад в лечебный процесс родственников и пациента, 2 – при пассивной позиции больного.

верно более низкому ощущению обременённости ($p \leq 0,05$). При активной вовлеченности родных в процесс лечения наибольшую обремененность (высокий уровень – 61,3) демонстрировали те, кто враждебно относился к терапии, фиксируясь на побочных эффектах лекарственных средств. Средние значения бремени (58,9) были получены у родственников, активно пытающихся с помощью лекарств контролировать пациента.

Сравнение уровней «бремени семьи» при конструктивных видах вовлечённости представлено на рис. 4.

Выраженность «бремени семьи» при сочетанной активной позиции родственников и пациентов соответствовала низкому уровню, в то время как интенсивность негативных эффектов для близких, опекающих пациентов, которые в силу своего состояния не могут самостоятельно более активно заниматься своим лечением, достигает средних значений ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

Полученные данные о выраженности «бремени семьи» (в 77,8% показатели соответствуют средним и высоким значениям шкалы ZBI) подтверждают результаты ряда исследований, указывающих, что средняя и высокая степень обременённости встречается примерно у 90% опекающих больного лиц [15]. Хотя литературные источники свидетельствуют о том, что уровень «бремени» – показатель достаточно стабильный по своей выраженности [13], наша работа демонстрирует более низкий уровень обремененности родственников на этапе манифестации шизофрении и ее возрастание на отдаленных этапах заболевания, что, по-видимому, связано с постепенным и неизбежным накоплением проблем в жизни семьи и напряжением адаптационно-компенсаторных механизмов у близких больного. В дальнейшем происходит постепенная адаптация близкого окружения к изменившейся жизненной ситуации, связанной с развитием и персистированием заболевания. Важной находкой стало выявление увеличения интенсивности бремени при многократном стационарном лечении. Это связано, по-видимому, с отрицательным влиянием, которое оказывают на близкое окружение пациента частые обострения продуктивной симптоматики и усиление негативной симптоматики, ухудшающие социальную адаптацию больных [5, 7], приводящее к напряжению механизмов адаптации членов семьи больного.

Нами установлено, что чем старше опекающие лица, тем выше степень их обремененности, что согласуется с материалами ранее проведенных исследований [5].

Проявление активной позиции родственников в процессе лечения вне зависимости от её направленности (конструктивной или деструктивной) сопровождается средним уровнем обремененности, усиливаясь при сочетании определённых факторов.

Так, при конструктивной форме участия родственников в лечебном процессе интенсивность бремени значительно усиливает пассивная позиция в лечении самого больного, часто обусловленная прогрессирующим дефицитной симптоматикой, что согласуется с данными D.Ukpong [14], указывающими на прямую взаимосвязь выраженности негативной симптоматики и интенсивности бремени.

В случае деструктивной формы вовлеченности в процесс лечения родственников пациента усиление обремененности связано с психологическими факторами восприятия болезни и лечения, что, вероятно, обусловлено и обследуемой выборкой, где матери составляли 56%. Важно отметить, что A.Caqueo-Urizar с соавт. [5] обнаружили наиболее выраженное негативное отношение к шизофрении у матерей, опекающих больных детей.

Пассивная позиция родных больных шизофренией связана с более низким уровнем обремененности, причем максимальное снижение бремени наблюда-

ется у близких с выраженной эмоциональной дистанцированностью, что имеет негативные последствия для больного.

Выводы

Родственники больных шизофренией, испытывая давление бременем семьи, являются уязвимой категорией, нуждающейся в психологическом консультировании и помощи, что особенно существенно для пожилых членов семьи больного.

Важнейшей составляющей для профилактики нарастания бремени семьи является осуществление адекватной, постоянной и непрерывной помощи больным шизофренией с целью предотвращения обострений и повторных госпитализаций.

Осуществление семейных интервенций важно проводить дифференцировано, с учетом не только степени вовлеченности родственников в процесс лечения, но и их психологических установок относительно лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Медведев С.Э., Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю. Экологически ориентированный подход к реабилитации психически больных при оказании помощи полипрофессиональной бригадой. Сообщение 1. // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 2. С. 5-9.
2. Лутова Н.Б. Комплаенс в психиатрии и подходы к его улучшению // РПЖ. 2012. №2. С. 20—25.
3. Лутова Н.Б., Макаревич О.В. Влияние семьи на медикаментозный комплаенс больных шизофренией // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2010. №2. С. 31-34
4. Boyer L., Caqueo-Urizar A., Richieri R. et al. Quality of life among caregivers of patients with schizophrenia: A cross-cultural comparison of Chilean and French families // BMC Family Practice. 2012. Vol. 13. P. 42
5. Caqueo-Urizar A., Miranda-Castillo C., Giráldez S.L. et al. An updated review on burden on caregivers of schizophrenia patients // Psicothema. 2014. Vol. 26. N 2. P. 235-243
6. González-Torres M.A., Oraa R., Arístegui M. et al. Stigma and discrimination towards people with schizophrenia and their family members. A qualitative study with focus groups // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2007. Vol. 42. N 1. P. 14-23
7. Grandón P., Jenaro C., Lemos S. Primary caregivers of schizophrenia outpatients: burden and predictor variables // J. Psychiatr. Res. 2008. Vol. 158. N 3. P. 335-343
8. Gutiérrez-Maldonado J., Caqueo-Urizar A. Satisfaction with Mental Health Services in a Latin American Community of Carers of Patients with Schizophrenia // Comm. Ment. Health J. 2009. Vol. 45. P. 285-289.
9. Gutiérrez-Maldonado J., Caqueo-Urizar A., Ferrer-García M. Effects of a psychoeducational intervention program on the attitudes and health perceptions of relatives of patients with schizophrenia // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2009. Vol. 44. N 5. P. 343-348
10. Neeli Uma Yothi, Bollu Mounica, Faizan Sc. Ali, Chaitanya D. Sri, Chiranjeevi M. Caregiver burden among caregivers of patient with schizophrenia – a prospective cross sectional study // Indo Am. J. Pharm Research. 2015. Vol. 5. N 05. P. 1601-1608.
11. Osman C.B., Alipath B., Tutiiryan M.D., Ainsah O. Depressive disorder and family functioning among caregivers of patient with schizophrenia // East Asian Arch. Psychiatry, Vol. 20. N 3. P. 101-108.
12. Panayiotopoulos C., Pavlakis A., Apostolou M. Family burden of schizophrenic patients and the welfare system: the case of Cyprus // Int. J. Ment. Health. Syst. 2013. Vol. 7. N13. P. 9
13. Ruggeri M., Lasalvia A., Santonastaso P. et al. Family burden, emotional distress and service satisfaction in first episode psychosis. Data from the GET UP Trial // Front. Psychol. 2017. Vol. 8. Art. 721. P. 11
14. Ukpong D. Burden and psychological distress among Nigerian family caregivers of schizophrenic patients: The role of positive and negative symptoms // Turk. Psikiyatri. Derg. 2012. Vol. 23. P. 40-45.
15. Unal S., Kaya B., Kekem B. et al. Family functioning in patients with Schizophrenia, BPAD, and epilepsy // Turk. Psikiyatri. Derg. 2004. Vol. 15. N 4. P. 29-39
16. Yu Yu, Zi-wei Liu, Wei Zhou et al. Assessment of Burden Among Family Caregivers of Schizophrenia: Psychometric Testing for Short-Form Zarit Burden Interviews // Front. Psychol. 2018. Vol. 9. Art. 2539. P. 11

БРЕМЯ СЕМЬИ И ВОВЛЕЧЁННОСТЬ РОДСТВЕННИКОВ В ПРОЦЕСС ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Н.Б. Лутова, О.В. Макаревич

Целью работы являлось изучение выраженности «бремени семьи» у родственников с разными формами включённости семейного окружения в процесс терапии. В исследовании приняли участие 45 человек, опекающих пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Среди них: 28 – родители пациентов (25 – матери), 13 – супруги. Близкое окружение больных было обследовано с использованием шкалы бремени семьи Zarit Burden Interview (ZBI), позволяющей оценить выраженность семейного бремени. Для определения форм вовлечённости (конструктивной, деструктивной) проводился сбор характерных высказываний и описание привычного образа действий при проведении терапии, поведенчески отражающих отношение родственников к лечению. В результате исследования было обнаружено, что интенсивность бремени семьи у опекающих лиц в 69%

соответствовала среднему и высокому уровням. В 53% случаев вовлечённость родственников в процесс лечения носила деструктивный характер. Выраженность обременённости различалась при разных уровнях активности опекающих лиц, возможности участия самого пациента в поддержании лечения и наличии особенностей восприятия болезни и лечения. Обсуждены распределение интенсивности бремени семьи у обследованной группы родственников, особенности переживаемой обременённости при разных формах вовлечённости опекающих лиц и актуальность разработки алгоритма назначения социотерапевтических интервенций, направленных на снижение семейного бремени.

Ключевые слова: бремя семьи, психозы, шизофрения.

FAMILY BURDEN AND INVOLVEMENT OF RELATIVES IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATMENT

Lutova N. B., Makarevich O. V.

The aim of the work was to study the severity of the “family burden” in relatives with different forms of family involvement in the treatment process. The study recruited 41 people who take care for patients with schizophrenic spectrum disorders. Among them: 28-parents of patients (25-mothers), 13-spouses. The close circle of patients was surveyed using the Zarit Burden Interview family burden scale (ZBI), which allows assessing the severity of the family burden. To determine the forms of involvement (constructive, destructive), a collection of characteristic statements and a description of the usual actions during supporting process which behaviorally reflecting the relatives attitude to medical treatment was collected. As a result of the study, it was found that the

intensity of the caregivers burden in 69% corresponded to the average and high levels. In 53% of cases, the relatives involvement in the treatment process is potentially destructive. The severity of the burden varies with: different levels of caregivers activity, the possibility of patient participation in maintaining treatment and the presence of disease and treatment features perception. Discussed: distribution of families burden intensity in the examined relatives group, especially experiencing burdened with different forms of support and the development of the algorithm used to assign socio-therapeutic interventions aimed at reducing family burden.

Keywords: family burden, psychosis, schizophrenia.

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

Макаревич Ольга Владимировна – младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: lysska@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

И.В. Прощенко, Н.Е. Максимова, Л.А. Мурашова, Е.В. Ульянова

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Психические заболевания в настоящее время являются одной из основных причин инвалидизации больных, особенно пациентов трудоспособного возраста. Уровень утраты трудоспособности в связи с психическими расстройствами в мире в среднем достигает 12–15% [1]. Среди заболеваний, в первую очередь приводящих к инвалидности, можно отметить шизофрению и умственную отсталость [3]. Согласно данным ВОЗ, шизофрения поражает больного на пике активности и является одной из самых частых причин нетрудоспособности в мире среди лиц молодого возраста [2, 4]. Психические расстройства обуславливают 12% бремени болезней во всем мире. Ожидается, что этот показатель будет расти и достигнет 15% лет жизни, утраченных вследствие инвалидности, к 2020 году [7].

Тяжелые хронические психические заболевания характеризуются нарушением социального функционирования, социальных отношений, профессиональных навыков, приводят к стигматизации, оказывая значительное влияние на жизнь как самого психически больного человека, так и на его ближайшее окружение – семью, опекунов [6].

В последние годы все большее количество больных, страдающих хроническими психическими заболеваниями, перемещается в учреждения социального обслуживания населения – психоневрологические интернаты.

В психоневрологических интернатах проживают больные с различным спектром психических заболеваний с тяжелым дефектом, утратой способности к самообслуживанию в разной степени, часто лишённые дееспособности. В результате длительной изоляции, монотонности и однообразия окружающей обстановки развивается явление госпитализма, усугубляется социальная дезадаптация, углубляется дефект личности [7].

Изучение качества жизни у больных шизофренией и другими серьёзными психическими заболеваниями стало важным в последнее время, так как оно является одной из главных характеристик физического и эмоционального состояния боль-

ного [10]. Психические расстройства значительно снижают качество жизни больных, особенно при наличии сопутствующей соматической патологии [8], что в свою очередь, является бременем для общества и системы здравоохранения. Качество жизни – интегральный показатель жизненного пространства, личностного, субъектного, профессионального потенциала, здоровья человека. Идентификация качества жизни зависит как от объективных характеристик, так и от субъективных (эмоциональных, ценностных, экзистенциальных) установок человека [9]. При определении качества жизни сегодня большое внимание уделяется дифференциации субъективных и объективных показателей, оценке влияния здоровья на разные сферы жизни, а также оценке динамики состояния в разных сферах.

В связи с этим **целью** данной работы являлось изучение качества жизни, уровня ситуативной и личностной тревожности, субъективного ощущения одиночества у пациентов психиатрического профиля.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели было обследовано 164 пациента, с хроническими психическими расстройствами. Исследование проводилось на базе ГБУ «Трояновский сельский психоневрологический интернат» Калининского района Тверской области и ГБУЗ ОКПНД г.Твери.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возраст от 18 до 91 года, длительность заболевания более 5 лет. Критерии исключения: наличие тяжелого дефекта личности и выраженных когнитивных расстройств, умственная отсталость тяжелой и глубокой степени, острые психотические расстройства, тяжелое соматическое состояние.

Все пациенты были разделены на две группы (табл. 1). Первая группа включала больных, проживающих в ГБУ «Трояновский сельский психоневрологический интернат», в количестве 86 человек. Средний возраст пациентов в первой группе составлял $54,5 \pm 17,4$ года. Вторая, контрольная группа, включала 78 человек, страдающих психи-

Диагнозы обследованных больных

Диагноз	ГБУ «Трояновский сельский психоневрологический интернат»		ГБУЗ ОКПНД г.Твери	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
	13	73	26	52
Умственная отсталость	45,3%		52,6%	
Шизофрения, параноидная форма, непрерывно-прогредиентное течение	38,4%		33,3%	
Сосудистая деменция	5,8%		6,4%	
Органическое заболевание головного мозга	6%		3,8%	
Эпилепсия	3,5%		-	

ческими расстройствами, наблюдающихся амбулаторно в условиях ПНД. Средний возраст пациентов второй группы – $46,8 \pm 18,9$ года. Все больные были осмотрены врачом психиатром и получали лечение согласно стандартам медицинской помощи при психических расстройствах.

Психодиагностическое исследование выполнено с помощью аппаратно-диагностического комплекса «Мультипсихометр-05» на базе лаборатории психодиагностики Тверского государственного медицинского университета. В качестве диагностического инструментария использовалась методика SF-36 (The Short Form-36), применяемая для исследования общего благополучия и степени удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. Количественно оцениваются такие показатели как General Health (GH) – общее состояние здоровья; Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок; Role-Physical (RP) – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности), Role-Emotional (RE) – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.); Social Functioning (SF) – социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); Bodily Pain (BP) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; Vitality (VT) – жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным); Mental Health (MH) – самооценка психического здоровья, характеризует

настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций) [5].

Также были использованы методика оценки ситуативной и личностной тревоги Ч.Д.Спилберга и методика субъективного ощущения одиночества Д.Рассела и М.Фергюсона, предназначенная для определения уровня одиночества, как особой формы самовосприятия и самосознания.

Для оценки различий в исследуемых показателях у пациентов I и II групп был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для изучения силы и направленности взаимосвязи между показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность полученных результатов обеспечивается обработкой данных при помощи компьютерной программы для статистической обработки SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что половина больных имеют средний уровень личностной тревожности (42% – I группа и 52% – II группа); высокий уровень тревожности выявлен у пациентов I группы (29%), что в 2 раза выше, чем у второй (15%) (рис. 1).

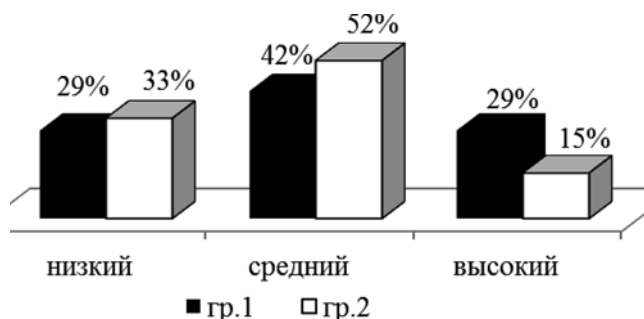


Рис. 1. Уровень личностной тревоги у больных, проживающих в психоневрологическом интернате (группа I), и пациентов, наблюдающихся амбулаторно (группа II)

Более 70% пациентов имеют средний уровень ситуационной тревоги, причем высокий уровень тревожности был выявлен у 40% I группы и 34% II группы (рис. 2).

Высокий уровень субъективного ощущения одиночества, значительно преобладает у II группы – 52%, а средний – у I группы (52%) и II группы (43%) практически на одном уровне, зато, низкий (44%) выявлен у первой группы (рис. 3).

У пациентов I группы такие показатели КЖ как GH (48,1±16,4); RP (61,7±36,9); RE (53,06±37,3); SF (48,8±13,1); VT (49,9±16,5); MN (56,2±16,1) находятся в диапазоне средних значений (табл. 2). PF (86,07±23,8) имеет высокие значения; P (25,2±23,8) – низкие значения. У пациентов II группы такие показатели КЖ как GH (50,7±17,9); RP (49,6±16,7); PF (37,4±18,3); SF (43,6±18,4); VT (48,6±14,5); MN (52,6±20,5); P (40,5±25,6) находятся в диапазоне средних значений. RE (86,0±26,5) имеет высокие значения.

Обработка данных при помощи U-критерия Манна-Уитни позволила выявить ряд достоверных различий в показателях КЖ пациентов I и II групп (табл. 3). Так значимыми ($p < 0,05$) явились различия по шкалам: PF ($p = 0,000$); RP ($p = 0,019$); P ($p = 0,000$) RE ($p = 0,000$).

При помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена были выявлены значимые взаимосвязи: прямая двусторонняя умеренной тесноты между СО и ЛТ, где коэффициент корреляции Спирмена равен 0,463 (при $p < 0,01$), и между СО и СТ, где

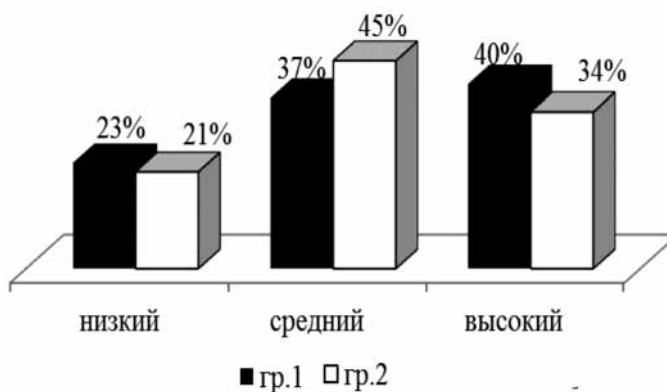


Рис. 2. Уровень ситуационной тревоги у больных, проживающих в психоневрологическом интернате (группа I), и пациентов, наблюдающихся амбулаторно (группа II)

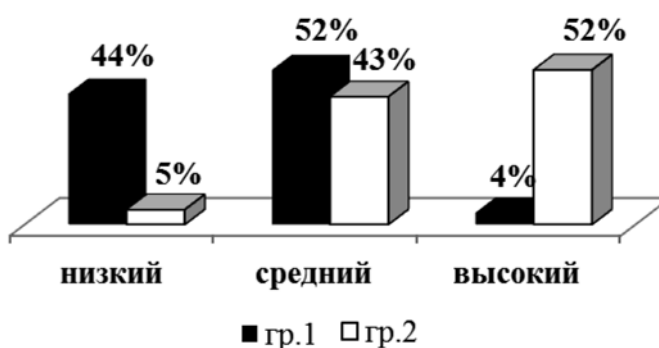


Рис. 3. Уровень субъективного ощущения одиночества у больных, проживающих в психоневрологическом интернате (группа I), и пациентов, наблюдающихся амбулаторно (группа II)

Таблица 2

Показатели качества жизни у обследованных пациентов

	N	Минимум	Максимум	Среднее значение	Стандартные отклонения
I группа					
PF	86	21,00	145,00	86,0789	23,87231
RP	86	0,00	200,00	61,7895	36,93465
P	86	0,00	100,00	25,2368	23,82428
GH	86	0,00	75,00	48,1974	16,46736
VT	86	10,00	100,00	49,9211	16,53422
SF	86	0,00	100,00	48,8355	13,11396
RE	86	0,00	100,00	53,0658	37,39660
MN	86	12,00	92,00	56,4211	16,19734
II группа					
PF	78	10,00	100,00	37,4872	18,35136
RP	78	10,00	100,00	49,6667	16,74536
P	78	0,00	100,00	40,5256	25,65289
GH	78	13,00	146,00	50,7821	17,98459
VT	78	10,00	75,00	48,6282	14,53175
SF	78	0,00	100,00	43,6923	18,42733
RE	78	0,00	100,00	86,0064	26,51764
MN	78	3,00	170,00	52,6795	20,53663

Примечания: GH – общее состояние здоровья; PF – физическое функционирование; RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности); RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; SF – социальное функционирование; P – интенсивность боли; VT – жизнеспособность; MN – самооценка психического здоровья; группа I – больные, проживающие в психоневрологическом интернате; группа II – пациенты, наблюдающиеся амбулаторно.

Различия в показателях КЖ пациентов I и II групп

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значение	Решение
1	Распределение PF является одинаковым для категорий группа	Критерий U Манна Уитни	0,000	Нулевая гипотеза отклоняется
2	Распределение RP является одинаковым для категорий группа		0,019	Нулевая гипотеза отклоняется
3	Распределение P является одинаковым для категорий группа		0,000	Нулевая гипотеза отклоняется
4	Распределение GH является одинаковым для категорий группа		0,419	Нулевая гипотеза принимается
5	Распределение VT является одинаковым для категорий группа		0,919	Нулевая гипотеза принимается
6	Распределение SF является одинаковым для категорий группа		0,225	Нулевая гипотеза принимается
7	Распределение RE является одинаковым для категорий группа		0,000	Нулевая гипотеза отклоняется
8	Распределение MN является одинаковым для категорий группа		0,079	Нулевая гипотеза принимается

коэффициент корреляции Спирмена равен 0,360 (при $p < 0,01$) у пациентов в I группе; прямая двусторонняя взаимосвязь умеренной тесноты между СО и ЛТ, где коэффициент корреляции Спирмена равен 0,526 (при $p < 0,01$), и между СО и СТ, где коэффициент корреляции Спирмена равен 0,416 (при $p < 0,01$) у пациентов во II группе.

Выводы

1. У пациентов интерната личностная тревожность преобладала в 2 раза, по сравнению с пациентами, находящимися на амбулаторном режиме. В то же время высокий уровень ситуативной тревожности наблюдался в равной степени, как у больных интерната, так и диспансера. Результаты изучения субъективного ощущения одиночества выявили, что пациенты, находящиеся на амбулаторном режиме, в 52% случаев имеют высокий показатель выра-

женности субъективного ощущения одиночества, а пациенты интерната в 52% имеют средний показатель. Полученные данные исследования субъективного одиночества связаны с когнитивной оценкой качества взаимодействия с другими людьми и тем самым демонстрируют, насколько испытуемые удовлетворены своими социальными связями. Высокий уровень одиночества в нашем исследовании, мы предполагаем, имеет непосредственную связь с такой переменной как высокий уровень тревожности.

2. У пациентов интерната были выявлены низкие значения субъективной оценки интенсивности боли, и это в меньшей степени сказывались на их физическом и ролевом функционировании по сравнению с пациентами амбулаторного режима, у которых наблюдалось снижение физического функционирования, несмотря на то, что эмоциональное состояние у них было значительно лучше.

ЛИТЕРАТУРА

- Акопов Л.М. Клиническая и социально-демографическая сравнительно-возрастная характеристика контингента больных психоневрологического интерната // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. № 3. С. 76–79.
- Библиотечный каталог публикаций ВОЗ. Контекст психического здоровья. Свод методических рекомендаций по вопросам политики и оказания услуг в области психического здоровья URL: http://www.who.int/mental_health/Mental%20Health%20Context_rus.pdf?ua=1
- Букреева Н.Д. Современное состояние и перспективы развития психиатрической службы Российской Федерации // Психическое здоровье. 2014. № 9. С. 3–10.
- Зараковский Г.М. Качество жизни населения России. Психологические составляющие. М.: Смысл, 2009. 320 с.
- Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <https://медпортал.com/akusherstvo-ginekologiya/instruktsiya-obrabotke-dannyih-poluchennyih.html>
- Кожанова М.А., Строгов В.А., Максимова Н.Е. Опыт организации психосоциальной реабилитации в условиях острого психиатрического стационара // Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи сборник научных трудов / Под ред. Е.В.Руженской. Иваново, 2016. С. 90–92.
- Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Оценка качества жизни больных психическими расстройствами, отягощенными соматической патологией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2007. № 1. С. 57–59.
- Лиманкин О.В. Система психосоциальной помощи больным с длительными госпитализациями в условиях психиатрического стационара: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва, 2007.
- Максимова Н.Е., Павлова Т.С., Проценко И.В. Принципы трудовой и психосоциальной реабилитации инвалидов по психическому заболеванию в стенах ГБУЗ ОКПНД Тверской области // Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи сборник научных трудов / Под ред. Е.В.Руженской. Иваново, 2016. С. 22–25.
- Шмуkler А.Б., Лосев Л.В., Зайцев Д.А., Гладков С.П. Социальное функционирование и качество жизни больных шизофренией, проходящих стационарное лечение // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. № 4. С. 49–52.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

И.В. Проценко, Н.Е. Максимова, Л.А. Мурашова, Е.В. Ульянова

Современные исследования качества жизни, связанного со здоровьем, становятся всё более актуальными во всех отраслях медицины, в том числе и в психиатрии. **Целью** исследования являлось изучение качества жизни, субъективного ощущения одиночества и уровня ситуативной и личностной тревожности у пациентов психиатрического профиля, проживающих в интернате и получающих лечение амбулаторно. **Материалы и методы:** обследовано 164 пациента, страдающих хроническими психическими расстройствами, с помощью аппаратно-диагностического комплекса «Мультипсихометр-05» с использованием опросника SF-36, методики оценки ситуативной

и личностной тревоги Ч.Д.Спилберга и методики субъективного ощущения одиночества Д.Рассела и М.Фергюсона. **Результаты:** пациенты психоневрологического интерната характеризуются наиболее высоким уровнем личностной и ситуативной тревожности, низким уровнем ощущения одиночества. В обеих группах отмечается снижение физического функционирования с негативным влиянием на их социальную деятельность.

Ключевые слова: психические расстройства, заболевания; качество жизни, ситуативная и личностная тревожность, субъективное ощущение одиночества.

RESEARCH STUDY OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC MENTAL DISORDERS

I.V.Proshchenko, N.E.Maximova, L.A.Murasheva, E.V.Ulyanova

Modern studies of quality of life related to health, are becoming increasingly important in all branches of medicine, including psychiatry. **The aim** of study was exploration of quality of life, subjective feelings of loneliness and the level of situational and personal anxiety in patients of a psychiatric profile, living in a psychoneurological asylum and receiving outpatient treatment. **Methods:** we investigated 164 patients with chronic mental disorders with SF-36, State-Trait Anxiety Inventory

– STAI, and UCLA Loneliness Scale. **Results:** patients living in the psychoneurologic asylum have high level of situational and personal anxiety, and low level of subjective feelings of loneliness. In both groups there is a low physical functioning (PF) negatively influencing their social activities.

Key words: mental disorders, quality of life, situational and personal anxiety, subjective feeling of loneliness.

Проценко Ирина Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет»; e-mail:proshchenko78@inbox.ru

Максимова Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет».

Мурашова Лада Анатольевна – кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии и философии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет».

Ульянова Евгения Владимировна – аспирант ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», врач-психиатр, заведующая отделением ГБУ «Трояновский сельский психоневрологический интернат».

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАЕМЩИКОВ КРЕДИТОВ

А.М. Карпов ¹, О.В. Захарова ²

¹ Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБУ дополнительного профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ»

² ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница
им. акад. В.М. Бехтерева»

Современная Российская психиатрия получила новый вызов – необходимость исследования психических расстройств у заемщиков кредитов. По данным Росстата и Национального бюро кредитных историй в 2019 году 36,9% россиян осуществляли выплаты по кредитам, в том числе – 59% трудоспособного населения страны [11]. Общая сумма долговых обязательств наших соотечественников в 2019 году превысила 55 триллионов рублей, что в 7 раз больше их накоплений [13]. Сумма долговых обязательств населения страны по кредитам и займам становится критической для безопасности страны. Кредиты предлагаются всем и выдаются даже людям, имеющим психические расстройства, инвалидность по психическому заболеванию, не имеющим доходов кроме пенсии, не обладающим финансовой, компьютерной грамотностью, опытом заполнения сложных банковских документов, навыков пользования компьютерами, терминалами, персональными кодами и т.д. [3]. На обслуживание долговых обязательств россияне тратят около 24% своих доходов. Многим заемщикам не хватает средств для выплаты кредитов. По сообщению президента Национальной ассоциации профессиональных коллекторских агентств, в 2019 году россияне просрочили платежи по 14 миллионам ссуд [12]. То есть, у миллионов некомпетентных, социально незащищенных граждан с низким уровнем доходов, имеющих соматические и психические расстройства, появился новый «хронический», внутриличностный конфликт биологических, социальных, психологических и духовных потребностей. Жесткие социальные и моральные обязательства ежемесячно отдавать существенную часть своих средств на погашение кредитов, вынуждают ограничивать жизненно важные биологические, психологические и социальные потребности. Эта новая совокупность стрессорных и психо-

травмирующих факторов активного кредитования обусловила возникновение у многих заемщиков психических расстройств, которые недостаточно разработаны в специальной литературе [2].

Цель работы: исследование социально-психологических характеристик заемщиков кредитов, обратившихся за психиатрической помощью.

Дизайн исследования

Для выявления факторов риска задолженностей и развития психических расстройств, обусловленных кредитованием, были сформированы три группы участников исследования.

В первую – основную группу были включены 104 заемщика, разделенные на две подгруппы: IA – 51 человек с наличием психических расстройств, возникших в четкой причинной связи с проблемами возврата кредитов. Среди них 35 женщин и 16 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет. 23 человека неработающих (пенсионеры по возрасту, по инвалидности, иждивенцы), 28 – работающих, в том числе 6 пенсионеров.

В подгруппу IB включены 53 заемщика, имевшие проблемы возврата кредитов и психические расстройства, возникшие в связи с этим, но не оформлявшие своего обращения в государственные психиатрические учреждения, чтобы «не попасть на учет». Группу составили 40 женщин и 13 мужчин, в возрасте от 20 до 59 лет. Источники доходов: 51 человек работающие, в том числе 6 пенсионеров, 2 – неработающие (пенсионеры по возрасту, по инвалидности),

В третью группу сравнения – контрольную – вошли респонденты в количестве 51, не бравшие кредиты. Это были сотрудники психиатрической больницы и их родственники, близкие по социально-биологическим характеристикам к группам заемщиков. Среди них 26 женщин и 25 мужчин в возрасте от 19 до 60 лет. Источники доходов респондентов: 33 человека

работающие, 18 – неработающие (пенсионеры по возрасту, по инвалидности, иждивенцы).

Методики исследования

Характеристики социального и материального положения, источников и размеров доходов, мотивов оформления кредитов, возможностей своевременной их выплаты, величины займов, семейного статуса, отношения родственников к кредитованию, влияния коллекторов регистрировались в специально разработанной карте обследования; сравнивалась частота их выявления в выделенных группах, проводилась статистическая обработка результатов с определением достоверности их различий.

Результаты исследования

В качестве биологических характеристик заемщиков рассмотрены пол и возраст. Результаты обследования следующие. Средний возраст пациентов подгруппы IA $37,9 \pm 12,0$ лет, участников подгруппы IB – $38,3 \pm 12,0$ лет, в группе II – $29,1 \pm 11,4$ лет ($p=0,002$). Наибольшее количество наблюдений во всех сравниваемых группах приходится на молодой возраст до 44 лет. При сравнении групп по гендерной принадлежности выявлено, что в группах заемщиков почти в два раза преобладали женщины (68,6%). По-видимому, это связано с большей ответственностью женщин за создание условий для жизни, большей способностью к жертвенности, заботе о близких ($p<0,026$).

В следующей части данного раздела рассмотрены социальные характеристики заемщиков.

По профессиональной принадлежности группы распределились следующим образом: в подгруппе заемщиков IA обследованные работали в сфере обслуживания и на производстве на низкооплачиваемых должностях 35,3% и 31,4% соответственно, ($p<0,001$). Более половины – 58,5% заемщиков подгруппы IB работали в сфере здравоохранения.

При исследовании семейного положения изучаемых групп выявлено, что психические расстройства, обусловленные кредитованием, чаще всего – у 43,1% подгруппы IA, обнаруживались у одиноких людей. По-видимому, их запросы на качество жизни выше, но ниже степень ответственности за свои расходы. Реже всего – у 2,0% подгруппы IA – психические расстройства развивались в семьях без детей ($p=0,001$). По-видимому, в этом случае легче планировать свой бюджет и меньше непредвиденных расходов.

Источники доходов изучаемых групп: в подгруппе IA количество неработающих пенсионеров (45,1%) достоверно больше, чем в группах сравнения (3,8% в подгруппе IB и 29,4% в группе II), а количество работающих в подгруппе IA (43,1%) было достоверно меньше, чем в тех же группах сравнения (84,9% в подгруппе IB и 64,7% в группе II). Доля работающих и подрабатывающих пенсионеров, то есть респондентов, имеющих более высокие доходы, в подгруппе

IA была небольшой – 11,8%, сравнимой с подгруппой IB – 11,3%; в группе II работающих пенсионеров было 5,9%. Таким образом, наиболее высокие риски возникновения психических расстройств после взятия кредитов у людей с низким уровнем доходов – неработающих пенсионеров по возрасту, по инвалидности и иждивенцев ($p<0,001$).

Роль социальных гарантий в жизни человека обеспечивает официальное трудоустройство. При анализе данной характеристики обнаружено, что самые проблемные заемщики подгруппы IA чаще (62,7%) работали без официального трудоустройства ($p<0,001$). Данный изучаемый признак правомочно отнести к факторам риска невозврата кредитов. Это суждение подтверждает тот факт, что заемщики подгруппы IA достоверно чаще (72,5%) имели ненадежные источники доходов, чем группы сравнения IB ($p<0,001$). Это обстоятельство также правомочно отнести к факторам риска невозврата кредитов.

Обследование изучаемых групп по размерам кредитов выявило, что в подгруппе IA преобладали минимальные размеры займов – до 100 тысяч рублей у 49% заемщиков. Это свидетельствует о скромности запросов, определенной критичности в оценке возможностей возврата кредитов. В подгруппе IB заемщиков, не обратившихся за психиатрической помощью, преобладал размер кредита до 500 000 рублей (45,3%). По-видимому, их возможности возврата кредитов были более оптимистичными ($p=0,018$). Это подтверждают сведения, полученные при изучении способности прогнозировать возврат кредита.

В подгруппе IA положительный прогноз на возврат кредита обнаружен у 60,8%, что в 1,5 раза ниже, чем в подгруппе IB (90,6%). Соответственно, прогноз невозврата кредита – у 39,2% заемщиков подгруппы IA был в 4 раза выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). Это означает, что уровень критичности к возможности возврата кредита в подгруппе IA оказался недостаточным. Можно предположить, что своевременные советы родственников или консультантов помогли бы воздержаться данной категории малоимущих людей от займов.

У заемщиков, обратившихся за психиатрической помощью, имелись задолженности, которые они не имели возможностей погасить. Это обстоятельство, по-видимому, было фактором развития у них психических расстройств. Это предположение исследовано при сравнении подгрупп заемщиков IA и IB. Отрицательный прогноз возврата кредита в подгруппе IA обнаружен у 39,2%, а в подгруппе IB только у 9,4% ($p<0,001$). Этот факт подтверждает положение о том, что игнорирование собственного отрицательного прогноза возврата кредита является фактором высокого риска развития психических расстройств у заемщиков.

Одним из факторов дезадаптации у заемщиков является отношение к кредитованию их близких

родственников. Выявлено, что родственники заемщиков подгруппы IA в 62,7% не одобряли оформление кредита. В подгруппе IB негативное отношение родственников к взятию кредита выявлено у 34% заемщиков этой подгруппы ($p<0,001$). Упреки и обвинения заемщикам-должникам родственники высказывали в подгруппе IA в 19,6%, в подгруппе IB – в 7,5%. Родственники вынуждены были оказывать материальную помощь 43,1% заемщиков IA подгруппы и 18,9% заемщиков IB группы. Разница в 2,3 раза ($p<0,001$). Заемщикам подгруппы IB в 4 раза чаще оказывалась моральная помощь, чем заемщикам подгруппы IA (47,2% и 11,8% соответственно). По-видимому, степень дезадаптации заемщиков подгруппы IB была существенно меньшей, и моральной поддержки для них было достаточно ($p<0,001$).

Существенным фактором дезадаптации заемщиков являлось воздействие на них коллекторов (моральное, социальное, физическое и материальное). Общение заемщиков с коллекторами в подгруппе IA обнаруживалось в 7,6 раз чаще (56,9%), чем в подгруппе заемщиков IB (7,5%). Этот результат показывает, что общение с коллекторами являлось наиболее мощным стрессорирующим фактором для заемщиков кредитов ($p<0,001$).

Определены факторы риска развития психических расстройств у заемщиков в зависимости от условий и процедуры кредитования: займы в центрах микрофинансирования обнаруживались у 19,6% заемщиков подгруппы IA, что в 5 раз чаще, чем в подгруппе IB (3,8%). В подгруппе обследованных IB, бравших займы только в банках, у 96,2% не возникло необходимости обращаться за психиатрической помощью ($p=0,006$).

Мотивация обеспечения прожиточного минимума, включающая приобретение продуктов, лекарств, оплату коммунальных услуг, в подгруппе IA выявлена у 23,5% заемщиков, в подгруппе IB – у 9,4% ($p<0,001$), что свидетельствует о предельно низком уровне доходов в подгруппе IA и позволяет это признать фактором риска обострения или возникновения психических расстройств, обусловленных задолженностями. Мотивация оказания помощи друзьям и родственникам также достоверно выше в подгруппе IA (11,8%), чем в подгруппе сравнения IB (1,9%), что указывает на бедность их социального окружения, которое не только не может помочь в возврате кредитов, но и усугубляет проблему возврата кредитов. В подгруппе пациентов IA у 9,8% выявлена зависимость от азартных игр и алкоголя, вынуждавшая брать кредиты под влиянием влечения к азартным играм и психоактивным веществам. Этот фактор риска обнаружен только у заемщиков, обратившихся за психиатрической помощью.

Оформление кредита для приобретения жилья и улучшения комфортности жизни в подгруппе IB выявлено у 20,8% и 67,9% заемщиков соответ-

ственно. В подгруппе IA желающих купить жилье не было. Улучшить жилищные условия на кредит в этой подгруппе также было меньше на 13%, чем подгруппе IB ($p<0,001$). Очевидно, что финансовое положение заемщиков в группе IB было лучше. Это положение подтверждается сведениями о размерах доходов: в подгруппе IA не было ни одного человека, который мог бы себе позволить купить всё, что нужно (путешествия, автомобиль, жилье). У 74,5% членов данной подгруппы средств хватало только на минимум (еда, лекарства). В группах сравнения уровень доходов был повыше. Свободных денег (на приобретение товаров длительного потребления, например, холодильник, стиральную машину, одежду и т.п.) у заемщиков подгруппы IA было меньше, чем у заемщиков подгруппы IB (25,5% и 34,0% соответственно, $p=0,011$).

Для подтверждения предположения о том, что именно задолженности по кредитам стали причиной развития психических расстройств у заемщиков кредитов проведено специальное исследование их субъективного мнения. Заемщики подгруппы IA, обратившиеся за психиатрической помощью, в 4,8 раза чаще указывали на связь их дезадаптации с кредитами, чем заемщики подгруппы IB. Это подтверждает, что задолженность по кредитам являлась существенным фактором риска психологической и психической дезадаптации ($p<0,001$).

Принципиальное значение имело психическое состояние людей на момент оформления кредита. 49,0% заемщиков подгруппы IA оформляли кредиты, имея негативные переживания. Они обнаружены в 3,7 раз чаще, чем у заемщиков подгруппы IB (13,2%). Позитивные переживания в момент оформления кредитов обнаруживались реже, чем негативные – в подгруппе IA в 12,5 раз, в подгруппе IB в 1,4 раза ($p<0,001$). Но у заемщиков, оформлявших кредиты в гипоманиакальном состоянии, кредитные истории были более сложными, с множеством кредитов в разных банках, и имели более тяжелые последствия, включавшие госпитализацию, судебно-психиатрическую экспертизу и суды. Это обосновывает рекомендацию консультироваться с врачом-психиатром или с клиническим психологом до оформления кредита.

Жалобы на расстройства психогенного характера были у заемщиков обеих подгрупп IA и IB, но у обратившихся за психиатрической помощью они обнаруживались в 3 раза чаще, чем в группе, не обратившихся к психиатрам (45,1% и 15,1% соответственно). Жалобы и симптомы, характерные для эндогенных психических расстройств, выявлены только в подгруппе IA (11,8%). Эти результаты подтверждают положение о том, что задолженности по кредитам являются прежде всего психической травмой, а также могут актуализировать эндогенные заболевания.

Анализ распределения заемщиков по рубрикам МКБ-10 показал, что заемщики подгруппы IA

страдали психическими расстройствами до взятия кредита, из них 56,9% – эндогенными, 25,5% – органическими, 11,8% – аффективными расстройствами ($p < 0,0001$). По-видимому, их обострение, вызванное психогенией задолженностью, стало причиной обращения за психиатрической помощью. В группе заемщиков ИБ до взятия кредита психических расстройств не было. Они не возникли и после оформления кредита.

Предоставление кредитов без учета состояния психического здоровья граждан создает риски оформления кредитов психически больным инвалидам, не имеющим возможностей для их выплаты. В подгруппе IA 21,6% имели инвалидность по психическому заболеванию ($p < 0,001$). В группе заемщиков, не обратившихся за психиатрической помощью, инвалидов не было.

Обсуждение

Активное кредитование физических лиц способствовало появлению миллионов заемщиков, не имеющих финансовых ресурсов для возврата долга. Психическая дезадаптация под влиянием социальной фрустрированности или социально-стрессовых расстройств может с высокой вероятностью привести не только к невротическим или психосоматическим расстройствам с клинически очерченной симптоматикой (тревожными, депрессивными, астеническими и т.п. проявлениями), но и к дестабилизации ремиссий при психической патологии [1]. В американском издании «Social Science and Medicine» за 2013 год сообщалось о влиянии кредитов на психическое состояние заемщиков, в частности, существенный рост риска депрессии. По данным издания, 20% респондентов из 8,4 тысяч прошедших обследование, признались, что не смогут выплатить кредиты, даже если распродадут все имущество [9]. Беспокойство по поводу долга оказалось самым сильным предиктором снижения настроения [8]. Возникновение задолженностей также приводит к возникновению таких симптомов депрессии, как тревога и раздражительность [4]. У лиц с непогашенными платежами по кредиту суицидальные мысли и симптомы депрессии возникают значительно чаще, чем у лиц без таких проблем [10]. В исследовании, проведенном M.C.Nelson и соавт. [7] было установлено, что задолженности по кредитной карте и неспособность управлять стрессом в значительной степени прогнозируют поведение, связанное с риском вовлечения в драки, пьянство, курение табака, марихуаны или употребление других наркотиков.

Результаты нашего исследования позволяют определить социально-психологические и психи-

атрические факторы риска развития психических расстройств у заемщиков кредитов и появление проблемных, неперспективных должников: бедность, низкий уровень зарплат или пенсий, отсутствие семьи, пенсионный возраст, безосновательный оптимистический прогноз на своевременную выплату кредита, игнорирование реалистичных предупреждений родственников; правовая, административная, финансовая и цифровая некомпетентность заемщиков; наличие психических расстройств, начавшихся до оформления кредита, воздействие коллекторов. Многие факторы риска доступны для своевременного выявления, что является основой для разработки межведомственных рекомендаций по профилактике психических расстройств у заемщиков кредитов.

J.Kim и соавт. [6] было установлено, что консультации по вопросам кредитов (помощь, предоставляемая потребителям с финансовыми проблемами) косвенно затрагивают финансовое благополучие и здоровье. Доказано, что своевременные консультации по вопросам кредитного обслуживания сокращают количество финансовых трудностей, провоцирующих у клиентов проблемы со здоровьем психического характера [5].

Выводы

1. Активное кредитование граждан без учета их социальных, финансовых и медицинских характеристик содержит факторы риска возникновения задолженностей.
2. Невозможность возврата кредитов создает для заемщиков психотравмирующие обстоятельства, способствующие развитию у них психогенных, а также актуализации эндогенных, органических и аффективных психических расстройств.
3. Целесообразно предварительное психолого-психиатрическое консультирование заемщиков с обсуждением установленных факторов риска невозврата кредита, социально-психологической дезадаптации, развития или актуализации уже имеющихся психических расстройств.
4. Повышение правовой, административной, финансовой и цифровой компетентности населения и заемщиков является перспективным направлением профилактики неадекватных займов и обусловленных ими психических расстройств.
5. В рамках психосоциальной реабилитации имеет смысл повышение финансовой грамотности пациентов путем введения соответствующего модуля в рамках амбулаторных и стационарных программ психообразования, поскольку развитие навыков управления финансами необходимо для независимого проживания и функционирования в сообществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. - М.: Медицина. 1993. 399 с.
2. Захарова О.В. Клинические проявления психогенных расстройств, обусловленных кредитованием. Принципы и методы комплексного применения психотерапии и фармакотерапии. Материалы науч.-практ. конф./ Под редакцией А.М. Карпова. Казань: ИД «МеДДЮК», 2018, С.110-113.
3. Карпов А.М., Захарова О.В. Сравнение спектра невротических расстройств, механизмов психологических защит и копинг-стратегий у психически здоровых заемщиков кредитов и заемщиков, обратившихся за психиатрической помощью // Психическое здоровье. 2017. №4. С. 52-58.
4. Drentea P., Reynolds J.R. Neither a borrower nor a lender be: The relative importance of debt and SES for mental health among older adults // J. Aging Health. 2012. Vol. 24, N 4. P. 673–695.
5. Elbogen E.B., Tiegreen J., Vaughan C., Bradford D.W. Money management, mental health, and psychiatric disability: A recovery-oriented model for improving financial skills // Psychiatr. Rehab. J. 2011. Vol. 34, N 3. P. 223
6. Kim J., Garman E.T., Sorhaindo B. Relationships among credit counseling Clients' financial well-being, financial behaviors, financial stressor events, and health // J. Financ. Couns. Plann. 2003. Vol. 14, N 2. P. 75–87
7. Nelson M.C., Lust K., Story M., Ehlinger E. Credit card debt, stress and Key health risk behaviors among college students // Am. J. Hlth Promot. 2008; Vol. 22, N 6. P. 400–407.
8. Reading R., Reynolds S. Debt, social disadvantage and maternal depression // Soc. Sci. Med. 2001. Vol. 53, N 4. P. 441–453.
9. Sweet E., Nandi A., Adam E., McDade T. The High Price of Debt: Household financial debt and its impact on mental and physical health // Soc. Sci. Med. 2013. Vol. 91. P. 94-100.
10. Turunen E., Hiilamo H. Health effects of indebtedness: a systematic review // BMC Public Health. 2014. Vol. 14. P. 489.
11. URL: <https://www.rbc.ru/finances/14/01/2020/5e1c91b89a79476ca d759d0b>.
12. URL: <https://www.ria.ru/20190902/1558146857.html>.
13. URL: <https://www.t7-inform.ru/s/regions/20190816192442>.

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАЕМЩИКОВ КРЕДИТОВ

А.М. Карпов, О.В. Захарова

В статье представлены результаты сравнительного исследования социально-психологических характеристик двух групп заемщиков кредитов – обратившихся и не обратившихся за психиатрической помощью, и контрольной группы обследованных без кредитной истории. Сравнивались характеристики социального и материального положения респондентов, источников и размеров их доходов, мотивов оформления кредитов, величины займов, семейного статуса, отношения родственников к кредитованию, влияния коллекторов и др. Обнаружены факты предоставления кредитов психически больным, в

том числе инвалидам, пенсионерам, одиноким, не имеющим ресурсов для возврата долгов. Задолженность способствовала социально-психологической дезадаптации заемщиков, развитию у них психогенных психических расстройств и декомпенсации имевшихся эндогенных и органических психических расстройств. Сформулирован вывод о необходимости повышения финансовой грамотности населения и предварительного психологического консультирования заемщиков.

Ключевые слова: заемщики, денежный кредит, психогенные расстройства, задолженность, психические расстройства.

SOCIO-PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LOAN BORROWERS

A.M. Karpov, O.V. Zakharova

The article presents the results of a comparative study of the socio-psychological characteristics of two groups of loan borrowers - people who seek psychiatric help and people who didn't seek it, and the control group of people examined without credit history. The characteristics of the social and material situation of the respondents, sources and sizes of their incomes, motives for obtaining loans, the amount of loans, family status, the attitude of relatives to lending, the influence of collectors, etc. were compared. The facts of providing loans to the mentally ill, including people with

disabilities, pensioners, and lonely people, were found. having no resources to repay debts. Debt contributed to the socio-psychological disadaptation of borrowers, the development of psychogenic mental disorders and decompensation of existing endogenous and organic mental disorders. The conclusion is formulated on the need to increase the financial literacy of the population and preliminary psychological counseling of borrowers.

Key words: borrowers, cash loan, psychogenic disorders, debt, mental disorders.

Карпов Анатолий Михайлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психотерапии и наркологии Казанской государственной медицинской академии – филиале Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kam1950@mail.ru

Захарова Оксана Валерьевна – врач-психиатр, ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М.Бехтерева» МЗ РТ; e-mail: ksoona@mail.ru

УДК 616.89–008.454 (615.86)

ВОРТИОКСЕТИН В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ К РИСПЕРИДОНУ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

Е. Мозен-заде, С. Байанати, К. Зиафат, Ф. Резаеи, Б. Месгарпур, Ш.Ахондзаде

Тегеран, Иран

Во введении авторы статьи указывают, что негативная симптоматика, выявляемая у больных шизофренией, с трудом поддается терапии [2, 3, 12]. В этих случаях используется ряд терапевтических стратегий, в частности, дополнительное назначение антидепрессантов [4, 10, 11], в том числе при недостаточной эффективности предшествующего лечения антипсихотиками [13]. Однако данный подход остается предметом дискуссий [9], поскольку в проведенных ранее систематических обзорах и мета-анализах недостаточно доказательств эффективности этой стратегии: указывается на ограничения рандомизированных клинических исследований и умеренную величину эффекта при применении антидепрессантов для аугментации антипсихотической терапии [7, 15]. Тем не менее, авторы подчеркивают важность проведения дальнейших исследований в этом направлении [1, 7].

В связи со сказанным, в представленной работе была изучена эффективность и безопасность адъюнктивной (в дополнение к антипсихотической) терапии вортиоксетином пациентов с шизофренией, в статусе которых отмечалась стабильная позитивная симптоматика и выраженные негативные расстройства.

Методы

Исследование проводилось с ноября 2017 года по апрель 2019 года и являлось 8-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Пациенты включались в исследование, если получали неизменную дозу рисперидона на протяжении, как минимум, 8 недель при стабильном

клиническом состоянии не менее 4 недель. Под клинической стабильностью понималось отсутствие изменений более чем на 20% при последовательной оценке тяжести симптоматики по шкале PANSS [8].

В исследование отбирались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет, страдающие шизофренией свыше двух лет. Диагноз был подтвержден клиническим интервью для DSM-5 [5]. Тяжесть негативной симптоматики по PANSS должна была быть не менее 16 баллов до начала лечения вортиоксетином. При этом депрессивная симптоматика не должна была превышать 13 баллов по шкале Гамильтона или 3 баллов по соответствующему пункту шкалы PANSS.

В случаях, когда использование рисперидона в дозе до 6 мг сутки на протяжении 8 недель позволяло достичь стабилизации состояния, к терапии добавляли вортиоксетин 10 мг 2 раза в день или плацебо.

Результаты

После скрининга 128 пациентов 78 из них были рандомизированы, из которых 68 завершили исследование (по 34 в каждой группе). На момент рандомизации между группами не было различий по социодемографическим характеристикам, длительности заболевания, предшествующему антипсихотическому лечению, оценке по шкале PANSS, шкале депрессии Гамильтона, шкале экстрапирамидных симптомов (табл. 1). Средняя доза рисперидона составляла 4,10 мг в день (стандартное отклонение/CO=0,45) и 4,15 мг в день (CO=0,38) в группах вортиоксетина и плацебо соответственно.

Исходный уровень негативных симптомов по шкале PANSS был сопоставим в обеих группах (табл. 1). При этом терапевтическая редукция негативной симптоматики была более выражена в группе вортиоксетина по сравнению с группой плацебо:

*Расширенный реферат статьи Mozen-Zadeh E., Bayanati S., Ziafat R., Rezaei F., Mesgarpour B., Akhondzadeh Sh. Vortioxetine as adjunctive therapy to risperidone for treatment of patients with chronic schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // J. Psychopharmacol. 2020. DOI: 1002.16197878/10126290898019142019609416

статистически значимые отличия выявлялись уже после 6 недель терапии (табл. 2). Аналогичный результат был получен для субшкалы общей психопатологической симптоматики и при суммарной оценке по шкале PANSS: при отсутствии различий показателей при рандомизации, обнаруживались статистически значимые преимущества вортиоксетина на 6 неделе лечения. В то же время, аугментация рisperидона вортиоксетином не обнаруживала преимуществ в отношении позитивной симптоматики, оцененной с помощью соответствующей субшкалы PANSS, по сравнению с монотерапией данным антипсихотиком. Также не было различий между исследуемыми группами при сравнении с исходным уровнем выраженности депрессивной симптоматики и экстрапирамидных расстройств. Переносимость лечения пациентами обеих групп была сопоставимой (табл. 3).

Переходя к обсуждению полученных результатов, авторы отмечают, что присоединение антидепрессантов стало обычной практикой при лечении пациентов с шизофренией [4, 10]. Указывается, что данные крупного мета-анализа адъюнктивной терапии антидепрессантами больных шизофренией, шизоаффективным и шизофреноформным расстройствами, включавшего 82 рандомизированных клинических исследования с общим числом больных 3608

человек [7], согласуются с результатами, полученными в реферируемой работе, в отношении более выраженной редукции негативной симптоматики по сравнению с уменьшением выраженности позитивных расстройств и общей симптоматики. В другом мета-анализе 42 клинических исследований [6] также были получены сходные результаты: при аугментации антидепрессантами антипсихотической терапии у больных шизофренией было выявлено улучшение негативной симптоматики в большей степени, чем общих симптомов при отсутствии различий в динамике позитивных симптомов. Однако в указанных мета-анализах, также как и в мета-анализе V.Terevnikov и соавт. [15], указывается на ряд ограничений включенных в них работ, в том числе отмечаются небольшое количество пациентов, гетерогенность выборки и различные механизмы действия, используемых в исследованиях антидепрессантов.

Авторы указывают, что вортиоксетин обладает мультимодальным механизмом действия, а также демонстрирует противовоспалительные и иммуномодулирующие влияния [14], что, как показано в ряде работ, может обуславливать патогенетическую обоснованность его назначения.

К ограничениям проведенного исследования авторы относят небольшой размер выборки, а

Таблица 1

Характеристики пациентов с шизофренией на момент рандомизации

Показатель	Рisperидон+вортиоксетин (N=34)	Рisperидон+плацебо (N=34)	p
Возраст (годы), среднее значение (СО)	34,44 (5,79)	32,88 (4,74)	0,229
мужчины : женщины, n (%)	24 (70,6%):10 (29,4%)	23 (67,6%):11 (32,4%)	0,800
Уровень образования, n (%)			
Неполное среднее	20 (58,8%)	19 (55,9%)	0,864
Среднее	10 (29,4%)	9 (26,5%)	
Высшее	4 (11,8%)	6 (17,6%)	
Курение, n (%)	28 (82,3%)	30 (88,2%)	0,519
Длительность заболевания (годы), среднее значение (СО)	9,35 (4,45)	8,71 (3,82)	0,522
Предшествующее антипсихотическое лечение, n (%)			
Рisperидон	20 (58,8%)	21 (61,7%)	0,810
Галоперидол	8 (23,5%)	9 (26,4%)	0,789
Флуфеназин	6 (17,64%)	7 (20,5%)	0,769
Оланзапин	7 (20,5%)	9 (26,4%)	0,584
Клозапин	3 (8,8%)	1 (2,9%)	0,364
HDRS, среднее значение (СО)	8,18 (1,68)	8,03 (1,42)	0,698
ESRS, среднее значение (СО)	1,29 (2,38)	1,41 (2,02)	0,827
PANSS, среднее значение (СО)			
Негативные симптомы	19,38 (3,36)	19,19 (3,15)	0,715
Позитивные симптомы	9,68 (2,25)	9,24 (2,02)	0,398
Общая психопатология	19,15 (4,12)	19,76 (5,04)	0,582
Всего	48,06 (6,89)	48,18 (6,50)	0,942

Динамика показателей тяжести расстройств по шкале PANSS

Недели терапии	Среднее значения изменений по сравнению с исходным уровнем (CO)		Различия средних (95% доверительный интервал)	t	p
	Рisperидон+ вортиоксетин (N=34)	Рisperидон+ плацебо (N=34)			
PANSS негативные симптомы					
Неделя 2	-0,18 (0,72)	0,03 (0,39)	-0,21 (-0,48 ÷ 0,07)	-1,47 (66,00)	0,145
Неделя 4	-0,71 (1,31)	-0,35 (0,95)	-0,35 (-0,91 ÷ 0,20)	-1,27 (60,06)	0,209
Неделя 6	-1,29 (1,92)	-0,41 (1,05)	-0,88 (-1,63 ÷ -0,13)	-2,36 (51,13)	0,022
Неделя 8	-2,41 (2,24)	-0,59 (1,40)	-1,82 (-2,73 ÷ -0,92)	-4,02 (55,19)	<0,001
PANSS позитивные симптомы					
Неделя 2	0,09 (0,51)	0,00 (0)	0,09 (-0,09 ÷ 0,27)	1,00 (33,00)	0,325
Неделя 4	0,09 (0,51)	0,00 (0)	0,09 (-0,09 ÷ 0,27)	1,00 (33,00)	0,325
Неделя 6	-0,21 (1,01)	-0,15 (0,50)	-0,06 (-0,44 ÷ 0,33)	-0,31 (66)	0,762
Неделя 8	-0,26 (1,02)	-0,21 (0,59)	-0,06 (-0,46 ÷ 0,35)	-0,29 (66)	0,773
PANSS общая психопатология					
Неделя 2	-0,12 (0,48)	0,00 (0)	-0,12 (-0,28 ÷ 0,05)	-1,44 (33,00)	0,160
Неделя 4	-0,12 (0,48)	0,00 (0)	-0,12 (-0,28 ÷ 0,05)	-1,44 (33,00)	0,160
Неделя 6	-0,50 (1,05)	-0,09 (0,29)	-0,41 (-0,79 ÷ -0,03)	-2,20 (37,92)	0,034
Неделя 8	-0,56 (1,21)	-0,15 (0,50)	-0,41 (-0,86 ÷ 0,04)	-1,83 (43,96)	0,074
PANSS общая оценка					
Неделя 2	-0,24 (0,92)	-0.06 (0,24)	-0,18 (-0,51 ÷ 0,15)	-1,08 (37,40)	0,287
Неделя 4	-0,74 (1,38)	-0.44 (0,86)	-0,29 (-0,85 ÷ 0,26)	-1,06 (55,32)	0,295
Неделя 6	-1,94 (1,98)	-0.76 (1,10)	-1,18 (-1,96 ÷ -0,40)	-3,02 (51,61)	0,004
Неделя 8	-3,15 (2,74)	-1.06 (1,50)	-2,09 (-3,16 ÷ -1,01)	-3,897 (51,04)	<0,001

Таблица 3

Побочные эффекты, выявляемые у пациентов исследуемых групп

Побочные эффекты	Рisperидон+ вортиоксетин (N=34)	Рisperидон+ плацебо (N=34)
Сонливость, n (%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)
Головокружение, n (%)	4 (11,8%)	2 (5,8%)
Запор, n (%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)
Диарея, n (%)	3 (8,8%)	2 (5,9%)
Метеоризм, n (%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)
Тошнота, n (%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)
Рвота, n (%)	5 (14,7%)	4 (11,8%)
Сухость во рту, n (%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)

также использование в качестве антипсихотика рisperидона, и, таким образом, сделанные выводы необходимо с осторожностью распространять на

комбинацию вортиоксетина с другими антипсихотиками. Также не изучалось функционирование больных, динамика когнитивных нарушений, не использовались специальные шкалы для оценки выраженности негативной симптоматики. При этом подчеркивается, что хотя величина эффекта была относительно невелика у больных с персистирующей негативной симптоматикой существенным оказывается даже небольшое уменьшение выраженности негативных расстройств. Отмечается, что требуется изучение действия вортиоксетина у больных шизофренией при более длительном применении (более 8 нед.).

В заключении авторы указывают, что данное исследование является первым, оценивающим терапевтический эффект вортиоксетина в качестве препарата дополнительной терапии у больных шизофренией. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований данной проблемы, в частности сравнения вортиоксетина и других антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhondzadeh S., Moazen-Zadeh E. More ACTIONS needed to reach a consensus on adjunctive antidepressant therapy for negative symptoms of schizophrenia // *Evid. Based Ment. Health*. 2017. Vol. 20. P. 3.
2. Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M. et al. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 280–286.
3. Buckley P.F., Stahl S.M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? // *Acta Psychiatr. Scand*. 2007. Vol. 115. P. 93–100.
4. Chue P., Lalonde J.K. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2014. Vol. 10. P. 777–789.
5. First M.B., Williams J.B., Karg R.S. et al. User's Guide to Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID-5-CV) Clinical Version / Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2015.
6. Gallin B., Vernon J.A., Pagsberg A.K. et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand*. 2018. Vol. 137. P. 187–205.
7. Helfer B., Samara M.T., Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2016. Vol. 173. P. 876–886.
8. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–276.
9. Mao Y.M., Zhang M.D. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2015. Vol. 11. P. 701–713.
10. Möller H.J., Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2015. Vol. 265. P. 567–578.
11. Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *Can. J. Psychiatry*. 2017. Vol. 62. P. 604–616.
12. Schooler N.R., Buchanan R.W., Laughren T. et al. Defining therapeutic benefit for people with schizophrenia: focus on negative symptoms // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 162. P. 169–174.
13. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2018. Vol. 52. P. 751–767.
14. Talmon M., Rossi S., Pastore A. et al. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages // *Br. J. Pharmacol*. 2018. Vol. 175. P. 113–124.
15. Terevnikov V., Joffe G., Stenberg J.H. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2015. Vol. 18. P. pii: pyv049. doi: 10.1093/ijnp/pyv049.

ВОРТИОКСЕТИН В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ К РИСПЕРИДОНУ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. Мозен-заде, С. Байанати, К. Зиафат, Ф. Резаеи, Б. Месгарпур, Ш. Ахондзаде

Введение и цели: Вортиоксетин, новый антидепрессант, может стать методом выбора для дополнительной терапии шизофрении. Основной целью исследования было изучение влияния вортиоксетина на негативную симптоматику. Оценка позитивной, общей симптоматики и тяжести расстройства в целом, была второй целью.

Методы: 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование включало 78 пациентов стационара с длительным течением шизофрении на неизменной терапии рisperидоном (4–6 мг/сут) в течение двух месяцев перед назначением вортиоксетина (10 мг 2 раза в сут) или плацебо. На протяжении всего исследования пациенты оценивались с помощью шкалы Позитивных и негативных синдромов (PANSS), Шкалы оценки экстрапирамидных симптомов и Шкалы депрессии Гамильтона. У всех пациентов на начало исследования балл по субшкале негативных

симптомов PANSS был больше или равен 16. Шестьдесят восемь пациентов закончили исследование.

Результаты: Вортиоксетин значительно улучшал негативную симптоматику через 8 недель по сравнению с началом исследования, и дополнительно, общий балл по шкале PANSS также был лучше, по сравнению с плацебо. Для негативной симптоматики средние различия (доверительный интервал 95%) были -1,82 (-2,73 – -0,92), для общего балла – -2,09 (-3,16 – -1,01). По позитивной и общей симптоматике значимых различий не выявлено.

Заключение: Это первое исследование, которое показывает, что вортиоксетин оказывает влияние на негативную симптоматику у пациентов с шизофренией как дополнительная терапия к антипсихотику.

Ключевые слова: антидепрессант, клиническое исследование, психоз, шизофрения, вортиоксетин.

VORTIOXETINE AS ADJUNCTIVE THERAPY TO RISPERIDONE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC SCHIZOPHRENIA: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Е. Mozen-Zadeh, S. Bayanati, K. Ziafat, F. Rezaei, B. Mesgarpour, Sh. Akhondzadeh

Introduction and objectives: Vortioxetine, a novel antidepressant, may be an interesting candidate for adjunctive therapy of schizophrenia. Our primary objective was to investigate the effect of vortioxetine on negative symptoms, with the assessment of positive, general psychopathology and total symptoms as our secondary goal.

Methods: This was an eight-week randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial, in which 78 inpatients with chronic schizophrenia were stabilized with risperidone (4–6 mg/day) for two months before being assigned to adjunctive vortioxetine (10mg b.i.d.) or placebo. The patients were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Extrapyramidal Symptom Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale during the study course. All participants had a PANSS negative symptoms subscale score of ≥ 16 at baseline. Sixty-eight patients completed the trial.

Results: Vortioxetine improved the negative symptoms score as the primary outcome and total PANSS score as a secondary outcome significantly better than placebo from baseline to end point at week 8, accompanied by significant time $\times$ treatment interactions and effect sizes (negative symptoms: mean difference (95% confidence interval – CI) = -1.82 (-2.73 to -0.92); total scores: mean difference (95% CI) = -2.09 (-3.16 to -1.01). No significant difference was detected for changes in positive symptoms score or PANSS general psychopathology score as the other secondary outcomes from baseline to endpoint between the two treatment arms. The incidence of adverse events was comparable between groups.

Conclusions: This is the first study to provide evidence for the therapeutic effect of vortioxetine on negative symptoms as an adjunctive to treatment with antipsychotics in patients with schizophrenia.

Keywords: antidepressant, clinical trial, psychosis, schizophrenia, vortioxetine.

КОММЕНТАРИЙ

к статье Е. Мозен-заде и соавт.

«Вортиоксетин в качестве дополнительной к рисперидону терапии пациентов с хронической шизофренией: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование»

Изучение негативных расстройств у больных шизофренией имеет длительную историю, однако в последнее время отмечается всплеск интереса к данной проблеме. В частности, широко обсуждаются терапевтические возможности для купирования данной симптоматики. При этом, если ранее констатировалась необратимость негативных расстройств, то в настоящее время делаются многочисленные попытки воздействия на эмоционально-волевые нарушения у больных шизофренией. Одним из рассматриваемых подходов является аугментация антидепрессантами проводимой антипсихотической терапии. Представленная работа иранских авторов (к слову, мы не часто видим психиатрические публикации из этой страны) посвящена именно этой проблеме.

Авторы изучили возможности комбинации рисперидона и вортиоксетина для лечения больных шизофренией. Обращает на себя внимание простой и, в то же время, четкий и понятный дизайн исследования, отвечающий строгим критериям доказательной медицины (рандомизация, двойной слепой характер). После стабилизации состояния больных на подобранной дозе рисперидона, одной группе пациентов в дополнение к проводимому лечению рисперидоном присоединялся мультимодальный антидепрессант вортиоксетин; контрольная группа продолжала получать рисперидон, «аугментированный» плацебо.

Следует обратить внимание на тяжесть расстройств при рандомизации: средний балл по PANSS составлял $48,06 \pm 6,89$, практически отсутствовала позитивная симптоматика ($9,68 \pm 2,25$) и общие психопатологические симптомы ($19,15 \pm 4,12$). Тяжесть негативных симптомов была отчетливо выше ($19,38 \pm 3,36$). Таким образом, обследованные пациенты находились в ремиссии (оценить критерий длительности по имеющимся данным не представляется возможным), и в структуре расстройств преобладали негативные симптомы, то есть речь идет о психопатологическом состоянии с преобладающей негативной симптоматикой.

Полученные результаты демонстрируют эффективность присоединения вортиоксетина к антипсихотической терапии рисперидоном для уменьшения выраженности негативных расстройств. При этом, по-видимому, можно говорить о влиянии именно на первичную негативную симптоматику, поскольку динамика экстрапирамидных побочных эффектов и депрессивных расстройств не различались в группах вортиоксетина и плацебо (к сожалению, для оценки депрессивной симптоматики авторы использовали шкалу Гамильтона, а не более информативную в данном случае шкалу депрессии Калгари). Динамика позитивной и общей психопатологической симптоматики представляется менее показательной в связи с низким исходным уровнем расстройств (они практически отсутствовали).

Следует согласиться с авторами, что полученные ими данные об эффективности аугментации вортиоксетином антипсихотической терапии негативной симптоматики у больных шизофренией требуют дальнейших исследований, в частности, касающихся результативности комбинации вортиоксетина с другими антипсихотиками и с вовлечением более широкой популяции пациентов. Также могли бы представлять интерес исследования, касающиеся влияния антидепрессантов на социальное функционирование и когнитивный дефицит у больных шизофренией (с учетом положительных результатов, полученных для некоторых препаратов, в частности вортиоксетина, при назначении больным с большим депрессивным расстройством).

Необходимо также отметить, что наиболее эффективным в отношении влияния на негативную симптоматику (а также когнитивный дефицит и нарушения социального функционирования) у больных шизофренией является комбинация психофармакотерапии и психосоциальных лечебно-реабилитационных воздействий, являющихся обязательными в этих случаях.

*Шмуклер А.Б.,
доктор медицинских наук, профессор, Москва*

СТРАТЕГИЯ АУГМЕНТАЦИИ КАК ОДИН ИЗ ВИДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ЛИТИЙ И ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ)

Г.Э. Мазо¹, Л.Н. Горобец²

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

²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Широкая распространенность и многообразие депрессивных расстройств, как можно судить по многочисленным публикациям, вызывают повышенный интерес у исследователей не только с точки зрения изучения их психопатологии, систематики и этиопатогенетических основ [4, 8, 25]. Центральной проблемой на протяжении многих лет по-прежнему остаются способы терапевтической коррекции депрессий. Еще до внедрения в психиатрическую практику тимоаналептических препаратов на основании имеющихся на тот момент данных о нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции, особенностях биохимического метаболизма и иммунологической реактивности у больных с аффективной патологией предлагалось использование ряда средств и нефармакологических методов, которые могли оказаться эффективными в отношении терапии депрессивных расстройств. В качестве монотерапии в этом контексте использовались гормональные препараты гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-ось), половые гормоны, вазопрессин, бета-эндорфин, L-дофа, фенилаланин, тирозин, L-троптофан, α - и β -адреноблокаторы, рубидий, цезий, литий, β -стимуляторы, сукцинат натрия, левомизол, иглорефлексотерапия, депривация сна и др. Как показала практика, эффективность монотерапии указанными препаратами оставалась весьма проблематичной, не в последнюю очередь, в связи с большим количеством их побочных эффектов, а применение нефармакологических методов лечения оказывалось эффективным только в незначительном числе случаев [1, 2].

С началом эры «классической» психофармакотерапии депрессий применение вышеуказанных препаратов на определенное время отошло на задний план и уже казалось, что оно не имеет перспектив. Однако

современная реальность опровергла это предположение.

Не вызывает сомнений тот факт, что в настоящее время основным терапевтическим подходом для лечения больных с депрессиями является применение антидепрессантов различных классов. Вместе с тем, по данным многочисленных исследований, их эффективность составляет только около 30% [4, 25, 30, 47, 51].

В связи с этим обстоятельством, основным терапевтическим трендом последних лет является применение комбинированной фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Одним из видов такой терапии депрессий является аугментация. Особенно актуален этот подход в отношении терапевтически резистентных депрессий.

Стратегия аугментации

Несмотря на то, что в последнее время часто говорят о появлении большого интереса исследователей к аугментации действия антидепрессантов, этот метод терапии давно и активно исследовался и получил большое распространение в практике врачей психиатров [4]. Стратегия аугментации подразумевает добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. В настоящее время изучается большое количество препаратов с различным механизмом действия, которые потенциально могут быть использованы в качестве веществ, потенцирующих действие антидепрессантов. Как видно из табл. 1, аугментацию в зависимости от используемого препарата или метода подразделяют на фармакологическую, гормональную и нефармакологическую.

Стратегии биологической аугментации лечения пациентов с «большой депрессией» с неполным ответом и с его отсутствием [15]

Стратегия лечения	Механизм/классификация препарата
Фармакологическая аугментация	
Литий	Стабилизатор настроения
Вальпроат, карбамазепин	Антиконвульсант/стабилизатор настроения
Пиндолол	Антагонист 5-HT 1A-ауторецепторов, блокатор бета-рецепторов
Буспирон	Агонист 5-HT 1A и D ₂ -рецепторов
Стимуляторы	Ингибция выброса и обратного захвата дофамина и норадреналина
Бромокриптин	Агонист дофамина (D ₂)
Перголид	Агонист дофамина (D ₁ /D ₂)
Резерпин	Ингибитор обратного захвата биогенных аминов
Оланзапин, рисперидон	Антипсихотик Антагонист 5-HT ₂
Гормональная аугментация	
T ₃	Тиреоидный гормон
T ₄	Тиреоидный гормон
Эстрогены (только для женщин)	Стероидный гормон яичников
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	Андрогенный гормон надпочечников
Смешанные	
Кетоконазол, метирапон	Периферическая супрессия кортизола
L-триптофан	Незаменимая аминокислота, предшественник 5-HT
Нефармакологическая аугментация	
ЭСТ	Электрическая стимуляция, вызывающая эпилептиформные приступы в мозге
Транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)	Неинвазивная стимуляция коры головного мозга
Вагусная стимуляция (VNS)	Автономные сигналы, адресованные лимбической и кортикальной функциям

Разделение между фармакологической и гормональной аугментацией является в определенной мере условным. Хотя авторы такой классификации аугментационных подходов и предлагают выделение смешанной аугментации, но, на наш взгляд, эта группа существенно шире [4]. Так, карбонат лития является не только стабилизатором настроения, но и тиреостатическим препаратом. Таким образом, его применение можно рассматривать и как фармакологическую, и как гормональную аугментацию. Это же относится и к бромокриптину, который способствует снижению уровня пролактина – гормона, влияющего на аффективный статус пациентов [3].

В настоящее время наиболее обоснованными являются аугментационные подходы с использованием лития, тиреоидных гормонов и антипсихотиков второго поколения (АВП) [64, 68]. Остальные фармакологические и гормональные препараты тестируются для использования с этой целью, а их широкое применение в лечебной практике проблематично, так как нет обоснованной точки зрения о соотношении рисков и пользы. В данном обзоре мы остановимся на проблеме аугментации литием и тиреоидными гормонами.

Применение карбоната лития для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с депрессивным расстройством

Применение карбоната лития для терапии депрессивных состояний используется в течение многих лет. Первоначально карбонат лития был известен как препарат, обладающий тиреостатической активностью, и использовался в эндокринологии для терапии легких форм гипертиреоза. В 1949 г. австралийский врач Джон Кейд продемонстрировал, что назначение лития вызвало снотворный эффект у больных с маниакальным синдромом. Изучение эффективности карбоната лития как препарата, обладающего противорезистентной активностью, началось с 1968 г., когда было проведено открытое исследование, в которое было включено 24 биполярных пациента [67]. В последнее десятилетие, несмотря на появление АВП и широкое использование антиконвульсантов, карбонат лития остается приоритетным у пациентов с биполярным расстройством, причем установлен его антимиакальный, антидепрессивный и противорецидивный эффекты [10, 58, 66].

Применение лития при монополярной депрессии в сочетании с антидепрессантами впервые было описано С. de Montigny в 1981 г. В настоящее время

назначение карбоната лития наряду с АВП для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рассматривается как метод лечения, имеющий широкое распространение в клинической практике и убедительную доказательную базу [16, 18, 28, 43]. Эти рекомендации в целом основаны на мета-анализах сопоставимых размеров эффекта АВП, лития и плацебо: объединенная разница ответов (по сравнению с плацебо) составила 20,7% для лития [49] и 14,4% – для АВП [48].

Вместе с тем, необходимо отметить, что трудности оценки ряда сопоставляемых параметров были сопряжены с неоднородностью анализируемого материала. Во-первых, размеры эффектов для АВП были основаны на большей величине выборки ($N=16$, $n=3\,480$) по сравнению с литием ($N=9$, $n=237$) [48, 49]. Во-вторых, клинические испытания, рассматривающие АВП, в основном характеризовались более высоким методологическим качеством, чем те, которые оценивали свойства лития. В-третьих, в большинстве исследований для оценки аугментации лития в качестве антидепрессантов в основном использовались трициклические антидепрессанты (ТЦА), в то время как по АВП-аугментации – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадренергические и специфические серотонинергические (НССА) антидепрессанты. Тем не менее, степень эффекта была эквивалентна для обоих классов антидепрессантов, что способствовало распространенному предположению о том, что литий предпочтительно эффективен в сочетании с ТЦА [49].

Кроме того была обнаружена незначительная тенденция, предполагающая приоритет в назначение ТЦА в сочетании с литием (16,13%) по сравнению с АВП (6,29%). С другой стороны, обратная тенденция присутствовала для СИОЗС, которые чаще назначались вместе с АВП (32,39%), чем с препаратами лития (9,68%) [49].

Определенный интерес представляют данные мета-анализов M.Bauer и соавт. [20] и J.C.Nelson и соавт. [48] в отношении случаев резистентности к терапии при лечении большого депрессивного расстройства (БДР), которые предполагают эффективную аугментацию помимо АВП препаратами лития. Поскольку обе стратегии аугментации (как АВП, так и литием) последовательно рекомендованы в качестве руководящих принципов лечения при резистентных случаях БДР [19], возникает вопрос, какие факторы могут повлиять на решение клиницистов использовать либо АВП, либо препараты лития в качестве добавочного терапевтического средства. Ответы на эти вопросы, в частности, были получены в ряде исследований последних лет.

Так, в рамках европейского мультицентрового исследования M.Dold, L.Bartova [29], в котором сравнивались переменные, связанные с приме-

нением аугментации основного лечения АВП и препаратами лития при фармакотерапии БДР, получены данные о том, что только высокая степень выраженности депрессивной симптоматики послужила предиктором для выбора в качестве аугментации АВП нежеле препаратов лития. Только 8,9% пациентов получали литий как аугментирующее средство, и в клинической практике аугментация АВП была явно предпочтительнее добавления препаратов лития. Подобные данные были представлены в более раннем мультицентровом натуралистическом исследовании ($n=1\,044$) F.Seemuller и соавт. [59], оценивавших результаты, полученные в 12-ти психиатрических больницах Германии. Вероятно, использование препаратов лития в повседневной клинической практике, как считают авторы, ограничено требованием непрерывного определения его уровня в плазме и в связи с ожиданием серьезных побочных эффектов. Это предположение главным образом основано на выводах, представленных STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – Последовательные альтернативы лечения по ослаблению проявлений депрессии), где литий был признан препаратом, значительно чаще вызывающим побочные эффекты и характеризующимся более высокой скоростью выбывания из исследования, чем триодитронин (T_3) [50].

В другом систематическом обзоре и мета-анализе с целью поиска доказательств целесообразности аугментирующих вмешательств при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), проведенных R.Strawbridge, B.Carter [63], включающем только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), не менее 10 участников и, по меньшей мере, один курс терапии и исключаящие пациентов с психотическими проявлениями или биполярной депрессией, обнаружена более высокая эффективность аугментации по сравнению с плацебо.

Еще в одном мета-анализе улучшение при фармакологическом лечении депрессии, не реагирующей на один или несколько антидепрессантов, сообщено о сопоставимых по частоте, выраженности и переносимости побочных эффектах АВП и лития [68]. Доказательства при этом менее достоверны (часто оценивались в открытых исследованиях) [18, 32, 57], но перспективны для дальнейшего изучения эффективности терапии литием. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии Force рекомендует использовать литий в качестве препарата первой линии для ТРД и кветиапина или арипипразола в качестве альтернативы. Для настоящего обзора было найдено только одно рандомизированное исследование кветиапина, в котором он признан не уступающим литию [19]. Авторы приходят к выводу, что для более взвешенных оценок требуется анализ большего количества сопоставимых исследований.

Только при использовании менее строгих критериев ТРД было возможным проведение сетевого

мета-анализа. В 2015 г. X.Zhou и соавт. [68] сообщили о значительной эффективности в качестве аугментирующих средств кветиапина, арипипразола, лития и гормонов щитовидной железы по сравнению с плацебо.

Эффекты лития в сочетании с антидепрессантами подробно изучены в экспериментах на животных и в ходе клинических исследований. Вместе с тем, несмотря на значительное количество работ в этом направлении, в настоящее время точный механизм действия солей лития остается неизвестным [31, 60]. Основные нейробиологические эффекты лития приведены в табл. 2.

Аугментационное влияние лития на антидепрессанты в большей степени связывают с серотониновой трансмиссией. Установлено, что присоединение лития вызывает значительное ее повышение [61]. Но этот эффект является краткосрочным и не сохраняется при длительном введении препарата.

Кроме того, выявлено существенное влияние лития на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную систему, заключающееся в увеличении продукции кортизола и АКТГ. В последнее время много внимания уделяется изучению тонких механизмов подобных эффектов. Предполагается, что литий воздействует на нейротрансмиттерную передачу на различных уровнях, в частности, действует на рецепторном уровне, на уровне системы вторичных посредников, через систему протеинкиназы С, а также непосредственно на экспрессию генов. Одна из последних находок – выраженное увеличение под воздействием лития уровня нейротрофического фактора, обуславливающее защиту нейронов от проапоптотических стимулов [24]. Эти данные были получены в эксперименте на животных, а их значение при использовании лития для терапии депрессии предстоит еще уточнить.

В более ранних исследованиях применения лития для аугментации антидепрессантов была отмечена

высокая скорость наступления антидепрессивного эффекта. Авторы неконтролируемых испытаний сообщали о том, что у 60–70% пациентов после добавления лития к антидепрессантам быстро (в пределах 48–72 час.) проявлялось тимоаналептическое действие. Это позволило авторам говорить о «стартер-эффекте», связанным с добавлением лития [27]. Данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность лития, но результаты о скорости терапевтического эффекта не столь оптимистичны. Примерно у 40–50% больных депрессией начало его действия более постепенное – на протяжении 2–3 недель [26].

В научной литературе имеются исследования, авторы которых ставили задачу найти клинические предикторы успешного ответа на аугментацию литием. С этой целью изучалось большое количество клинических показателей. При анализе полученных результатов обращает внимание их противоречивость. Вероятно, это связано с погрешностями в дизайне, так как большинство работ в этом направлении являются ретроспективным анализом. Такой дизайн не дает возможность использования психометрических шкал, и ответ на терапию оценивается по отчету пациентов или на основании только клинических наблюдений.

Наибольшая зависимость ответа на терапию была связана с тяжестью депрессивного состояния. Это относится как к выраженности депрессии, так и к количеству перенесенных депрессивных фаз. При большей выраженности депрессии увеличивается вероятность положительного терапевтического ответа на добавление к терапии антидепрессантами лития [22, 46]. В исследовании M.Dold, L.Bartova [29], напротив, только высокая степень выраженности депрессивной симптоматики послужила предиктором для выбора в качестве аугментации АВП по сравнению с препаратами лития. Также имеются данные, свидетельствующие, что пациенты, перенесшие более 3 депрессивных эпизодов, лучше реагируют на аугментацию литием [65], как и пациенты с суицидальным риском [32].

Из клинических особенностей депрессивного статуса обращают внимание на такие показатели, как снижение веса в течение депрессивной фазы и психомоторная заторможенность, которые предлагают рассматривать в качестве предикторов хорошего терапевтического ответа [11].

Была предложена гипотеза о зависимости терапевтической чувствительности от состояния тиреоидного статуса [40]. Обоснованием для этих исследований служат данные о тиреостатической активности солей лития. Но прицельно этот вопрос изучался на малых группах пациентов с патологией щитовидной железы, что не дает возможности сделать убедительных выводов [22].

Конечно, понятен и интерес исследований к оценке влияния на терапевтический ответ аугмен-

Таблица 2

Краткое описание основных нейробиологических эффектов лития [31]

Система	Эффект лития
Функция 5-НТ	Существенное повышение
Функция ацетилхолинэстеразы	Существенное повышение
Функция натрия	Повышение
Функция дофамина	Снижение
Функция ГАМК	Повышение
Инозитол	Снижение
cAMP	Снижение
Протеинкиназа С	Снижение
Гликоген-синтаза-киназа	Существенное повышение
Мозговой нейротрофический фактор	Повышение
Проапоптозные белки (p53, BAX)	Снижение

тации литием полярности заболевания. В ряде работ было показано, что на присоединение лития существенно лучше реагируют пациенты с биполярной депрессией [10, 58, 65].

Концентрация лития в плазме крови, необходимая для получения антидепрессивного эффекта у терапевтически резистентных пациентов, точно не установлена, но, как правило, адекватными считаются концентрации 0,5–0,8 ммоль/л. Обычно лечение литием лучше всего начинать с низкой дозы, например, 200–400 мг в сутки, особенно если пациенты принимают серотонинергические антидепрессанты, в частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии. Литий имеет узкий терапевтический индекс и вызывает много побочных эффектов, причем они могут развиваться как на фоне повышенной концентрации лития в крови, так и при нормальном ее значении [31]. В табл. 3 приведены основные побочные эффекты, связанные с приемом солей лития, и их связь с концентрацией лития в крови. Именно поэтому перед назначением лития и в процессе терапии этим препаратом необходимо тщательное наблюдение за соматическим состоянием пациента.

При назначении солей лития или при наращивании доз препарата имеется опасность развития литиевой интоксикации, которая может проявляться следующей симптоматикой: тошнота, диарея, расплывчатость зрительных образов, полиурия, головокружение, мелкоразмахистое дрожание в покое, мышечная слабость или сонливость. Мозжечковые симптомы являются главным признаком нейротоксического действия лития. По мере увеличения степени тяжести возможны паркинсонизм и хорея, что свиде-

тельствует о вовлечении базальных ганглиев. Может развиваться состояние спутанности, затемнение в глазах, фасцикуляции, гиперрефлексия, недержание мочи и кала, гипернатриемия. Изменения на электрокардиограмме могут проявляться в форме синусовой и узловой брадикардии и блокады сердца. Нарушение сознания, судорожные припадки и кома могут закончиться смертью. К факторам, предрасполагающим к токсическому действию лития при фиксированной дозе, относятся перенесенная в прошлом черепно-мозговая травма и такие соматические заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и врожденная сердечная недостаточность. К факторам риска относятся и сочетанная терапия, вызывающая взаимодействие лекарственных препаратов, предрасполагающее к повышению концентрации лития. К ним относятся препараты, вызывающие гипонатриемию и снижение клиренса лития, например, фуросемид, тиазидные диуретики и некоторые антидепрессанты.

Пациенты с подозрением на интоксикацию литием подлежат наблюдению минимум в течение 24 часов. Следует отменить литий или снизить его дозу. Необходимо немедленно проверить концентрацию лития, а затем проверять каждые 6–12 часов в зависимости от клинических проявлений. Диагноз интоксикации литием ставят на основе клинической симптоматики. Терапевтическая концентрация не исключает интоксикации. В умеренно выраженных случаях необходимо уделять внимание контролю гидратации, водно-электролитного баланса и электрокардиограммы. В более тяжелых случаях следует рассматривать вопрос о проведении гемодиализа: следует назначать его в случае, если концентрация лития в сыворотке крови выше 3 ммоль/л, если развивается кома или шок или когда защитные меры оказались безуспешными. Важно наблюдать за динамикой симптомов во времени. Для достижения клинического улучшения может потребоваться до трех недель [31].

Таблица 3

Побочные эффекты, связанные с приемом солей лития [31]

Ранние (1–14 дней)	Среднесрочные (14–365 дней)	Поздние (>365 дней)
Связанные с высокой концентрацией лития ($\geq 0,8$ ммоль/л)		
Желудочно-кишечные: отсутствие аппетита, неприятный вкус во рту, диарея	Желудочно-кишечные: рвота, сухость во рту Почечные: полиурия, нефрогенный несахарный диабет Неврологические: тремор Сердечные: инверсия Т-зубца на ЭКГ, дисритмия Кожные: усугубление течения кожных заболеваний, например, псориаза	Когнитивные: замедленная реакция, нарушение памяти Почечные: почечная недостаточность Неврологические: миопатия, атаксия
Не связанные с высокой концентрацией лития		
Щитовидная железа: снижение уровня Т ₄ (преходящее)	Щитовидная железа: нетоксический зоб, гипотиреоз, гипертиреоз (редко) Желудочно-кишечные: стойкая умеренно выраженная диарея Гематологические: лейкоцитоз Неврологические: слабость	Обменные: увеличение массы тела

При назначении лития врачи должны проявлять бдительность относительно риска развития почечной недостаточности. Пациенты, длительно получающие лечение, могут страдать прогрессирующим нарушением концентрационной функции почек, имеющим необратимый характер после прекращения лечения. Предполагается, что это нарушение обусловлено основным повреждением почек, а не нефрогенным несахарным диабетом. Опубликованы сведения о корреляции нарушения концентрационной функции почек с длительностью лечения литием [62]. Не исключена связь между этим функциональным нарушением и хронической интерстициальной нефропатией [35, 62].

При назначении солей лития необходимо обращать внимание на функцию щитовидной железы. Гипотиреоз – частая проблема, встречающаяся у пациентов, получающих терапию солями лития. Специальные исследования, направленные на изучения этой проблемы, свидетельствуют о том, что у 8–10% из этой категории больных регистрируется гипотиреоз, а у 25% – субклинический гипотиреоз [42, 44]. Некоторые авторы считают, что субклинический гипотиреоз в повседневной врачебной практике у этой группы пациентов встречается чаще, но отсутствие клинических признаков ведет к низкой выявляемости этого заболевания. У 50% больных на фоне приема солей лития регистрируется зоб [52]. Именно поэтому на фоне приема солей лития необходимо регулярно обследовать щитовидную железу, включая проведение УЗИ [17, 62].

Не исключается влияние тиреоидной патологии на фоне приема солей лития и на ход терапевтического процесса. Имеются исследования, авторы которых предполагают, что развитие гипотиреоза может определять в дальнейшем ухудшение течения аффективного расстройства и развитие терапевтической резистентности [41, 42].

В современной литературе крайне мало исследований, нацеленных на выделение пациентов, составляющих группу риска развития патологии щитовидной железы на фоне назначения солей лития. Длительность приема солей лития – один из факторов, на которые обращают внимание все исследователи. Кроме этого, в группу риска входят женщины старше 40 лет [41], пациенты, у которых регистрировались нарушения тиреоидного статуса до назначения солей лития или родственники которых страдают заболеванием щитовидной железы [52].

Тиреоидные гормоны для аугментации антидепрессантов

Один из основных методов гормональной аугментации – это добавление к антидепрессанту 3-йодтиронина (T_3) или тироксина (T_4). Основанием для изучения этого метода послужили данные о связи нарушений функции щитовидной железы и депрессии. Известно, что субклиническая, а иногда и

клиническая депрессия – одно из частых проявлений гипотиреоза. Назначение тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) улучшает эмоциональный статус и когнитивные функции у этой группы пациентов [23].

Большое количество пациентов с депрессивным расстройством имеют субклинические нарушения функции щитовидной железы, которые могут негативно влиять на терапевтическую чувствительность при назначении антидепрессантов [33]. Причем в исследовании с использованием СИОЗС показано, что при коррекции субклинического гипотиреоза улучшается и чувствительность к антидепрессантам [33]. Однако влияние нарушения функции щитовидной железы на формирование терапевтически резистентных депрессивных состояний в ряде исследований ставится под сомнение [37, 39].

Потенциальный механизм действия тиреоидных гормонов при резистентной депрессии остается не до конца изученным. Имеются данные, подтвержденные в экспериментах на животных [56], что применение гормонов щитовидной железы способствует снижению активности аутоингибиторных 5-HT_{1A}-рецепторов, а, следовательно, увеличению высвобождения серотонина в корковых структурах. Известно, что гормоны щитовидной железы выполняют важную роль в регулировании деятельности центральной норадренергической системы, влияние которой также может усиливать антидепрессивную активность. Кроме того, предполагается, что трийодтиронин может действовать как со-трансмисмитер норадреналина в адренергических структурах нервной системы [34].

Тиреоидные гормоны используются для лечения пациентов с депрессией, но большее количество исследований направлено на применение с этой целью T_3 . При этом изучаются два основных направления:

- стратегия акселерации, когда T_3 используют у пациентов, не имеющих данных о терапевтической резистентности к антидепрессантам. T_3 назначают на начальной стадии антидепрессивной терапии для ускорения терапевтического ответа;

- стратегия аугментации, когда T_3 назначают пациентам, продемонстрировавшим резистентность к антидепрессантам, то есть получившим адекватный по длительности курс антидепрессивной терапии.

Стратегия акселерации действия антидепрессантов тиреотропными гормонами изучается достаточно давно. Известно, что сокращение сроков наступления терапевтического ответа – важный терапевтический фактор, влияющий на приверженность пациентов к лечению, а также на качество формирования ремиссии. Кроме того, такой подход можно рассматривать как профилактическую меру, направленную на уменьшение риска формирования терапевтически резистентных депрессий.

Данные о влиянии тиреоидных гормонов на скорость наступления терапевтического ответа

при использовании трициклических антидепрессантов впервые были опубликованы в конце 60-х гг. прошлого столетия [54]. Но в дальнейшем этому вопросу было уделено не так много внимания. Авторам мета-обзора научных исследований, посвященных этой тематике за последние 30 лет, удалось обнаружить только 6 работ, включающих 125 пациентов [9]. Причем большинство из исследований были проведены в период с 1969 по 1974 гг. Анализ этих исследований показал явное преимущество T_3 перед плацебо по скорости наступления терапевтического ответа. В большинстве исследований терапевтический эффект регистрировался в период 1–3 недели после добавления к терапии антидепрессантами T_3 . Кроме этого, были получены данные, что метод акселерации действия антидепрессантов более успешен у женщин.

Данные мета-анализа, безусловно, вызывают интерес к возможности на ранних сроках терапии акселерации действия антидепрессантов с помощью добавления тиреоидных гормонов. Однако сами авторы проявляют сдержанность в оценке такой тактики ведения больных. В первую очередь это связано с тем, что все включенные в анализ исследования были проведены на малом количестве пациентов. Кроме этого, лабораторная оценка тиреоидного статуса пациентов не была предусмотрена в большинстве исследований. Неясным остается вопрос, какова длительность приема T_3 , так как одни авторы считают, что достаточно 1–2-х недель, другие предполагают более длительные сроки – вплоть до достижения полной ремиссии.

По нашему мнению, целесообразность использования стратегии акселерации действия антидепрессантов тиреоидными гормонами является весьма спорной. В первую очередь это связано с возможными побочными эффектами, которые сопряжены с использованием тиреоидных гормонов. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о влиянии короткого курса тиреоидных гормонов на дальнейшее течение заболевания, качество и продолжительность ремиссии. Вероятно, этот метод может применяться для профилактики терапевтической резистентности только в случае обоснованного выделения группы пациентов, у которых его использование может иметь явные преимущества.

Использование T_3 для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рекомендуется в большинстве алгоритмов по ведению пациентов с ТРД и имеет доказательную базу. Это относится в большей степени к аугментации действия трициклических антидепрессантов T_3 . В период с 1966 по 1985 гг. было опубликовано 8 проспективных исследований (4 из которых двойные слепые плацебо-контролируемые), в которых проанализировано 292 пациента с терапевтически резистентными депрессиями. У всех пациентов был зарегистрирован эутиреоидный

статус. Проведенный мета-анализ показал преимущество T_3 перед плацебо при присоединении к трициклическим антидепрессантам [13]. Но необходимо отметить, что когда в мета-анализ включались только двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, преимущество T_3 -аугментации было не столь явным, и в этом случае можно говорить о вероятном терапевтическом потенциале этого метода терапии.

Убедительных данных о целесообразности T_3 -аугментации действия СИОЗС у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями пока нет. Позитивные результаты регистрировались в открытых исследованиях. Так, использование в течение трех недель T_3 в дозе 25–50 мкг позволило получить положительный эффект у 10 из 25 пациентов, резистентных к СИОЗС [8]. Причем наиболее часто положительные результаты регистрировались у женщин.

Наиболее убедительно с точки зрения доказательной медицины исследование STAR*D [50], в котором проводилось сравнение эффективности лития и T_3 для аугментации действия СИОЗС. Рандомизация была проведена 142 пациентам на третьем этапе терапии, то есть тем, кто не достиг ремиссии после двух адекватных терапевтических курсов. Продолжительность терапии составляла 14 недель, литий использовался в дозе до 900 мг в сутки, а T_3 – 50 мкг в сутки. Статистически значимых различий между двумя изучаемыми аугментационными стратегиями зарегистрировано не было. При использовании T_3 ремиссии достигли 24,7% пациентов, а лития – 15,9%. Возможно, недостатком данного исследования является отсутствие контроля плацебо, однако сравнительные результаты эффективности T_3 с солями лития косвенно свидетельствуют о терапевтическом потенциале данной комбинации.

Но в плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась аугментация T_3 пароксетина, никакого преимущества T_3 перед плацебо выявлено не было [12]. Различий в эффективности у мужчин и женщин не зарегистрировано. Анализируя результаты, авторы предполагают, что они связаны с проведением тщательного отбора пациентов, исключающего включение больных с субклиническими формами гипотиреоза. Таким образом, это ставит под сомнение только аугментационную активность T_3 и дает возможность предположить, что в части положительных результатов имеет значение и гормонозаместительная терапия тиреоидной недостаточности.

Дифференцированный поиск группы пациентов, чувствительных к аугментации T_3 СИОЗС, был принят в исследовании D.Iosifescu и совт. [38]. Полученные результаты показали, что значимо большая эффективность такого терапевтического подхода регистрируется в группе пациентов с атипичной депрессией, где результативность составляет 80% против 13,3% при других структурах депрессивного статуса.

Попытки определить зависимость терапевтической чувствительности к аугментации T_3 от уровня ТТГ дали противоречивые результаты. В одних исследованиях отмечается, что на аугментацию T_3 лучше реагируют пациенты со значением ТТГ, приближающимся к максимальной границе нормы [8]. В другом исследовании такой зависимости не выявлено [7]. Обращает на себя внимание, что зависимость терапевтического ответа от уровня ТТГ обнаруживают только у женщин. Как известно, близкие к максимальной норме значения ТТГ дают возможность предположить наличие субклинических форм патологии щитовидной железы. Вместе с тем, у женщин значительно выше риск развития гипотиреоза, чем у мужчин [55]. И, конечно, эти факты дают возможность предполагать, что в ряде случаев исследователи сталкивались с коррекцией проявлений гипотиреоза и связанным с ней улучшением эмоционального статуса пациентов.

Результаты применения T_4 более противоречивы. В большей части сообщений отмечено, что при применении T_4 в дозе 100 мкг/сут, то есть в дозе, эквивалентной 25–35 мкг/сут T_3 , не получено существенного эффекта [39]. Описано использование и более высоких дозировок T_4 : так, по информации М.Вауер и соавт. [14], применение высоких доз T_4 (средняя доза T_4 составляла 482 мкг/сут) дало выраженный лечебный эффект по сравнению с плацебо, однако такой подход вызывает опасение за безопасность. В целом использование T_4 изучено значительно меньше и представляется менее перспективным, чем использование T_3 .

В научной литературе обсуждается еще одна точка приложения тиреоидных гормонов у пациентов с депрессией [45]. Это когнитивные нарушения, которые могут присутствовать как при обострении, так и выступать как остаточная симптоматика, которая влияет на качество жизни и социальное функционирование в период эутимии [21]. Поиск терапевтических подходов к коррекции когнитивных нарушений у пациентов с депрессивным расстройством – одна из задач современной психофармакотерапии [6]. Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального формирования центральной нервной системы, а также выполняют важную функцию в мозге взрослого человека. Одним из этих действий является модулирование пролиферации предшественников нейронов, которое влияет на миграцию, дифференцировку и образование нейрональных синапсов, а также развитие и дифференцировку глиальных клеток. Существует также распределение рецепторов гормонов щитовидной железы в областях головного мозга, которые необходимы для формирования и поддержания когнитивных навыков – префронтальной коре и гиппокампе, играющих важную роль и в формировании собственно депрессивной симптоматики. Известно, что у пациентов с гипотиреозом, а также с субклиническими формами

этого заболевания наблюдаются когнитивные изменения в виде дефицита внимания, вербальной памяти, зрительного восприятия и исполнительных функций, которые улучшаются при введении заместительной терапии тиреоидными гормонами [53]. Широкое распространение субклинических форм гипотиреоза у пациентов с терапевтически резистентными депрессивными состояниями (до 20%) [36] ставит вопрос о выделении подгруппы пациентов, чьи клинические проявления включают когнитивные нарушения, для которых использование гормонов щитовидной железы может оказаться патогенетическим фактором, для преодоления терапевтической резистентности. Однако добавление гормонов щитовидной железы в качестве корректора когнитивных функций в клинической практике обычно не используется. Изучение этого вопроса требует проведение специальных исследований, результатом которых может стать расширение спектра терапевтических средств, влияющих на когнитивные нарушения у пациентов с депрессией.

При анализе публикаций остается неясным, связаны ли положительный эффект аугментации тиреоидными гормонами с потенцированием действия антидепрессантов или с компенсацией скрытого гипотиреоза. Кроме того, в литературе существуют противоречивые мнения о продолжительности использования тиреоидных гормонов для аугментации действия антидепрессантов.

Заключение

Анализ исследований, посвященных различным аспектам стратегии аугментации литием и тиреоидными гормонами антидепрессивной терапии у больных с депрессивными расстройствами, показал, что в отечественной научной литературе практически отсутствуют данные, касающиеся изучения этого терапевтического направления. Результаты современных зарубежных мета-анализов исследований аугментации литием терапии антидепрессантами, особенно в случаях резистентных монополярных депрессий, свидетельствуют об адекватности такого подхода, но требуют обязательной оценки баланса эффективности и переносимости. Следует также подчеркнуть, что данные об эффективности аугментации тиреоидными гормонами основной антидепрессивной терапии носят противоречивый характер в связи с отсутствием репрезентативных с точки зрения доказательной медицины проспективных исследований и мета-обзоров. Вместе с тем, создается впечатление, что терапевтический потенциал этих препаратов не исчерпан. Дальнейшее изучение этого вопроса позволит уточнить роль тиреоидного дисбаланса в механизмах формирования ТРД и разработать практические рекомендации по эффективной обоснованной аугментации тиреоидными препаратами антидепрессивной терапии у указанного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний (гормоны, гормонально-активные препараты, акупунктура) / Отв. ред. д-р мед. наук, проф. В.В.Ковалев. Кишинев: Штиница. 1983. 216 с.
2. Горобец Л.Н. Применение антидепрессантов в сочетании с акупунктурой при депрессивных состояниях (клинико-биологическое исследование) // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 1991. 184 с.
3. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2014. Том 114, №10. С. 122-130.
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии / Издание второе, дополненное. СПб. Ладога. 2013. 372 с.
5. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». СПб. 2008. С. 210-224.
6. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2015. №3. С. 75-82.
7. Abraham G., Milev R. et al. T3 augmentation of SSRI resistant depression // J. Affect. Dis. 2006 Vol. 91. P. 211-215.
8. Agid O., Lerer B. Algorithm based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to specific serotonin reuptake inhibitor and triiodothyronine augmentation // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 6. P. 41-49.
9. Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. P. 1617-1622.
10. Altshuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L., et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison // Am. J. Psychiatry. 2017. Vol. 173. P. 266-276.
11. Alvarez E., Perez-Sola V., Perez-Blanco J. et al. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression // J. Affect. Disord. 1997. Vol. 42. P. 179-186.
12. Appelhof B.C., Brouwer J.P., Van Dyck R. et al. Triiodothyronine addition to paroxetine in the treatment of major depressive disorder // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 6271-6276.
13. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T. et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry. 1996. Vol. 53. P. 842-848.
14. Bauer M., Hellweg R., Gräfk K.J. et al. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine // Neuropsychopharmacology. 1998. Vol. 18. P. 444-455.
15. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of unipolar depressive disorder, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder // World J. Biol. Psychiatry. 2002. Vol. 3. P. 4-43.
16. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms // Can. J. Psychiatry. 2003. Vol. 48. №7.
17. Bauer M., Blumentritt H., Finke R. et al. Using ultrasonography to determinate thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders // J. Aff. Disord. 2007. Vol. 104. P. 45-51.
18. Bauer M., Dell'Osso L., Kasper S., Pitchot W., Vansvik E.D., Koehler J. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder // J. Affect. Disord. 2013. Vol. 151. P. 209-19.
19. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P.C., Angst J., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders // World J. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 14. P. 334-385.
20. Bauer M., Adli M., Ricken R., Severus E., Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder // CNS Drugs. 2014. Vol. 28. P. 331-342.
21. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study // Br. J. Psychiatry. 2009. Vol. 195. P475-482.
22. Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B. et al. Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression // J. of Affective Disorders. 2001. Vol. 64. P. 261-265.
23. Bunevicius R., Kaanavicius G. et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 424-429.
24. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // Critical Reviews in Neurobiology. 2004. Vol. 16. P. 83-90.
25. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L.Z., Ogawa Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // Lancet. 2018. Vol. 391. P. 1357-1366.
26. Cowen P.J. Back to the future: the neurobiology of major depression // Psychol. Med. 1998. Vol. 28, N 2. P. 253-235.
27. De Montigny C., Grunberg F., Mayer A. et al. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders // Br. J. Psychiatry. 1981. Vol. 138. P. 252-256.
28. Dold M., Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2017. Vol. 21. P. 13-23.
29. Dold M., Bartova L., Kautzky A. et al. Clinical factors associated with augmentation treatment with second-generation antipsychotics and lithium in major depression – results from a European multicenter study // Eur. Neuropsychopharmacol. 2018. 000. 1-9. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.003.
30. Fekadu A., Donocik J.G., Cleare A.J. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression // BMC Psychiatry. 2018. Vol. 18. P. 100.
31. Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A. Old drug, new data Revisiting. Lithium therapy // Advances in Psychiatric Treatment. 2006. Vol.12. P. 256-264.
32. Giralda F., Cipriani A., Agrimi E., Appino M.G., Barichello A., Beneduce R. et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial // BMC Res. Notes. 2014. Vol. 7. P. 731.
33. Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // J. Psychiatry Neurosci. 2004. Vol. 29. P. 383-386.
34. Gordon J.T., Kaminski D.M., Rozanov C.B., Dratman M.B. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport // Neuroscience. 1999. Vol. 93. P. 943-954.
35. Hansen H.E., Hesbech J., Sorensen J.L. et al. Chronic intestinal neuropathy in patients on long-term lithium treatment // Quart. J. Medicine. 1979. Vol. 48. P. 577-591.
36. Hickie B., Bennett P., Mitchell K., Wilhelm W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression // Aust. N.Z. J. Psychiatry. 1996. Vol. 30, N 2. P. 246-252.
37. Iosifescu D.V., Howarth S., Alpert J.E. et al. T3 blood levels and treatment outcome in depression // Int. J. Psychiatry Med. 2001. Vol. 31. P. 367-373.
38. Iosifescu D., Nierenberg A., Mischoulon D., Perlis R., Papakostas G. et al. An open study of Triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant Major Depressive Disorder // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. 1038-1042.
39. Joffe R.T., Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants // Psychiatry Res. 1990. Vol. 32. P. 241-251.
40. Joffe R.T., Levitt A.J., Bagby R. et al. Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders // Br. J. Psychiatry. 1993. Vol. 163. P. 574-578.
41. Johnston M.A., Eagles M.J. Lithium-associated clinical hypothyroidism // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 175. P. 336-339.
42. Kleiner J., Altshuler L., Hendrick V. et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment // J. Clin. Psychiatry. 1999. Vol. 60. P. 249-255.
43. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy // J. Affect. Disord. 2009. Oct. 117. Suppl 1. S26-43. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.041.
44. Lazarus J.H., Kirov G., Harris B.B. Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. In: M. Bauer, P. Grof and B. Müller-Oerlinghausen (Editors). Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide. Informa Healthcare, Oxfordshire. 2006.

45. Labad J., Soria V., Armario A., Monreal J.A. Tratamiento con levotiroxina de los síntomas cognitivos persistentes en depresión mayor // *Rev Psiquiatr. Salud. Ment. (Barc)*. 2019. <https://proxy.library.spbu.ru/2060/10.1016/j.rpsm.2019.02.002>.
46. Moller H.J., Fischer G., Zerssen D. Prediction of therapeutic response in acute treatment with antidepressants. Results of an empirical study involving 159 endogenous depressive patients // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 1987. Vol. 236. P. 349-357.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Depression in Adults: Treatment and Management. NICE (UK). 2017.
48. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *Am. J. Psychiatry* 2009. Vol. 166. P. 980-991.
49. Nelson J.C., Baumann P., Delucchi K., Joffe R., Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression // *J. Affect. Disord.* 2014. Vol. 168. P. 269-275.
50. Nierenberg A.A., Fava M., Trivedi M.H. et al. A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1519-1530.
51. Nierenberg A.A. Switch or augment? Lessons from STAR*D // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 2 (4 Suppl. 3). S4-S8.
52. Ozpoyraz N., Tamam L., Kulan E. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients // *Adv. Ther.* 2002. Vol. 19. P. 176-184.
53. Pasqualetti G., Pagano G., Rengo G., Ferrara N., Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 4240-4248.
54. Prange A.J.Jr., Wilson I.C., Rabon A.M. et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone // *Am. J. Psychiatry*. 1969. Vol. 126. P. 457-469.
55. Redmond G. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // *Thyroid*. 2004. Vol. 14. S5-S15.
56. Sandrini M., Vitale G., Vergoni A.V. et al. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain // *Life Sci.* 1996. Vol. 58. P. 1551-1559.
57. Schindler F., Angheliescu I.G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 22. P. 179-182.
58. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. 2014. Vol. 47. P. 43-52.
59. Seemuller F., Riedel M., Obermeier M. et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 20. P. 346-355.
60. Shalubina A., Agam G., Belmaker R.H. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later // *Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 25. P. 855-866.
61. Shiah L.-S., Yatham L.N. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: A review of clinical studies // *Bipolar Disorder*. 2000. Vol. 2. P. 77-92.
62. Shine B., McKnight R.F., Leaver L., Geddes J.R. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 461-468.
63. Strawbridge R., Carter B., Marwood L., Taylor R., Mantingh T., Nikolova V. et al. Efficacy of psychological and pharmacological augmentation therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis // *PROSPERO: The International Prospective Register of Systematic Reviews*, 2018. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088009.
64. Strawbridge R., Carter B., Marwood L. et al. Augmentation therapies for treatment resistant depression: systematic review and meta-analysis // *The Brit. J. Psychiatry*. 2018. P. 1-10. doi: 10.1192/bjp.2018.233.
65. Sugawara H., Sakamoto K., Harada T. et al. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression // *J. Affect. Disord.* 2010.
66. Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005 // *J. of Affective Disorders*. 2008. Vol. 111. P. 94-99.
67. Zall H., Therman P.G., Myers J.M. Lithium carbonate: A clinical study // *Am. J. Psychiatry*. 1968. Vol. 4. P. 125.
68. Zhou X., Ravindran A.V., Qin B., Del Giovane C., Li Q., Bauer M. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. Vol. 76. P. E487-498.

СТРАТЕГИЯ АУГМЕНТАЦИИ КАК ОДИН ИЗ ВИДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ЛИТИЙ И ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ)

Г.Э. Мазо, Л.Н. Горобец

В обзорной статье приводятся данные отечественной и зарубежной литературы, касающиеся различных аспектов стратегии аугментации препаратов лития и тиреоидных гормонов к основной терапии антидепрессантами у больных с депрессивными расстройствами. Обсуждаются вопросы адекватности указанной стратегии с учетом эффективности и переносимости предлагаемой терапии, особенно в случаях терапевтической резистентности депрессивных расстройств. Показано, что препараты лития достаточно широко используются в качестве аугментации при терапевтически резистентных монополярных депрессиях. Подчеркивается, что данные об эффективности аугментации

тиреоидных гормонов к основной антидепрессивной терапии носят противоречивый характер в связи с отсутствием репрезентативных с точки зрения доказательной медицины проспективных исследований и мета-обзоров. Вместе с тем подчеркивается, что терапевтический потенциал этих тиреоидных гормонов не исчерпан и дальнейшее изучение этого вопроса может дать новые знания не только по эффективности обоснованной аугментации при ТРД, но и по изучению механизмов ее формирования.

Ключевые слова: аугментация, литий, тиреоидные гормоны, депрессивные расстройства, терапевтическая резистентность.

AUGMENTATION STRATEGY AS A TYPE OF COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS (LITHIUM AND THYROID HORMONES)

G.E. Mazo, L.N. Gorobets

The review article cites data from Russian and foreign literature on various aspects of the strategy of augmentation of lithium preparations and thyroid hormones for the main therapy with antidepressants in patients with depressive disorders. The adequacy of this strategy is discussed taking into account the effectiveness and tolerability of the proposed therapy, especially in cases of therapeutic resistance of depressive disorders. It has been shown that lithium preparations are widely used as augmentation for therapeutically resistant monopolar depressions. It is emphasized that the data on the effectiveness of augmentation of thyroid hormones for the main

antidepressant therapy are controversial, due to the lack of prospective studies and meta-reviews that are representative from the point of view of evidence-based medicine. At the same time, it is emphasized that the therapeutic potential of these thyroid hormones has not been exhausted and further study of this issue can provide new knowledge not only on effective substantiated augmentation in turbojet engines, but also on the study of the mechanisms of its formation.

Key words: augmentation, lithium, thyroid hormones, depressive disorders, therapeutic resistance.

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

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

ЛЕЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова

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

Антипсихотик-индуцированная поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) — неврологическая нежелательная реакция (НР) со стороны экстрапирамидной системы (ЭПС), сопровождающаяся аномальными произвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время приема антипсихотика (АП) или в течение 4 недель после их отмены и которые сохраняются в течение, по крайней мере, 4 недель от дебюта ТД. Гиперкинезы при ТД вовлекают мышцы языка (подергивания, скручивания, волнообразные движения), губ (сжимание), лица (grimасы), ротоглотки (храпящие звуки при дыхании), шеи (кивошея), пальцев кистей (хореоформные движения, сжатие), туловища (толкающие движения тазом, скручивание туловища) [13]. Частота распространенности АП-индуцированной ТД варьирует от 0,89% до 50% [1].

Цель данного исследования состояла в анализе результатов лечения АП-индуцированной ТД и уровня их доказательности.

Материалы и методы

Используя ключевые слова «тардивная дискинезия», «лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия», «антипсихотики», «нейролептики», «типичные антипсихотики», «атипичные антипсихотики», «лечение» и их сочетания, был проведен поиск опубликованных за последнее десятилетие полнотекстовых статей на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Web of Science, Springer,. Кроме того, в анализ включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты

В таблице приведены данные о препаратах, изученных в отношении возможности купировать тардивную дискинезию.

Препараты, используемые для лечения антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

Группа препаратов/метод	Препарат	Уровень доказательности	Публикация
Ингибиторы VMAT2	Вальбеназин	A	[29, 33, 37]
	Дейтретрабеназин	A	[29, 33, 37]
	Тетрабеназин	C	[29, 33, 37]
Бензодиазепины	Клоназепам	B	[11, 33, 46]
Антиоксиданты	Гинко билоба	B	[33, 51, 52]
	Витамин B6	U	[9, 37]
	Витамин E	U	[37]
	Мелатонин	U	[24, 40]
	И-ган сан	U	[28, 32]
	Emblicaofficinalis	U	[12, 24]
Непсихотические катехоламинергические препараты	Амантадин	C	[33, 37]
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем	U	[15, 18, 44]
Агонисты ГАМК	Баклофен	U	[21, 28, 47, 48]
	Пирацетам	U	[28]
	Леветирacetам	U	[28, 49]
Холиномиметики	Галантамина гидробромид	U	[14, 28, 45]
	Варениклин	U	[34, 35]
Антихолинергические препараты	Бензтропина мезилат	U	[16, 20, 22, 26, 34]
	Проциклидин	U	
	Бипериден	U	
	Тригексифенидил	U	
Другие препараты	Оксибат натрия	U	[17, 25]
	ВСАА	U	[18, 38]
	Пропранолол	U	[23, 28]
	Резерпин	U	[37]
	Альфа-метилдофа	U	[37]
Ботулинотерапия		U	[28, 30, 36, 41]
Электросудорожная терапия		U	[30, 50]
Глубокой стимуляция мозга		U	[37]

Коррекция антипсихотика для лечения тардивной дискинезии

Одной из стратегий лечения АП-индуцированной ТД является снижение дозы АП, переход на терапию другим АП или использование более высоких доз АП для коррекции ТД (уровень доказательности В).

Первым решением в отношении коррекции симптомов АП-индуцированной ТД является уменьшение дозы АП или его отмена. Отменять АП надо с осторожностью, так как при резком прекращении блокирования дофаминовых рецепторов возможно усугубление симптомов ТД. Кроме того, возможен риск обострения шизофрении [37]. Таким образом, скорость отмены АП зависит от степени выраженности ТД и оценки врачом психического состояния пациента [30].

В некоторых исследованиях описан положительный эффект использования высоких доз галоперидола и других АП, как метод коррекции АП-индуцированной ТД [19], но на практике данная тактика используется редко, так как положительный эффект непродолжителен и у большинства пациентов симптомы ТД возвращаются. Кроме того, более высокие дозы АП могут привести к ухудшению симптомов паркинсонизма и акатизии [37].

В отличие от АП-индуцированного паркинсонизма, у пациентов, нуждающихся в применении АП, их отмена или переход от типичного к атипичному АП не имеют четких доказательств преимуществ подобной тактики. Однако в «старых» алгоритмах лечения рекомендуется замена АП на клозапин [34].

Ингибиторы синаптического везикулярного переносчика моноаминов 2

Ингибиторы синаптического везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2) представляют собой белок, который у людей кодируется геном *SLC18A2*. VMAT2 является интегральным мембранным белком, который транспортирует моноамины, в частности нейротрансмиттеры, такие как дофамин, норэпинефрин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические пузырьки благодаря вторичному активному транспорту с помощью электрохимического протонного градиента, генерируемого АТФазой везикулярной мембраны. Моноамины, присутствующие в цитозоле, расщепляются моноаминоксидазой. Таким образом, ингибирование VMAT2 уменьшает нахождение моноаминов, в частности дофамина, в пресинаптической щели [33]. Снижение этих активных нейротрансмиттеров приводит к уменьшению гиперкинезов конечностей, туловища, лица и шеи, которые типичны для пациентов с дегенеративными неврологическими состояниями, такими как болезнь Гентингтона, АП-индуцированная ТД [29]. VMAT2 также необходим для везикулярного высвобождения нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейростриатальном и мезолимбическом путях [33].

VMAT2 присутствует только в центральной нервной системе (ЦНС), в то время как VMAT1 присутствует как в ЦНС, так и в периферической нервной системе (ПНС). Тетрабенезин, дейтетрабенезин и валбенезин – селективные ингибиторы VMAT2 и при их применении реже возникают НР, соответственно они лучше переносятся. Дейтетрабенезин и валбенезин одобрены FDA (Food and Drug Administration) для лечения АП-индуцированной ТД и в настоящее время имеют уровень доказательности А в отношении коррекции АП-индуцированных ЭПС, в эффективных дозах 24–36 мг/сут для дейтетрабенезина и 40–80 мг/сут для валбенезина. При АП-индуцированных ЭПС дейтетрабенезин и валбенезин безопасны, по крайней мере, в отношении повышенного риска развития депрессии и суицидальной активности. Эффективность применения тетрабенезина имеет более низкий уровень доказательности и безопасности у пациентов с ТД, и в лучшем случае его следует рассматривать как препарат для лечения АП-индуцированной ТД третьей линии [42].

Тетрабенезин был синтезирован в 1950–1960-х годах в качестве нового антипсихотического и гипотензивного средства. В 2008 году тетрабенезин был одобрен FDA в качестве средства для лечения болезни Гентингтона. На данный момент препарат используется off-label для лечения гиперкинезов, в частности АП-индуцированной ТД. Тетрабенезин не предотвращает прогрессирование заболевания [37]. Не менее 75% препарата всасывается после приема внутрь и быстро метаболизируется до а- и b-дигидротетрабенезина (DHTBZ), которые достигают своей максимальной концентрации в плазме (C_{max}) в течение 1–1,5 часов после приема [33]. Тетрабенезин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря CYP2D6 и чувствителен к лекарственным взаимодействиям с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент. Форма выпуска: таблетки по 12,5 и 25 мг. Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза 12,5 мг один раз в день с последующим осторожным увеличением до 50 мг, три раза в день. Из-за переменного метаболизма тетрабенезина (по CYP2D6) поддерживающая доза варьируется в зависимости от индивидуума, и следует избегать индукторов или ингибиторов CYP2D6. Для быстрых метаболизаторов CYP2D6 могут потребоваться еще более высокие дозы. НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Уровень вероятности гепатотоксичности – Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [29]. Имеющиеся данные, свидетельствующие о том, что, хотя тетрабенезин может быть эффективным для лечения АП-индуцированной ТД,

его использование связано с более частым развитием НР, чем вальбеназин и дейтетрабеназин. Таким образом, предпочтительнее использование вальбеназина и дейтетрабеназина, чем тетрабеназина [37].

Дейтетрабеназин (аустедо) является изотопным изомером тетрабеназина, в котором 6 атомов водорода заменены на атомы дейтерия, что создает более прочную связь с углеродом и более высокую молекулярную массу. Включение дейтерия замедляет метаболизм препарата, в связи с чем требуется менее частый его прием [37]. Дейтетрабеназин был одобрен FDA в 2017 году для лечения гиперкинезов, связанных с АП-индуцированной ТД и болезнью Гентингтона. Дейтетрабеназин не предотвращает прогрессирование заболевания и не изменяет его исход. Дейтетрабеназин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря CYP2D6 и чувствителен к лекарственным взаимодействиям с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент [37]. 80% дейтетрабеназина всасывается после перорального приема, хотя, как правило, его невозможно обнаружить из-за быстрого метаболизма, в том числе, за счет карбонилредуктазы до дейтерированного а- и b-DHTBZ, которые достигают C_{max} в течение 3–4 часов после приема препарата. Более 75% каждой дозы выводится почками. Период полураспада активных метаболитов 9–10 часов [33]. Форма выпуска: таблетки по 6, 9 и 12 мг. Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза составляет 6 мг один раз в день, с последующим осторожным увеличением до максимальной суточной дозы 48 мг (24 мг два раза в день). НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc и ЗНС. Оценка вероятности гепатотоксичности – Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [29]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы дейтетрабеназина в лечении АП-индуцированной ТД, следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [37].

Вальбеназин (ингриза) избирательно ингибирует VMAT2, медленно метаболизируется и имеет период полураспада около 20 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в день [37]. Было показано, что вальбеназин снижает частоту непроизвольных движений у пациентов с АП-индуцированной ТД и был одобрен для ее лечения в 2017 году. В отличие от дейтетрабеназина, вальбеназин не был одобрен для применения при болезни Гентингтона. Вальбеназин является пролекарством, метаболизирующимся CYP3A4 в печени до его активного метаболита (альфа-дигидротетрабеназина), который впоследствии метаболизируется CYP2D6. По этим причинам следует избегать его использования с сильными ингибиторами CYP3A4 или 2D6 или, соответственно, уменьшать дозу. Примерно 49% валь-

беназина всасывается после перорального приема. Около 60% метаболитов вальбеназина подвергаются почечной экскреции.

Форма выпуска: таблетки по 40 мг. Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в день с последующим увеличением до максимальной суточной дозы 80 мг в день. НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc и ЗНС. Оценка вероятности гепатотоксичности – Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [29]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы вальбеназина в лечении АП-индуцированной ТД, следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [37].

Бензодиазепины

После открытия Лео Штернбахом в конце 1950-х годов хлордиазепоксида, бензодиазепины стали широко доступны и были назначены сотням миллионов людей в различных медицинских учреждениях. Их высокий терапевтический индекс, доступность антагониста флумазенила в случае передозировки и быстрое начало действия делают эти соединения особенно универсальными и трудными для замены в клинической психиатрии. Бензодиазепины являются фармакологической основой клинического ведения тревожных расстройств и расстройств сна, но обычно используются в качестве вспомогательного средства при психотических расстройствах и шизофрении, особенно когда люди проявляют возбужденное, агрессивное поведение [11]. Однако, в настоящее время мало доказательств, подтверждающих эффективность бензодиазепинов в отношении купирования симптомов АП-индуцированной ТД. Более того, учитывая наличие таких НР бензодиазепинов, как седация, ухудшение когнитивных функций, толерантность, зависимость, особенно у пожилых людей, применение этой группы препаратов у пациентов с психотическими расстройствами не рекомендуется. Бензодиазепины были включены в качестве кандидата для лечения АП-индуцированной ТД в нескольких практических руководствах [37]. Рассматриваемая группа препаратов является наиболее широко используемым агонистом ГАМК [11]. По данным кохрановского обзора нет клинически значимого улучшения симптомов ТД, имеются только свидетельства очень низкого качества из нескольких небольших и плохо описанных исследований, посвященных влиянию бензодиазепинов как вспомогательного средства для лечения АП-индуцированной ТД. Поскольку бензодиазепины вызывают привыкание, другие методы или ЛС должны быть адекватно оценены до того, как бензодиазепины войдут в клиническую практику для лечения данного заболевания [11].

Клоназепам является агонистом ГАМК – рецепторов, под действием которых происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение нейрональной передачи в соответствующих отделах ЦНС. Препарат полностью и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. $C_{\max}$ достигается в течение 1–2 часов после приема, у некоторых пациентов может достигаться в течение 4–8 часов. Биодоступность составляет 90%. Клоназепам проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), плаценту, грудное молоко. Метаболизируется в печени с участием CYP3A с образованием нескольких фармакологически неактивных производных. Выводится с почками и с фекалиями.

G.K.Thaker и соавт. проводили исследование, по результатам которого эффективность данного препарата, регистрируемая с помощью Мэрилэндской психиатрической шкалы двигательных расстройств, в отношении редукции АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией на терапии клоназепамом в течение 12 недель установлена на уровне 37% [46]. Толерантность к препарату развивалась в течение 3–9 месяцев, поэтому клоназепам рекомендуется назначать для лечения АП-индуцированной ТД только на короткий срок – 3 месяца [33].

Антиоксиданты

Гинкгобилоба. Применение экстракта гинкго билобы (EGb-761) было признано в лечении АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. W.F.Zhang и соавт. провели исследование, по результатам которого показатели шкалы AIMS (шкала аномальных непроизвольных движений) у пациентов с АП-индуцированной ТД снизились более чем на 30% по сравнению с контрольной группой через 12 недель по фоне терапии EGb-761 [51]. Интересно, что носительство однонуклеотидного варианта (SNV) Val66Val гена BDNF, по-видимому, ассоциировано с благоприятным ответом на лечение EGb-761 [33, 52].

Витамин В6 и пиридоксаль-5-фосфат. Пиридоксаль-5-фосфат является метаболически активной формой витамина В6. Он является коферментом, который участвует в процессе синтеза дофамина, адреналина, норэпинефрина, серотонина и ГАМК. В кохрановском обзоре [9] была оценена эффективность пиридоксаль-5-фосфат, доставляемого в виде витамина В6 в лечении АП-индуцированной ТД у пациентов с психотическими расстройствами. Из-за небольшого числа участников испытаний витамина В6 для лечения АП-индуцированной ТД и ограниченной продолжительности терапии долгосрочную безопасность и полезность этого вмешательства трудно калибровать. Длительное применение (более 12 мес.) витамина В6 в количестве, превышающем 1 000 мг в день, может вызывать тяжелую и прогрессирующую сенсорную невропатию. У пациентов, не отвечающих на такие методы лечения, как переход с терапии типичными

АП на атипичные АП или назначение ингибиторов VMAT2, можно рассмотреть краткосрочное лечение витамином В6. Тем не менее, доза и продолжительность для оптимальной пользы терапии витамином В6 и безопасности не была установлена [37].

Витамин Е (альфа-токоферол) на 50% медленно всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ в крови достигается через 4 часа. Витамин поступает в лимфу, затем – в общий кровоток, где связывается с альфа1- и бета-липопротеидами, являющимися внутриклеточными переносчиками витамина Е, и частично связывается с сывороточным альбумином. Метаболизируется и выделяется из организма с желчью (>90%) в неизменном виде и в виде метаболитов и мочой (6%) [8]. По результатам кохрановского обзора применение витамина Е не приводит к положительному клиническому эффекту, а также не вызывает никаких НР. Однако данный обзор порождает теорию, что витамин Е может быть профилактической мерой в отношении возникновения АП-индуцированной ТД [37].

Мелатонин является эндогенным пептидом, который играет роль в поддержании циркадных ритмов и является сильным антиоксидантом. E.Shamir и соавт. опубликовали исследование на 22 пациентах, по результатам которого обнаружили значительный положительный эффект у больных с АП-индуцированной ТД на терапии мелатонином в дозе 10 мг/сут по сравнению с группой плацебо по шкале AIMS через 6 недель на терапии [40]. Хотя мелатонин в дозе 10 мг/сут оказался полезным при лечении АП-индуцированной ТД, данные ограничены, и размер выборки был слишком мал, чтобы принять окончательное решение [28].

И-ган сан (йокукансан) представляет собой сбор трав, используемый в традиционной японской медицине, и действует как модулятор ГАМК-ергической и серотониновой систем. Один из компонентов – *Uncaria sinensis*, защищает нейрон от гибели, индуцируемой глутаматом, путем ингибирования притока Ca^{2+} . Активный компонент YGS40 также снижает вероятность апоптоза нейрона, вызванного перекисью водорода [28]. В исследовании T.Miyaoka и соавт. с участием 22 пациентов было значительное снижение показателей шкалы AIMS от исходного уровня у пациентов с АП-индуцированной ТД на терапии и-ган саном в течение 12 недель в дозировке 7,5 г/сут [32]. Этот результат требует репликации в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, чтобы подтвердить эффективность и безопасность и-ган сана в лечении пациентов с АП-индуцированной ТД [28].

Emblica officinalis. Природные, растительные препараты, которые широко используются альтернативной медициной, на протяжении веков привлекали внимание исследователей, поскольку эти вещества открывают потенциальные возможности для развития новых препаратов, которые могут оказать положительное влияние на здоровье человека с

относительно меньшими или отсутствующими НР по сравнению с существующими синтетическими соединениями. Различные органы здравоохранения, такие как ВОЗ, утвердили эти ЛС в качестве лечения различных заболеваний от малярии до рака. *Emblica officinalis*, род *Phyllanthus* (Euphorbiaceae), также называемый как *Phyllanthusemblica* или индийский крыжовник, широко распространен в тропических и субтропических частях таких стран, как Индия, Китай, Индонезия. В Индии это растение называют «амла», которое выглядит как небольшое или среднего размера дерево с зеленовато-серой корой и зеленовато-желтыми цветами. *E. officinalis* содержит жизненно важные аминокислоты и витамины, в частности витамин С, содержание которого больше, чем в других цитрусовых, танины, эпигаллокатехин-3-галлат и полифенолы и поэтому широко используются как ЛС или питательный тоник [24]. А. Bhattacharya и соавт. в своем исследовании показали, что использование *E. officinalis* при галоперидол-индуцированной ТД у грызунов имело положительный клинический эффект. Таким образом, установлена профилактическая эффективность фитокомпонентов *E. officinalis* в отношении АП-индуцированной ТД [12].

Не антипсихотические катехоламинергические препараты

Амантадин представляет собой неконкурентный N-метил-D-аспартат (NMDA) антагонист с антиглутаматергическими свойствами часто используется в лечении леводопа-индуцированной ТД [33]. Хорошо всасывается из ЖКТ после перорального приема. $C_{\max}$ в крови достигается через 4 часа после приема. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, грудное молоко. Период полураспада составляет около 15 часов [6]. На данный момент описано два исследования, в которых сообщалось о статистически значимом преимуществе амантадина (снижении показателей по шкале AIMS на 15–22%) в отношении симптомов АП-индуцированной ТД, что подтверждает кратковременное использование амантадина при лечении АП-индуцированной ТД совместно с блокаторами дофаминовых рецепторов. Однако, из-за поверхностно описанных НР и отсутствия доказательств в поддержку использования данного препарата, применение амантадина крайне ограничено. Требуются больше исследований, чтобы определить противопоказания и эффективность данного препарата [37].

Блокаторы кальциевых каналов

Дилтиазем. Принцип действия дилтиазема опосредован блокадой потенциал зависимых кальциевых каналов L-типа и ингибированием входа кальция в фазу деполяризации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Из ЖКТ всасывается более 90% препарата. $C_{\max}$ в зависимости от формы выпуска

препарата достигается от 2 до 14 часов. Период полувыведения в зависимости от формы выпуска составляет от 1 до 14,7 часов. Препарат метаболизируется в печени путем деацетилирования, деметилирования при участии цитохрома P450. При приеме внутрь в крови обнаруживаются два основных метаболита – деацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Выводится дилтиазем ЖКТ (65%) и почками (35%) [4]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) (дилтиазем, нифедипин, нимодипин, верапамил) имеют важные показания при сердечно-сосудистых заболеваниях. В обзоре литературы приведены данные, которые свидетельствуют о клинической эффективности БКК в отношении лечения АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [15, 44]. Однако, оценивая клиническую эффективность БКК для АП-индуцированной ТД, следует помнить, что эти препараты могут вызывать серьезные НР, такие как снижение артериального давления (гипотония), головные боли, тошнота, рвота, депрессия и даже увеличение симптомов ТД. По результатам кохрановского обзора, использование БКК для лечения АП-индуцированной ТД не имеет надежных доказательств, подтвержденных исследованиями. Таким образом, врачам, которые назначают БКК пациентам для ослабления симптомов ТД, стоит использовать только в ситуации, когда эффекты БКК тщательно контролируются, то есть в рамках рандомизированных исследований [18].

Агонисты гамма-аминомасляной кислоты

По результатам кохрановского исследования S. Alabed и соавт. [10], положительные эффекты баклофена, прогабида, вальпроата натрия или ТНПР (тетрагидроизоксазолпиридинола) являются недостаточно убедительными. Любые возможные преимущества препаратов могут быть нивелированы их НР, такими как атаксия, седация. Данные ЛС рекомендуется использовать в крайних случаях, а ТНПР вообще не рекомендуется. Основываясь на слабых и бесперспективных данных о положительных эффектах и известных НР агонистов ГАМК, авторы полагают, что обозреваемые ЛС не являются перспективными кандидатами для будущих исследований [10, 37].

Баклофен. С 1970-х годов проводят исследования баклофена в качестве терапии АП-индуцированной ТД, но результаты противоречивы. Баклофен является агонистом ГАМК_B рецепторов, снижает проводимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон, угнетает моно- и полисинаптические спинальные рефлексы, что приводит к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту. Почти полностью всасывается из ЖКТ. На 30% связывается с белками. 15% препарата биотрансформируется в печени путем дезаминирования. Преимущественно выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов [5]. По результатам исследования Nair N.P. Vasavan и соавт.

не было статистически значимых результатов на фоне приема баклофена в дозе от 30 мг до 90 мг у пациентов с АП-индуцированной ТД [47]. Напротив, результаты J.Gerlach и соавт. показали значительное снижение симптомов ТД на фоне приема баклофена в дозе от 20 до 120 мг по сравнению с группой плацебо [21]. Также по результатам R.M.Stewart и соавт. [43] было отмечено некоторое улучшение симптомов ТД на фоне приема баклофена по оценкам шкалы AIMS в сравнении с группой плацебо. Авторы пришли к выводу, что баклофен можно рассматривать как препарат для терапии АП-индуцированной ТД только для краткосрочного использования, когда отмена АП невозможна [28, 43].

Пирацетам является производным ГАМК, но может влиять на несколько аспектов нейротрансмиттерных систем. По-видимому, он влияет на холинергическую, серотонинергическую, норадренергическую и глутаматергическую системы. В некоторых отчетах было отмечено улучшение симптомов ТД на фоне приема пирацетама [28]. В исследовании I.Libov и соавт. у 40 пациентов с АП-индуцированной ТД на терапии пирацетамом в дозе 4 800 мг/сут в течение 4 недель в сравнении с группой плацебо отмечалось улучшение результатов по шкале ESRS (шкала экстрапирамидных симптомов) [27]. Однако требуются дополнительные исследования, чтобы в полной мере определить эффективность пирацетама у пациентов с АП-индуцированной ТД. Важно отметить, что пирацетам не одобрен FDA в качестве ЛС или пищевой добавки в США [18].

Леветирацетам является противосудорожным препаратом. Один из предполагаемых механизмов основан на связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, ингибирующий его высвобождение. S.W.Woods и соавт. исследовали влияние леветирацетама в дозе 500–3 000 мг/сут у 50 пациентов с АП-индуцированной ТД в течение 12 недель по сравнению с группой плацебо. По результатам оценки выраженности ЭПС, проведенной с использованием шкалы AIMS, была отмечена редукция баллов на 39,1% в группе пациентов, принимавших леветирацетам, от исходных показателей. Однако следует отметить, что 9 пациентов в группе, получавшей леветирацетам, и 5 пациентов, получавших плацебо, выбыли из-за ухудшения психического состояния в виде дезориентации и других НР [49]. По-видимому, леветирацетам оказывает значимое влияние на проявления ТД, но данные ограничены [28].

Холинергические препараты

Существует холинергическая теория возникновения АП-индуцированной ТД, которая возникла после наблюдений о снижении экспрессии холинацетилтрансферазы у крыс в стриатуме после длительного воздействия галоперидолом. Есть также свидетельства того, что стриатальная функция головного мозга координируется, как холинергической, так и

дофаминергической системами [28]. Также существует мнение, что длительная АП-терапия может также вызвать повышение образования высокоактивных атомов и химических групп (цитотоксических свободных радикалов), которые могут повредить определенные клетки в мозге, что в свою очередь, может способствовать развитию ТД [45]. По данным мета-анализа, многие холинергические препараты, в том числе физостигмин, донепезил, деанол, холин, лецитин, меклофеноксат и такрин были исследованы у пациентов с АП-индуцированной ТД и показали неоднозначные результаты [28]. По данным кохрановского исследования Aho.I.Tammenmaa и соавт. [45] недостаточно данных об эффективности холинергических препаратов для лечения АП-индуцированной ТД, чтобы рекомендовать их применение [37, 45].

Галантамин является неселективным холиномиетиком. По результатам исследования S.N.Caroff и соавт. в группе пациентов, принимавших галантамин для лечения АП-индуцированной ТД, показатели по шкале AIMS были ниже, чем в группе плацебо, но не статистически значимыми. При оценке динамики выраженности ЭПС по шкале Симпсона-Агнуса у пациентов, принимавших галантамин, были выявлены статистически значимые изменения [14]. Руководство Ассоциации американских неврологов (AAN) считает, что галантамин вряд ли будет эффективным при лечении АП-индуцированной ТД [28].

Препараты, действующие на никотиновые рецепторы

Было отмечено, что длительное применение никотина мышами или крысами на терапии галоперидолом, уменьшало выраженность АП-индуцированной ТД [34].

Варениклин. По результатам исследования M.Quirk и соавт. [35] общий агонист ацетилхолиновых никотиновых рецепторов варениклин уменьшал выраженность симптомов АП-индуцированной ТД в большей степени (90%), чем никотин (50%), возможно, из-за взаимодействия с 5-НТЗ рецепторами [34, 35].

Препараты, действующие на мускариновые рецепторы

Из-за тесной взаимосвязи между дофаминергической и холинергической системой в базальных ганглиях были проведены исследования, изучающие препараты, действующие на мускариновые рецепторы. Эти препараты не были эффективны в отношении лечения АП-индуцированной ТД, и, кроме того, приводили к НР, включая когнитивный дефицит, сухость во рту, нарушения мочеиспускания, запоры и другие. Некоторые исследования также показали, что блокаторы мускариновых рецепторов вызывают ухудшение ТД и, следовательно, не будут полезны [34].

Пилокарпин и атропин. В исследовании N.M.Rupniak и соавт. установлено ухудшение

симптомов галоперидол-индуцированной ТД на фоне терапии пилокарпином у крыс, в то же время на фоне терапии атропином, симптомы уменьшались [39].

Антихолинергические препараты

Для лечения и профилактики ЭПС назначают антихолинергические препараты, такие как бензтропин, проциклидин, бипериден и тригексифенидил. Имеются данные об их эффективности при лечении АП-индуцированного паркинсонизма и острой дискинезии [22]. В отношении лечения акатизии доказательства более ограничены [31]. Некоторые исследования предполагают, что антихолинергические препараты могут усиливать симптомы ТД [16, 20, 26]. Одним из первых шагов в лечении АП-индуцированной ТД должно быть постепенное прекращение приема любых антихолинергических препаратов, так как они могут ухудшить текущие симптомы [34]. Было отмечено, что симптомы улучшаются у 60% людей с ТД после прекращения приема антихолинергических препаратов [48].

Другие препараты

Оксибат натрия (alcover) представляет собой натриевую соль с-гидрокси-масляной кислоты (ГНВ) и одобрен для лечения синдрома отмены алкоголя. ГНВ является короткоцепочечной жирной кислотой, которая структурно похожа на ГАМК. ГНВ модулирует такие нейротрансмиттеры, как дофамин, серотонин, ацетилхолин и эндорфин. ГНВ обладает низкой аффинностью с рецепторами ГАМК подтипа В (GABA_B) и высокой с ГНВ-специфичными рецепторами. Оба типа рецепторов связаны с G-белком [25]. А.М.Д'Ариго и соавт. представили клинический случай пациента с АП-индуцированной ТД, которому была проведена терапия оксиблатом натрия в дозе 175 мг (1 мл) 3 раза в день, с постепенным увеличением до 875 мг 3 раза в день. Через 7 дней симптомы ТД были снижены по амплитуде и частоте и отсутствовали большую часть времени суток. Пациент был выписан через 20 дней, а его результаты по шкале AIMS снизились с 23 до 13 [17].

ВСАА. Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА) представляют собой комплекс лейцина, изолейцина и валина, которые входят в число девяти незаменимых аминокислот организма человека. ВСАА снижают плазменную концентрацию ароматических аминокислот, включая тирозин, предшественника дофамина [28]. По результатам исследования М.А.Ричардсона и соавт. на фоне лечения ВСАА 3 раза в день, через 2 недели наблюдалось улучшение симптомов ТД от 40% до 65% у 5 из 6 подростков [38]. Данные ограничены одной группой исследователей, а также размеры выборки были небольшими; следовательно, нет достаточных доказательств поддерживать использование ВСАА в лечении АП-индуцированной ТД [28].

Пропранолол является антагонистом β_1 и β_2 рецепторов и оказывает мембраностабилизирующее действие. Препарат накапливается в головном мозге, легочной ткани, сердце, почках, проникает через плацентарный барьер, грудное молоко. На 99% подвергается глюкуронированию в печени. Выводится с желчью в кишечник, где деглюкуронируется и реабсорбируется. Экскретируется почками в виде метаболитов [7]. J.M.Hatcher-Martin и соавт. провели исследование, по результатам которого у 47 пациентов (63%) наблюдалось улучшение симптомов ТД на фоне лечения пропранололом в дозе 69 мг. Таким образом, отмечается, что низкие дозы пропранолола, по-видимому, имеют благоприятный клинический эффект у пациентов с легкой степенью тяжести АП-индуцированной ТД [23, 28].

Резерпин и альфа-метилдофа. Учитывая очень малое количество доказательств применения резерпина и альфа-метилдофы для лечения АП-индуцированной ТД, которые являются некачественными, рекомендуется использование других ингибиторов дофамина, например, вальбеназин и дейтетрабеназин [37].

Ботулинотерапия

Ботулинический нейротоксин получают из бактерий *Clostridium*. Он действует на пресинаптические везикулы, чтобы уменьшить синаптическую передачу, в том числе нервно-мышечную передачу ацетилхолина, таким образом, происходит очаговое ослабление мышц [28]. В исследовании С.В.Слотема и соавт. у пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне терапии ботулотоксином типа А в течение 3 месяцев наблюдалось статистически значимое снижение показателей шкалы AIMS [41]. А.Рарапорт и соавт. [36] в своем исследовании продемонстрировали значительное улучшение симптомов ТД на фоне ботулинотерапии через восемь недель в сравнении с исходным уровнем, с минимальными НР [30, 36]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ботулинотерапии ввиду отсутствия плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [30]. По результатам исследования Л.А.Хубларовой и соавт. на фоне терапии ботулотоксином у пациентов с АП-индуцированной ТД отмечалось улучшение качества жизни пациентов, проявляющееся в снижении выраженности симптомов ТД, оцениваемых по шкале AIMS, шкале Симпсона-Агнуса [3].

Электросудорожная терапия

N.Yasui-Furukori и соавт. [50] в своем исследовании показали, что у более 50% пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне ЭСТ (электросудорожной терапии) отмечено улучшение по шкале AIMS в сравнении с исходным уровнем до вмешательства [30, 50]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ЭСТ в виду

отсутствия плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [30].

Глубокая стимуляция мозга

Существует ограниченное количество доказательств использования глубокой стимуляции мозга (DBS) бледного шара (GPi-DBS) при лечении АП-индуцированной ТД. GPi-DBS может рассматриваться в отдельных случаях, когда симптомы ТД являются серьезными, резистентными к терапии, и где психическое состояние пациента стабильно [37]. Показаниями для GPi-DBS является ТД, при которой малоэффективна фармакологическая терапия, а также инвалидизация вследствие гиперкинезов при недостаточной эффективности ботулинотерапии адекватными дозами. У большинства пациентов электростимуляция GPi-DBS обеспечивает снижение тяжести симптомов ТД более чем на 50%. При этом клинический эффект часто разви-

вается постепенно, в течение нескольких недель, месяцев [2].

Заключение

АП-индуцированная ТД является наиболее часто встречающейся НР при приеме АП, которая влечет за собой существенное снижение качества жизни пациентов. Учитывая достаточно высокую частоту ее возникновения, подбор рациональной персонализированной терапии чрезвычайно актуален. Несмотря на наличие проведенных исследований по всему миру, список препаратов для лечения АП-индуцированной ТД с доказанной эффективностью критически мал. Более того, учитывая такое ограниченное количество препаратов, не все из них зарегистрированы на территории РФ, либо они применяются off-label.

Комментарий авторов: не все указанные препараты зарегистрированы на территории РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, № 4. С. 4–13.
2. Гамалея А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принцип программирования // Нервные болезни. 2012. №4. С. 55–62
3. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии // Обзорение в психиатрии и медицинской психологии. 2016. №4. С. 86–91
4. PJC. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_59.htm
5. PJC. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_199.htm
6. PJC. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_289.htm
7. PJC. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_370.htm
8. PJC. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1546.htm
9. Adelufosi A.O., Abayomi O., Ojo T.M. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia // Cochrane Database Syst Rev. 2015. Vol. 4:CD010501
10. Alabed S., Latifeh Y., Mohammad H.A., Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 4:CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203.pub4. Review. PubMed PMID: 29663328; PubMed Central PMCID: PMC6513215
11. Bergman H., Bhoopathi P.S., Soares-Weiser K. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 1:CD000205. doi: 10.1002/14651858.CD000205.pub3. Review. PubMed PMID: 29352477; PubMed Central PMCID: PMC6491128
12. Bhattacharya A., Ghosal S., Bhattacharya S.K. (2000b) Antioxidant activity of tannoid principles of *Emblia officinalis* (Amla) in chronic stress induced changes in rat brain // Indian J Exp Biol. 2000. Vol. 38, N 9. P. 877–880
13. Brasic J.R. Tardive Dyskinesia // Medscape. Updated: Apr 23, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> Accessed June 11, 2018
14. Caroff S.N., Walker P., Campbell C., Lorry A., Petro C., Lynch K., Gallop R. Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial // J Clin Psychiatry. 2007. Vol. 68, N 3. P. 410–415.
15. Cates M., Lusk K., Wells B.G. Are calcium-channel blockers effective in the treatment of tardive dyskinesia? // Ann Pharmacother. 1993. Vol. 27, N 2. P. 191–196.
16. Chouinard G., De Montigny C., Annable L. Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication // Am. J. Psychiatry. 1979. Vol. 136. N 2. P. 228–229.
17. D'Arrigo A.M., Campiglio L., Casellato C., Gambini C., Belvedere D., Secchi M., Rosci C., Priori A. Tardive myoclonic dyskinesia responsive to sodium oxybate // Clin Neuropharmacol. 2018. Vol. 41. N 5. P.194–196
18. Essali A., Soares-Weiser K., Bergman H., Adams C.E. Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 3:CD000206. doi: 10.1002/14651858.CD000206.pub4. Review. PubMed PMID: 29578611; PubMed Central PMCID: PMC6494274
19. Frangos E., Christodoulides H. Clinical observations of the treatment of tardive dyskinesia with haloperidol // Acta Psychiatr. Belg. 1975. Vol. 75. N 1. P. 19–32
20. Gerlach J., Thorsen K. The movement pattern of oral tardive dyskinesia in relation to anticholinergic and antidopaminergic treatment // Int. Pharmacopsychiatry. 1976. Vol. 11. N 1. P. 1–7.
21. Gerlach J., Rye T., Kristjansen P. Effect of baclofen on tardive dyskinesia // Psychopharmacology. 1978. Vol. 56. P. 145–151
22. Haddad P.M., Dursun S.M. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management // Hum Psychopharmacol. 2008. Vol. 23 Suppl 1. P. 15–26.
23. Hatcher-Martin J.M., Armstrong K.A., Scorr L.M., Factor S.A. Propranolol therapy for tardive dyskinesia: a retrospective examination // Parkinsonism Relat. Disord. 2016. Vol. 32. P. 124–126
24. Husain I., Zameer S., Madaan T., Minhaj A., Ahmad W., Iqbaal A., Ali A., Najmi A.K. Exploring the multifaceted neuroprotective actions of *Emblia officinalis* (Amla): a review // Metab. Brain Dis. 2019. Vol. 34. N 4. P. 957–965.
25. Keating G.M. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence // Clin. Drug Investig. 2014. Vol. 34. N 1. P. 63–80.
26. Klawans H.L., Rubovits R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 1974. Vol. 37. N 8. P. 941–947.
27. Libov I., Miodownik C., Bersudsky Y., Dwolatzky T. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, doubleblind, placebo-controlled cross-over study // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 1031–1037
28. Lin C.C., Ondo W.G. Non-VMAT2 inhibitor treatments for the treatment of tardive dyskinesia // J. Neurol. Sci. 2018. Vol. 15. N 389. P. 48–54.
29. Liver Tox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): national institute of diabetes and digestive and kidney diseases. 2012. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548187/> PubMed PMID: 31643515
30. Margolius A., Fernandez H.H. Current treatment of tardive dyskinesia // Parkinsonism Relat. Disord. 2019. Vol. 59. P. 155–160.
31. Miller C.H., Fleischacker W.W. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia // Drug Saf. 2000. Vol. 22. N 1. P. 73–81.
32. Miyaoka T., Furuya M., Yasuda H., Hayashida M., Nishida A., Inagaki T., Horiguchi J. Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study // Prog. Neuro-Psychophar-

- macol. BioPsychiatry. 2008. Vol. 32. P. 761–764
33. Niemann N., Jankovic J. Treatment of tardive dyskinesia: a general overview with focus on the vesicular monoamine transporter 2 inhibitors // *Drugs*. 2018. Vol. 78, № 5. P. 525–541.
 34. Quik M., Boyd J.T., Bordia T., Perez X. Potential therapeutic application for nicotinic receptor drugs in movement disorders // *Nicotine Tob. Res.* 2019. Vol. 21, N 3. P. 357–369.
 35. Quik M., Zhang D., Perez X.A., Bordia T. Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications // *Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 144, N 1. P. 50–59
 36. Rapaport A., Sadeh M., Stein D., Levine J., Sirota P., Mosheva T., Stir S., Elitzur A., Reznik I., Geva D., Rabey J.M. Botulinum toxin for the treatment of oro-facial-lingual-masticatory tardive dyskinesia // *Mov. Disord.* 2000. doi:10.1002/1531-8257(200003)15:23.0.CO;2-X
 37. Ricciardi L., Pringsheim T., Barnes T.R.E., Martino D., Gardner D., Remington G., Addington D., Morgante F., Poole N., Carson A., Edwards M. Treatment recommendations for tardive dyskinesia // *Can. J. Psychiatry*. 2019. Vol. 64, N 6. P. 388–399
 38. Richardson M.A., Small A.M., Read L.L., Chao H.M., Clelland J.D. Branched chain amino acid treatment of tardive dyskinesia in children and adolescents // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65, N 1. P. 92–96.
 39. Rupniak N.M., Jenner P., Marsden C.D. Cholinergic manipulation of perioral behaviour induced by chronic neuroleptic administration to rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 1983. Vol. 79, N 2–3. P. 226–230.
 40. Shamir E. Melatonin treatment for tardive dyskinesia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001. Vol. 58. P. 1049–1052
 41. Slotema C.W., van Harten P.N., Bruggeman R., Hoek H.W. Botulinum toxin in the treatment of orofacial tardive dyskinesia: a single blind study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. P. 507–509
 42. Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug Des. Devel. Ther.* 2018. Vol. 12. P. 1215–1238.
 43. Stewart R.M., Rollins J., Beckham B., Roffman M. Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics // *Clin. Neuropharmacol.* 1982. Vol. 5. P. 365–373
 44. Suddath R.L., Straw G.M., Freed W.J., Bigelow L.B., Kirch D.G., Wyatt R.J. A clinical trial of nifedipine in schizophrenia and tardive dyskinesia // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991. Vol. 39, N 3. P. 743–745.
 45. Tammenmaa-Aho I., Asher R., Soares-Weiser K., Bergman H. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 3:CD000207. doi: 10.1002/14651858.CD000207.pub2. Review. PubMed PMID: 29553158; PubMed Central PMCID: PMC6494194
 46. Thaker G.K., Nguyen J.A., Strauss M.E., Jacobson R., Kaup B.A., Tamminga C.A. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy // *Am. J. Psychiatry*. 1990. Vol. 147. P. 445–451
 47. Vasavan Nair N.P., Yassa R., Ruiz Navarro J., Schwartz G. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia // *Am. J. Psychiatry*. 1978. Vol. 135. P. 1562–1563
 48. Ward K.M., Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia-key differences in pathophysiology and clinical management // *Neurol. Ther.* 2018. Vol. 7, N 2. P. 233–248.
 49. Woods S.W., Saksa J.R., Baker C.B., Cohen S.J., Tek C. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. P. 546–554
 50. Yasui-Furukori N., Kikuchi A., Katagai H., Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: A retrospective study // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. doi:10.2147/NDT.S62490
 51. Zhang W.F., Tan Y.L., Zhang X.Y., Chan R.C.K., Wu H.R., Zhou D.F. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72. P. 615–621
 52. Zhang X.Y., Zhang W.F., Zhou D.F., Chen D.C., Xiu M.H., Wu H.R. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and its Val66Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba // *Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 72. P. 700–706

ЛЕЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов, за последнее десятилетие. Рассмотрены препараты из групп ингибиторов VMAT2, бензодиазепинов, антиоксидантов, непсихотических катехоламинергических препаратов, блокаторов кальциевых каналов, агонистов ГАМК, холиномиметиков, антихолинергических препаратов, а также

применение таких методик как ботулинотерапия, электросудорожная терапия, глубокая стимуляция мозга. Для лечения антипсихотик-индуцированной ТД имеется лишь небольшое количество препаратов с доказанной эффективностью, и не все из них зарегистрированы на территории РФ, либо они применяются off-label.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, антипсихотики, психофармакотерапия.

TREATMENT OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED TARDIVE DISKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

E.E. Vaiman, N.A. Shnaider, R.F. Nasyrova

The search of full-text publications in Russian and English over the past decade was conducted in the databases E-Library, PubMed, Web of Science, Springer, using keywords and combined word searches. Drugs from the groups of VMAT2 inhibitors, benzodiazepines, antioxidants, non-psychotic catecholaminergic drugs, calcium channel blockers, GABA agonists, cholinomimetics, anticholinergic drugs, as well as the use of

such methods as botulinum therapy, electroconvulsive therapy, deep brain stimulation are considered. There are only a small number of drugs with proven effectiveness for the treatment of antipsychotic-induced TD, and not all of them are registered in the Russian Federation, or they are used off-label.

Key words: tardive dyskinesia, antipsychotics, psychopharmacotherapy

Вайман Елена Эдуардовна – невролог, младший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна – невролог, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: nataliashnaider@gmail.com

Насырова Регина Фаритовна – психиатр, клинический фармаколог, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: nreginaf77@gmail.com

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ NMDA-РЕЦЕПТОРНОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Д.И. Малин¹, В.Н. Гладышев², Р.С. Равилов³

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

²Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина ДЗ г. Москвы

³Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А.Алексеева ДЗ г. Москвы

Анти-N-methyl-D-aspartate рецепторный (NMDAR) энцефалит является синоптическим аутоиммунным заболеванием, при котором аутоантитела иммуноглобулина класса G (Ig G) избирательно связываются с NR1 субъединицей NMDAR, что приводит к обратимой интернализации рецептора и удалению его с поверхности клетки [30, 41]. Снижение активности NMDAR может вызвать развитие психопатологических симптомов, которые наблюдаются при острых психозах, включая шизофрению [29, 49].

Клинические проявления анти-NMDAR энцефалита были впервые описаны у четырех молодых женщин с тератомой яичника R. Vitalini и соавт. [51], а вызывающие его аутоантигены выявлены J. Dalmau и соавт. [19] в 2007 году на основании обследования 12 женщин в возрасте от 14 до 44 лет, большинство из которых имели тератомы яичников. В последующем случаи этого заболевания были отмечены в не связи с опухолевым процессом у лиц обоего пола и разных возрастов [21, 34]. Считается, что NMDAR энцефалит является наиболее распространенной формой аутоиммунных энцефалитов [22] и превышает частоту вирусного энцефалита среди лиц молодого возраста [26]. Эпидемиологические исследования показали, что заболевание чаще развивается у молодых пациентов [47], однако, описаны отдельные случаи этой болезни у пациентов в возрасте от 2 месяцев до 85 лет [48]. Многоцентровое наблюдательное исследование 577 больных с аутоиммунным анти-NMDAR энцефалитом показало, что 95% больных были лица моложе 45 лет и 37% – моложе 18 лет [21, 28]. Установлено, что в возрастной группе до 45 лет преобладают женщины (75% случаев). После 45 лет соотношение мужчин и женщин становится одинаковым [47]. У женщин старше 18 лет в 58% случаев выявлялся опухолевый процесс, чаще тератома яичников. У лиц старше 49 лет в 23% случаев развивались карциномы [21, 28]. Приблизительно в

10–15% случаев заболевание может рецидивировать [47]. Отмечена связь развития анти-NMDAR энцефалита с перенесенной инфекцией вируса простого герпеса [16, 23, 42].

Клинические проявления анти-NMDAR энцефалита разнообразны и включают комплекс психопатологических, неврологических и сомато-вегетативных проявлений, в том числе гипертермию. Выделяют несколько этапов в развитии заболевания. Вирусный продром (головная боль, лихорадка, повышение температуры тела), этап острых психотических расстройств и когнитивной дисфункции, этап нарушенного сознания с неврологической симптоматикой (судороги, гиперкинезы), вегетативными нарушениями с гипертермией [32]. В ряде случаев наличие тяжелых соматических нарушений с угнетением сознания на фоне гипертермии и гиповентиляции может потребовать перевода пациентов в отделения реанимации для проведения интенсивной терапии [20, 31, 48]. Тяжелая пневмония является наиболее частым осложнением и одной из основных причин смерти при анти-NMDAR энцефалите [45].

В настоящее время определены критерии для диагностики заболевания. I. Быстрое развитие психических расстройств (менее чем 3 мес.) с наличием как минимум 4 из 7 симптомов: 1) нарушение поведения, 2) когнитивная дисфункция с нарушением памяти, 3) нарушение речи (обеднение речи, мутизм), 4) судорожные припадки, 5) двигательные нарушения (дискинезии, ригидность, вычурное позирование), 6) нарушение сознания, 7) вегетативные нарушения, включая гипертермию.

II. Наличие хотя бы одного из следующих признаков: 1) изменения на ЭЭГ (локальная или диффузная медленная активность, дезорганизация основных ритмов, эпилептическая активность или экстремальный дельта сигнал), 2) наличие невысокого плеоцитоза с преобладанием лимфоцитов в спинномозговой жидкости [28].

Кроме того по данным различных публикаций у 10–45% больных выявляются изменения на МРТ в виде гиперинтенсивного сигнала в различных структурах головного мозга (субкортикальное белое вещество, кора, гиппокамп, базальные ганглии и ствол мозга) [52]. Наличие указанных симптомов требует проведения исследования спинномозговой жидкости и сыворотки крови для выявления аутоантител IgG к NR1 субъединице NMDAR. Следует учитывать, что результаты исследования сыворотки крови являются менее информативными [20, 28].

Лечение аутоиммунного анти-NMDAR энцефалита предусматривает проведение иммунотерапии. В качестве препаратов первой линии назначаются иммуноглобулин и метилпреднизолон. Препаратами второй линии, которые используют при отсутствии эффекта, являются противоопухолевые средства – ритуксимаб в сочетании с циклофосфамидом [35, 48, 52]. Для купирования психомоторного возбуждения могут использоваться бензодиазепины, атипичные антипсихотики или хлорпромазин [35, 48]. Имеется положительный опыт применения ЭСТ [17, 34, 37–39, 54] и плазмафереза [14, 40]. В последние годы плазмаферез относят к терапии первой линии при аутоиммунном энцефалите [24, 29]. Установлено, что ранняя диагностика, агрессивная иммунотерапия и удаление опухоли (при ее наличии) приводит к выздоровлению без какого-либо психического и неврологического дефекта у подавляющего числа больных [48, 50].

В последние годы случаи анти-NMDAR энцефалита все чаще стали отмечаться у больных психиатрических стационаров с первоначальными диагнозами шизофрения, шизоаффективное расстройство, нарколепсия и большое депрессивное расстройство [46, 49]. Выявление характерных для анти-NMDAR энцефалита психопатологических симптомов имеет большое значение, так как позволяют диагностировать заболевание на ранней стадии развития и вносить существенные коррективы в тактику и стратегию проводимой терапии. В то же время провести адекватную оценку психического статуса больных представляет значительные трудности, так как они не всегда попадают в поле зрения психиатров, а большинство работ основаны на анализе публикаций отдельных случаев. Наиболее часто при анти-NMDAR энцефалите описывают такие психопатологические проявления как психомоторное возбуждение, галлюцинации, бред, лабильность настроения, маниакальные и депрессивные проявления и кататонические расстройства [29, 53]. Среди психопатологических расстройств нарушение поведения регистрируются в 68% случаев, острый психоз – в 67% случаев, аффективные нарушения – в 47% случаев, кататония – в 30% случаев [13]. По данным других исследований кататоническая симптоматика выявлялась у 70,6% больных с анти-NMDAR энцефалитом [25].

В отечественной психиатрии до недавнего времени публикаций, касающихся проблемы анти-NMDAR энцефалита не было и симптомы этой болезни были неизвестны практически врачам. Лишь начиная с 2017 года стали появляться публикации с описанием отдельных клинических случаев этого аутоиммунного заболевания [2, 7, 12].

Материал и методы

В работе представлен анализ психопатологических расстройств у 4 женщин с диагнозом аутоиммунного NMDAR рецепторного энцефалита, находившихся на лечении в психиатрической клинической больнице №4 им. П.Б.Ганнушкина и отделении реанимации психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А.Алексеева г.Москвы за период с 2015 по 2019 годы. У 3 женщин диагноз аутоиммунного энцефалита был подтвержден данными иммунологического исследования, выявившего высокие титры антител Ig G к NR1 субъединицы NMDAR. В одном случае диагноз был выставлен по результатам патологоанатомического исследования. Все пациентки были молодого возраста от 22 до 33 лет. Для оценки характера психопатологических симптомов при поступлении в стационар была использована шкала позитивных и общих патологических синдромов PANSS. Для оценки кататонической симптоматики на высоте развития заболевания использовалась шкала оценки кататонии Буша-Френсиса (BFCPS), состоящая из 14 основных и 9 дополнительных симптомов [18].

Результаты

Наблюдение 1. Пациентка 27 лет поступила на лечение в клиническую психиатрическую больницу с диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство.

Анамнез. Психическое состояние впервые изменилось с начала июня 2015 года. Стала рассеянной, забывчивой, тревожной. По несколько раз спрашивала «покурила ли она ребенка», «сходила ли в туалет», говорила, что у нее как будто «голова находится отдельно от тела», временами неожиданно падала на пол, но сразу вставала. 16.06.2015 обратилась для обследования в центр неврологии. На МРТ головного мозга выявлены признаки участка глиоза в правой теменной доле (8мм–13мм–18мм). Вечером этого же дня была тревожной, беспокойной, растерянной, спрашивала «что происходит вокруг?». Отмечался подъем систолического АД до 180 мм.рт.ст. Ночью не спала, была беспокойной. На следующий день стала высказывать нелепые идеи, считала, что ее «кукусил клещ», что она беременна. Утверждала, что у нее в голове звучат песни. Периодически испытывала страх, тревогу. Была обеспокоена тем, что не сможет работать, считала, что у нее «отберут ребенка», говорила «я умру». Появилось ощущение, что ее действиями кто-то управляет. 18.06.2015

повторно обратилась в центр неврологии. На приеме была возбужденной, кричала «где моя мамочка», разговаривала сама с собой, хаотично размахивала руками, рычала, плевалась. В связи с неадекватным поведением была осмотрена дежурным психиатром и госпитализирована в психиатрический стационар в недобровольном порядке.

Психический статус. При поступлении выглядит напряженной, тревожной, к чему-то прислушивается, озирается по сторонам. Отвечает только на шепотную речь. Ответы тихим голосом, краткие, чаще кивает или качает головой. Из беседы удается выявить, что не спала несколько ночей, испытывает наплывы мыслей в голове, «звучание мыслей». Сообщает о наличии «голосов», которые мешают спать и запрещают отвечать на вопросы. Временами громко кричит, извивается, плюётся.

Соматическое состояние без патологии. Температура тела 36,7°C. Частота дыхания 16 в мин. Частота сердечных сокращений 82 уд/мин. Артериальное давление 130/80 мм.рт.ст.

Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует.

Динамика состояния и проводимая терапия. При поступлении пациентке был назначен галоперидол 15 мг/сут в/м, тригексифенидил 6 мг/сут, тиаприд 400 мг/сут в/м, хлорпромазин 25 мг/сут в/м. В первые дни состояние больной оставалось неустойчивым, отмечались эпизоды психомоторного возбуждения с наплывом галлюцинаторных переживаний, выкрикивала бессвязные фразы, разговаривала сама с собой, лежа в постели накрывалась одеялом с головой. Лечение принимала с принуждением, ела очень мало с уговорами. Постепенно на фоне терапии психомоторное возбуждение было полностью купировано. Однако стала нарастать заторможенность с повышением мышечного тонуса. Пациентка все время неподвижно лежала в постели, временами шевелила губами. Отвечала только на шепотную речь. Появились симптомы «восковой гибкости» и «воздушной подушки». В связи с отказом от еды на 5-й день госпитализации была назначена инфузионная терапия солевыми растворами и растворами глюкозы в объеме до 800 мл в сутки. Однако добиться улучшения в состоянии не удалось. На 12-й день госпитализации галоперидол и тиаприд были отменены и назначен оланзапин в дозе 20 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 1 мг на ночь в/м на фоне инфузионной терапии. После относительно короткого периода улучшения состояния, когда пациентка начала самостоятельно передвигаться по отделению и принимать пищу, произошло ухудшение. На 17-й день госпитализации зафиксировано повышение температуры тела до 38,5°C, тахикардия до 110 ударов в минуту, ригидность мышц нижних и верхних конечностей. Сохранялись явления каталепсии с симптомом «воздушной подушки». В биохимическом анализе крови обна-

ружены высокие цифры креатинфосфокиназы (КФК) до 2 427 ед/л, в клиническом анализе крови незначительный лейкоцитоз ($8,4 \times 10^9/\text{л}$) без палочко-ядерного сдвига, ускорение СОЭ до 15 мм в час. С целью исключения соматической патологии больная неоднократно осматривалась терапевтом: данных за соматическую патологию не обнаружено. На рентгенографии легких патологических теней не выявлено. С целью профилактики пневмонии назначена антибактериальная терапия – цефтриаксон по 1.0 в/м 2 раза в день. Оланзапин был отменен и усилена инфузионная терапия с общим объемом внутривенных инфузий до 1200 мл/сут. Несмотря на проводимое лечение, состояние оставалось тяжелым. На 27-й день госпитализации осмотрена дежурным неврологом скорой медицинской помощи. Были выявлены признаки отека головного мозга. В этот же день в сопровождении реанимационной бригады пациентка переведена в психосоматическое отделение многопрофильной городской клинической больницы. При поступлении состояние расценено как тяжелое. Сохранялась заторможенность с элементами оглушения, не реагировала на обращенную речь, слабо реагировала на болевые раздражители. Наблюдалось повышение тонуса в мышцах конечностей и шеи. Заторможенность периодически сменялось возбуждением, ограниченным пределами постели, с повторением отдельных слов по типу речевых стереотипий. В соматическом статусе отмечались бледность кожных покровов, тахикардия до 110 ударов в минуту, гипертермия. С целью дифференциальной диагностики демиелинизирующего заболевания и энцефалита проведена люмбальная пункция – цитоз 40 в 3 мл, белок 0,33, лимфоциты 37, нейтрофилы 3. Антитела к вирусу Эпштейн-Барра, вирус герпеса, микобактерии туберкулеза и к *treponema pallidum* в ликворе не обнаружены. После осмотра инфекциониста диагноз вирусного энцефалита был снят. На МРТ головного с контрастированием выявлялась зона острого отека в семиовальных центрах справа. Результаты иммунотипирования лимфоцитов ликвора данных за лимфопролиферативное заболевание не обнаружили. В отделении реанимации больной проводилась инфузионная терапия до 2 литров жидкости в сутки под контролем диуреза, дезинтоксикационная терапия, антибактериальная терапия (цефтриаксон, амоксициллин). Назначен дексаметазон 12 мг/сут внутривенно капельно. Состояние оставалось тяжелым, отмечалось повышение температуры до 40°C, падение артериального давления. Консилиумом врачей был выставлен диагноз фебрильной шизофрении. Несмотря на интенсивную терапию и реанимационные мероприятия наступил летальный исход.

На вскрытии. Аутоиммунный энцефалит с преимущественным поражением подкорковых структур головного мозга: гиппокампа, таламуса, гипоталамуса. Периваскулярные лимфоплазмочитарные

инфильтраты с выходом иммунокомпетентных клеток в вещество подкорковых структур головного мозга; периваскулярный и перичеселлюлярный отек; дистрофия ганглиоцитов с частичным цитозом и реактивным глиозом с формированием глиомезодермальных очагов. Смерть больной (первичная причина) наступила от аутоиммунного энцефалита, осложнившимся отеком головного мозга с дислокацией его ствола в большое затылочное отверстие (непосредственная причина смерти).

Наблюдение 2. Пациентка 28 лет поступила на лечение в психиатрическую больницу по путевке дежурного психиатра с диагнозом острое полиморфное психическое расстройство.

Анамнез. Наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Под наблюдением у психиатров не состояла. Психическое состояние пациентки изменилось остро за 10 дней до госпитализации. Нарушился сон, стала беспокойной, тревожной. На этом фоне стала испытывать слуховые обманы восприятия. Слышала музыку, звучащую в голове, голоса комментирующего характера, которые не давали ей заснуть, говорила, что находится под чьим-то воздействием. Под влиянием голосов становилась возбужденной, агрессивной. Металась по квартире, совершала стереотипные действия – включала и выключала бытовую технику, мыла посуду, пол, вытирала мебель. Заламывала руки, хваталась за голову. Говорила, что ей страшно. Временами речь становилась разорванной. Кричала «затем ты забираешь мою энергию», «уберите его из моей головы», «держи, держи меня», «это я сама у себя в голове».

Психический статус при поступлении. Пациентка возбуждена, растеряна, с трудом удерживается на месте. Отмечается двойная ориентировка. Считает, что находится в больнице в Москве и одновременно в Финляндии. Себя называет другим именем. Говорит, что ей 50 лет. Отказывается отвечать на вопросы, временами хихикает, просит оставить ее в покое. Спротивляется осмотру, кричит, повторяет отдельные слова, несвязанные по смыслу, размахивает руками. Сообщает, что в голове постоянно звучит музыка и «что-то еще». Отказывается от еды и питья.

Соматический и неврологический статус больной, клинический и биохимический анализы крови без патологии.

Динамика состояния и проводимая терапия. При поступлении пациентке назначен рисперидон 9 мг/сут и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2 мг/сут в/м. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии на 4-й день госпитализации в схему лечения был добавлен галоперидол 4 мг в сутки. После этого психическое состояние больной изменилось. Стала нарастать заторможенность, перестала вставать с кровати, активно сопротивлялась осмотру, отказывалась от еды. Появилась дизартрия, стереотипные движения руками. Одновременно с

этим отмечалось повышение лейкоцитов в крови до $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и вегетативные нарушения в виде повышения артериального давления до 160/100 мм.рт.ст., тахикардии до 120 ударов в минуту. Рисперидон и галоперидол были отменены, назначен хлорпромазин 50 мг/сут в/м. В связи с ухудшением состояния с диагнозом кататонический ступор с отказом от еды больная была переведена в реанимационное отделение ПКБ №1 им. Н.А.Алексеева. При поступлении на вопросы не отвечает, инструкции не выполняет, неподвижно лежит на кровати, взгляд устремлен в одну точку, непрерывно стонет. При попытке согнуть или разогнуть руку сопротивляется, сжимает веки. Отмечаются оральные дискинезии в виде стереотипных движений нижней челюстью по типу оральных гиперкинезов с прикусыванием языка, дискинезии стоп, дистонические движения туловищем. Зафиксировано повышение температуры тела до $38,8^\circ\text{C}$. Антипсихотики были отменены. Назначена инфузионная терапия общим объемом до 1 200 мл в сутки, биперидин 2 мг внутривенно, антибиотики. На 18-е сутки от начала заболевания зафиксировано развитие генерализованного судорожного припадка, падение артериального давления, угнетение дыхания. Больная была переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). На следующие сутки с подозрением на объемное поражение головного мозга пациентка была переведена на лечение в реанимационное отделение многопрофильной клинической больницы. При поступлении в реанимационное отделение состояние тяжелое, кома I (на фоне медикаментозной седации). Гипертермия до $38,6^\circ\text{C}$, лейкоцитоз в общем анализе крови $17,3 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение активности КФК до 1 889 ед/л. При исследовании спинномозговой жидкости был выявлен плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов. На МРТ головного мозга отмечено повышение интенсивности сигнала в режиме DWI, T2, FLAIR от медиобазальных височных отделов и нижних отделов базальных ядер. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза выявлена зрелая тератома правого яичника. На 25 сутки с начала заболевания был получен положительный анализ крови на антитела Ig G к NR1 субъединицы NMDAR, что позволило диагностировать аутоиммунный NMDAR энцефалит. Был назначен метилпреднизолон 1 г/сут. Несмотря на это состояние больной в течение суток продолжало прогрессивно ухудшаться. На фоне нарастающей гипертермии и явлений сердечной недостаточности наступил летальный исход.

Наблюдение 3. Пациентка 33 лет поступила на лечение в психиатрическую больницу в экстренном порядке с диагнозом шизоаффективное расстройство.

Анамнез. Наследственность психопатологически неотягощена. Ранее под наблюдением психиатров не состояла. За полгода до госпитализации была уволена с работы. С этого времени снизилось настро-

ение, стала плаксивой, перебивалась случайными заработками. Состояние пациентки резко изменилось за 2 дня до госпитализации. Стала возбужденной, растерянной, перестала спать, стала говорить, что слышит «музыку и голоса в голове». В связи с психомоторным возбуждением была осмотрена дежурным психиатром и госпитализирована в психиатрический стационар.

Психический статус при поступлении. Выглядит возбужденной, растерянной. Речь ускорена по тему, разорванная, в виде монолога. Во время осмотра кричит, что «должна сейчас позвонить маме, она только сегодня здесь лежала». Периодически начинает нецензурно браниться. Заявляет, что может воздействовать на мысли людей, слышит «громкую музыку в голове, что она «давно уже играет и не может остановиться». Сведения о себе излагает путано. Аффективное состояние неустойчивое. Начинает смеяться и сразу плакать. Говорит, что мама лежит вместе с ней. Идет в палату, показывает на другую пациентку, обнимает ее и плачет. Временами резко вскакивает с постели, пытается куда-то бежать.

Соматический и неврологический статус, клинический и биохимический анализы крови без патологии.

Динамика состояния и проводимая терапия. При поступлении пациентке был назначен галоперидол 15 мг/сут в/м., хлорпромазин 50 мг/сут в/м, тригексифенидил 6 мг/сут. Ухудшение состояния произошло на 7 день госпитализации. Стала вялой, сонливой. Перестала вставать с постели. Глаза закрыты, на вопросы не отвечает, слабо реагирует на раздражители. Тонус мышц не повышен. Отмечалась задержка мочеиспускания. В соматическом статусе имело место повышение температуры тела до 38,0°C, тахикардия до 102 ударов в минуту. С диагнозом злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) пациентка была переведена в реанимационное отделение ПКБ №1 им.Н.А.Алексеева, а затем – в реанимационное отделение многопрофильной клинической больницы. На УЗИ брюшной полости выявлена тератома яичника. Получен положительный результат на антитела Ig G к NR1 субъединицы NMDAR в плазме крови. После установления диагноза аутоиммунного энцефалита, обусловленного антителами к NMDAR, был проведен курс иммунотерапии с назначением иммуноглобулина и метпреднизолона. В результате лечения удалось добиться улучшения в состоянии больной с редукцией психопатологической симптоматики и последующей выпиской из стационара.

Наблюдение 4. Пациентка 23 лет поступила на лечение в психиатрический стационар повторно в экстренном порядке по путевке дежурного психиатра по городу с диагнозом депрессивный эпизод.

Анамнез. Наследственность психопатологически не отягощена. У пациентки имеется врожденная аномалия сердечных камер и соединений, дополнительная хорда. Психическое состояние больной впервые изменилось за 8 месяцев до настоящей

госпитализации. Стала возбужденной, многоречивой. Говорила, что является организатором нескольких проектов в интернете. Суть работы объяснить не могла. Заявляла, что на нее все обращают внимание, странно к ней относятся, наблюдают за ней, преследуют. Не спала ночами. Фон настроения был повышен. Была осмотрена дежурным психиатром по городу и госпитализирована в психиатрическую больницу с диагнозом острое полиморфное психическое расстройство. В отделении назначен рисперидон 6 мг/сут, вальпроевая кислота 1 000 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 1 мг/сут. Затем доза рисперидона была уменьшена до 4 мг/сут, добавлен кветиапин пролонг 300 мг сут. Через 18 дней после поступления в состоянии формирующейся ремиссии была выписана домой для продолжения лечения в дневном стационаре. Больной продолжалась терапия нормотимиками. Вальпроевая кислота была отменена. Назначен карбонат лития 900 мг/сут в сочетании с атипичными антипсихотиками (кветиапин, затем оланзапин). На 4-м месяце проводимого лечения наблюдалась инверсия аффекта. Появилась плаксивость, гиподинамия, говорила, что от нее отвернулись друзья, стало тяжело общаться с родственниками, выполнять бытовые обязанности. В негативных тонах описывала прошлое настоящее и будущее. В связи с этим терапия была скорректирована. В схему лечения добавлен эсциталопрам 10 мг/сут, отменен карбонат лития и назначен ламотриджин 100 мг/сут. На этом фоне отмечалось улучшения состояния. С положительной динамикой была выписана из дневного стационара на амбулаторное лечение. После выписки регулярно принимала поддерживающую терапию. Чувствовала себя удовлетворительно. Закончила ВУЗ и устроилась на работу. Через несколько месяцев по настоянию матери прекратила принимать психофармакотерапию. На этом фоне произошло ухудшение состояния. Снизилось настроение, перестала следить за своим внешним видом, стала конфликтовать с матерью, дралась с ней, разбила стекло. В связи с неадекватным поведением и агрессией повторно госпитализирована в психиатрический стационар.

Психический статус при поступлении. Пациентка в сознании, полностью ориентирована, доступна контакту, по существу отвечает на задаваемые вопросы, делится своими переживаниями. Сообщает о конфликтных отношениях с матерью, обвиняет ее в ухудшении своего состояния. При этом начинает плакать, затем успокаивается. Мимика грустная, голос тихий, отмечает «отсутствие мыслей в голове».

Соматический и неврологический статус без патологии.

Динамика состояния и проводимая терапия. При поступлении назначен амитриптилин 40 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 1 мг/сут в/м. На следующий день состояние больной резко изменилось. Осмотрена дежурным врачом в связи

с психомоторным возбуждением. Была тревожной, беспокойной агрессивной. Кидалась на медперсонал и пациентов, стаскивала с них одеяло. Для купирования психомоторного возбуждения однократно назначен хлорпромазин 25 мг в/м. В схему терапии внесены изменения. Назначена вальпроевая кислота 1 000 мг/сут, кветиапин пролонг 600 мг /сут, перiciaзин 3 мг/сут, amitриптилин увеличен до 60 мг/сут в/м. При этом психическое состояние больной оставалось неустойчивым. Периоды относительно упорядоченного поведения сменялись эпизодами психомоторного возбуждения с нелепым поведением. Демонстративно садилась на пол, била себя по лицу, была растерянной. Резкое ухудшение состояния произошло на 13 день госпитализации. Стала крайне возбужденной, агрессивной. Перестала отвечать на вопросы. Ударила в грудь ногой санитарку. Била кулаком других больных, затаскивала их в палату, пыталась души. Разорвала и разбросала по палате вещи, выбросила продукты из холодильника, пыталась оторвать душ, разбить унитаз, билась головой об стену. Перевернула постель и разбросала белье. Были применены меры физического стеснения. С целью купирования психомоторного возбуждения назначен хлорпромазин 50 мг в/м, галоперидол 5 мг в/м. На 15 день госпитализации стали отмечаться явления кататонического субступора с двигательной заторможенностью и повышением мышечного тонуса, прерывающиеся возбуждением, признаки активного и пассивного негативизма, эхолалия и эхопраксия. На 17 сутки с момента госпитализации зафиксировано повышение температуры тела до субфебрильных цифр, тахикардия до 90 ударов в минуту, ускорение СОЭ до 18 мм в час. Активность КФК в плазме крови была не повышенной и составляла 246 ед/л. УЗИ органов малого таза опухоли яичников не обнаружило. На 42 день госпитализации был получен положительный результат анализа крови на антитела Ig G к NR1 субъединице NMDAR. После чего больная переведена в неврологическое отделение многопрофильной клинической больницы. Был проведен курс иммунотерапии (иммуноглобулин, стероиды), в ходе которого удалось добиться положительной терапевтической динамики с редукцией психопатологической симптоматики и последующей выписки больной из стационара.

Обсуждение

Как видно из представленных клинических случаев летальный исход наступил у двух из четырех больных (50% наблюдений). При этом основной причиной смерти явились нарастающие явления отека мозга, гипертермия и острая сердечная недостаточность. Во всех этих случаях диагноз анти-NMDAR энцефалита был поставлен на поздней стадии болезни, когда начало иммунотерапии с назначением гормональных средств и проведение интенсивной терапии не смогло предотвратить летального

исхода. Тератома яичников была обнаружена у двух пациенток. В анамнезе у трех пациенток ранее не отмечалось каких-либо психических нарушений, и госпитализация в психиатрический стационар была первой по счету. В одном наблюдении в анамнезе имел место перенесенный психотический эпизод с полиморфной психопатологической симптоматикой, потребовавший госпитализацию в психиатрический стационар. Во всех четырех случаях динамика психопатологической симптоматики имела однотипный характер. Заболевание манифестировало в виде острого полиморфного психотического расстройства. Отмечались явления острого несистематизированного чувственного бреда, психомоторное возбуждение с импульсивностью, агрессией и нелепым поведением. У трех пациенток имели место слуховые галлюцинации (табл. 1, 2). Всем больным при поступлении назначалась антипсихотическая терапия, на фоне которой симптоматика острого полиморфного психотического расстройства в течение первых 3–13 дней трансформировалась в синдром фебрильной кататонии (рисунок). Повышался мышечный тонус, нарастала заторможенность, переходящая в субступор или ступор с явлениями мутизма, активного и пассивного негативизма. В отдельных случаях фиксировались явления восковой гибкости с симптомом воздушной подушки, эхолалия и эхопраксия (табл. 3). Одновременно с нарастанием кататонических расстройств возникали вегетативные нарушения с тахикардией, нестабильностью артериального давления и гипертермией. В двух наблюдениях активность КФК в плазме крови была резко повышена. Кроме этого отмечались типичные для фебрильной кататонии изменения в общем клиническом анализе крови в виде умеренного лейкоцитоза без палочкоядерного сдвига и ускорение СОЭ. Таким образом, динамика психопатологических расстройств и характер изменения лабораторных показателей полностью соответствовали диагностическим критериям злокачественного нейрорептического синдрома (ЗНС) [6, 8, 10, 15]. Не случайно

Таблица 1

Позитивная симптоматика (по шкале PANSS) на момент госпитализации пациенток

Симптомы	Наблюдение			
	1	2	3	4
Бред	+	+	+	-
Расстройство мышления	+	+	+	+
Галлюцинации	+	+	+	-
Возбуждение	+	-	+	+
Идеи величия	-	-	-	-
Идеи преследования	-	-	-	-
Враждебность	+	+	-	+

Примечание: «+» – выраженность симптомов не менее 5 баллов;

«-» – отсутствие симптомов

первоначальным диагнозом у всех пациенток был выставлен ЗНС или фебрильная шизофрения (ФШ). В мировой литературе также имеются описания случаев, когда диагноз ЗНС пересматривался после обнаружения в крови и ликворе аутоантител к NR1 субъединице NMDAR [33]. Могут ли антипсихотики спровоцировать развитие аутоиммунного процесса или усугубить его течение ответить не представляется возможным. Известно, что антипсихотики, соединяясь с белками крови, приобретают свойства гаптен, к которым могут образовываться антитела у больных шизофренией [3, 4]. Имеются и другие исследования, в которых указывается на способность антипсихотиков индуцировать выработку антител [43, 44]. В то же время отмечено, что частота выявления антител к NMDAR снижается по мере увеличения длительности течения шизофрении и чаще наблюдается у больных с первым эпизодом шизофрении [27].

Говоря о проблеме ФШ и ЗНС нельзя не упомянуть исследования отечественной школы психиатров. Установлено, что ФШ чаще развиваются у молодых женщин в первом приступе в рамках шизоаффективного психоза или рекуррентной шизофрении. Выделяют четыре варианта ФШ: протекающие с типично кататоническим возбуждением, с кататоническим ступором, с аментивным возбуждением и с гиперкинетическим возбуждением [9]. Данная последовательность течения соответствует нарастанию тяжести заболевания и потому может рассматриваться как отражающая этапы его развития. Иссле-

дования иммунного статуса у больных ФШ и ЗНС выявили нарушения гуморального иммунитета с появлением в крови противомозговых антител и сенсибилизацию к нейролептикам [1, 10], а данные биохимического и иммунологического исследования ликвора показали повреждение билипидного слоя мембраны гематоэнцефалического барьера [1, 4, 10]. В 68% случаев было зафиксировано повышение в сыворотке крови и ликворе титров антител к вирусу простого герпеса или вирусу кори, что позволило рассматривать этиопатогенез ФШ и ЗНС как индуцированный вирусной инфекцией аутоиммунный диэнцефалит-диэнцефалез [11]. Эту гипотезу подтверждают данные патологоанатомического исследования, проведенные у умерших больных [10],



Таблица 2

Общая психопатологическая симптоматика (PANSS) на момент госпитализации пациентов

№	Симптомы	Наблюдение			
		1	2	3	4
1	Соматическая озабоченность	-	-	-	-
2	Тревога	+	+	-	+
3	Чувство вины	-	-	-	-
4	Напряженность	-	-	-	-
5	Манерность и позирование	-	-	-	-
6	Депрессия	-	-	-	+
7	Моторная заторможенность	-	-	-	-
8	Негативизм	+	+	-	+
9	Необычное содержание мыслей	+	+	+	-
10	Дезориентация	-	+	-	-
11	Нарушение внимания	+	+	+	+
12	Снижение критики к болезни	+	+	+	+
13	Нарушение воли	+	+	+	+
14	Импульсивность	+	+	+	+
15	Загруженность	+	+	+	-
16	Социальная устраненность	-	-	-	-

Примечание: «+» – выраженность симптомов не менее 5 баллов;
«-» – отсутствие симптомов

Динамика психопатологических расстройств и этапы развития заболевания

Кататонические симптомы по шкале BFCPS, фиксируемые в фебрильном периоде заболевания

№	Симптомы	Наблюдение			
		1	2	3	4
1	Возбуждение	-	-	-	+
2	Заторможенность/ ступор	+	+	+	+
3	Мутизм	+	+	+	-
4	Каталепсия	+	-	-	-
5	Эхолалия и эхопраксия	-	-	-	+
6	Стереотипии	+	-	-	-
7	Мышечная ригидность	+	+	-	+
8	Негативизм	+	+	+	+
9	Восковая гибкость	+	-	-	-
10	Импульсивность	-	-	+	+
11	Вегетативная дисфункция	+	+	+	+

Примечание: «+» – выраженность симптомов не менее 5 баллов;
«-» – отсутствие симптомов

Таблица 3

а также высокая эффективность плазмафереза как способа иммунотерапии [5,10]. Учитывая характер психопатологической симптоматики и лабораторных сдвигов нельзя исключить, что значительная часть описанных больных могла быть с невыявленным анти-NMDAR энцефалитом.

Заключение

Анти-NMDAR энцефалит является тяжелым аутоиммунным заболеванием с высоким риском летального исхода. Его симптоматика может манифестировать в виде острого полиморфного психотического расстройства, а затем трансформироваться в синдром фебрильной кататонии на фоне антипсихотической терапии. Исход болезни

зависит от своевременной диагностики и адекватной терапии. В связи с этим больным, психическое состояние которых характеризуется кататонической симптоматикой с гипертермией (синдромом фебрильной кататонии), с целью дифференциальной диагностики целесообразно проводить исследование сыворотки крови на наличие аутоантител Ig G к NR1 субъединице NMDAR. Результаты анализа позволят на ранней стадии болезни вносить коррективы в тактику и стратегию проводимой терапии. Особую настороженность должны представлять молодые женщины с первым психотическим эпизодом, у которых необходимо проводить УЗИ органов брюшной полости для исключения тератомы яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Цыганков Б.Д., Самохин А.В., Райский В.А., Коган Р.Д., Бульман И.А., Малин Д.И. Некоторые клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении // Журн. невропатол. и психиатрии. 1988. Вып.4. С.100-105.
2. Васнина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам // Журнал невропатологии и психиатрии. 2017. №2. С.110-116.
3. Говорин Н.В., Ложкина А.Н. Антитела к нейрорептикам и их роль в механизмах формирования терапевтической резистентности при психофармакотерапии больных параноидной шизофренией // Журн. невропатол. и психиатрии. 1991. Т.91, Вып.7. С. 117-121.
4. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. М.: ГНЦССП им. В.П. Сербского. 1997. 362с.
5. Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. 1997. 144 с.
6. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств – М.; Вузовская книга. 2000.207с.
7. Малин Д.И., Гладышев В.Н. Злокачественный нейрорептический синдром или аутоиммунный анти-NMDA рецепторный энцефалит?(разбор клинического случая с летальным исходом) // Социальная и клиническая психиатрия. 2017, №1. С.62-68.
8. Малин Д.И., Костицын Н.В. Клиника и терапия эндогенных психозов, осложненных злокачественным нейрорептическим синдромом. 1996.166 с.
9. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. 1982. 128 с.
10. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. М.; 1997. 232 с.
11. Цыганков Б.Д., Авруцкий Г.Я., Деканенко Е.В., Самохин А.В., Малин Д.И., Бульман И.А., Браво О.С. Роль вирусной инфекции в этиологии фебрильных приступов шизофрении // Восьмой Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. М., 1988.Т2. С.399-400.
12. Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA рецепторного энцефалита с картиной фебрильной кататонии // Бюллетень сибирской медицины. 2019. №4. С.266-273.
13. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L. et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data // Lancet Psychiatry. 2019. Vol.6. P. 235-246.
14. Agrawal S., Vincent A., Jacobson L. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month-old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation. // Arch. Dis. Child. 2009. Vol.95. P.312.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, USA, DC: American Psychiatric Association. 2012. 947 p.
16. Armangue T., Leypoldt F., Málaga I. et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity // Ann. Neurol. 2014. Vol. 75. P.317–323.
17. Braakman H.M., Moers-Hornikx V.M., Arts B.M. et al. Pearls and oysters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis // Neurology. 2010. Vol.75. P.44–46.
18. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination // Acta Psychiatr. Scand. 2014. Vol.93, № 3. P.129-136.
19. Dalmau J., Tüzün E., Wu H. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann. Neurol. 2007. Vol. 61. P. 25–36.
20. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // The Lancet Neurology. 2008. Vol. 7, № 12. P. 1091–1098.
21. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez M.R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // The Lancet Neurology. 2011. Vol. 10, № 1. P. 63–74.
22. Dalmau J., Gross F. Antibody-mediated encephalitis // New England J. Med. 2018. Vol. 378. P.840-851.
23. Dalmau J., Wandinger K-P. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis // Ann. Neurol. 2012. Vol.66. P.902–910.
24. DeSena A.D., Greenberg B.M. and Graves D. Three phenotypes of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis // Pediatr Neurol. 2014. Vol. 51. P. 542-549.
25. Espinola-Nadurille M., Flores-Rivera J., Rivas-Alonso V. et al. Catatonia in Patients With Anti-NMDA receptor Encephalitis // Psychiatr. Clin. Neurosci. 2019. V.73. P.574-580
26. Gable M., Sheriff H., Dalmau D. et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project // Clin. Infect. Dis. 2012. Vol. 54. P. 899-904.
27. Govorin, N.V., Vasil'eva, A.I. Effect of haloperidol and risperidone on neuromarkers and indices of endothelial dysfunction in patients with acute schizophrenia // Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova 2011. Vol.111, № 3. P. 54–57.
28. Graus F., Titulaer M., Balu R. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // Lancet Neurol. 2016. Vol.15. P. 391-404.
29. Huang Q., Xie Y., Hu Z., Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis // Brain Research. 2020. Vol.1727 (15). № 1. P.1-43.
30. Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J. et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. P. 5866–5875.
31. Irani S.R., Bera K., Waters P. et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes // Brain. 2010. Vol.133. P.1655–1667.
32. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry // Curr. Psychiatry Rev. 2011. Vol. 7. P. 189–193.
33. Kiani R., Lawden M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // B.J.Psych. Bull. 2015. Vol.39. P. 32-35.
34. Kruse J.L., Jeffrey J.K., Davis M.C. et al. Anti-N-methyl-D- aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management // Ann. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 26. P.111–119.
35. Kuppawamy P.S., Takala C.R., Sola C.L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions // Gen. Hosp. Psychiatry. 2014. P. 1-4.
36. Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing // Nature Reviews Neurology. 2012. Vol. 8, № 7. P. 380–390.

37. Lee A., Glick D., Dinwiddie S. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis // J. ECT. 2006. Vol.22. P. 267–270.
38. Lee E.M., Kang J.K., Oh J.S. et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography Findings with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis that Showed Variable Degrees of Catatonia: Three Cases Report // J. Epilepsy Res. 2014. Vol. 4, № 2. P.69-73.
39. Matsumoto T., Matsumoto K., Kobayashi T., Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis // Psychiatry Clin. Neurosci. 2012. Vol.66, №3. P. 242–243.
40. Mirza M.R., Pogorilec J., Paral K. et al. Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature // J. Clin. Apheresis. 2011. Vol. 26. P. 362–365.
41. Moscato E.H., Peng X., Jain A. et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Ann. Neurol. 2014. Vol.7. P. 108-119.
42. Prüss H., Finke C., Hölte M. et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis // Ann. Neurol. 2012a. Vol. 7. P.902–91.
43. Schwartz M., Kormilichev M., Kushnir M. et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in serum of patients treated with risperidone // Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70, № 5. P. 769–771.
44. Shen H., Li R., Xiao H. et al. Higher serum clozapine level is associated with increased antiphospholipid antibodies in schizophrenia patients // J. Psychiatr. Res. 2009. Vol.43, №6. P. 615–619.
45. Shi Y., Chen X., Zhang H. et al. Anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor (NMDAR) encephalitis during pregnancy: clinical analysis of reported cases // Taiwanese J. Obstetrics Gynecol. 2017. Vol. 56. P. 315-319.
46. Steiner J., Walter M., Glanz W. et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis // JAMA Psychiatry. 2013. Vol.70. P. 271–278.
47. Tanguturi Y., Cundiff F., Fuchs C. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis and electroconvulsive therapy: literature review and future directions // Child Adol Psychiat. Clinics North America. 2019. Vol. 28. P. 79-89.
48. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. “Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12, № 2. P. 157–165.
49. Tsutsui K., Kanbayashi T., Tanaka K. et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features // BMC Psychiatry. 2012. Vol.12. P.37.
50. Viacoz A., Desestret V., Ducray F. et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis // Neurology. 2014. Vol. 82. P. 556–563.
51. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma // Ann. Neurol. 2005. Vol. 58. P.594–60.
52. Wang R., Chen B., Qi D. Anti-N-metil-D-aspartate receptor encephalitis with multifocal subcortical white matter lesions on magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature // BMC Neurology. 2015. Vol. 15. P. 107-111.
53. Warren N., Siskind D. and O’Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis // Acta Psychiatr. Scand. 2018. Vol. 138. P. 401-408.
54. Warren N., Grote V., O’Gorman C., Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a systematic review of cases // Brain Stimulation. 2019. Vol. 12. P. 329-334.

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ NMDA-РЕЦЕПТОРОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Д.И. Малин, В.Н. Гладышев, Р.С. Равилов

В работе дано описание структуры и динамики психопатологических расстройств у четырех женщин с подтвержденным диагнозом аутоиммунного анти-NMDA рецепторного энцефалита. Во всех случаях заболевание манифестировало в виде острого полиморфного психотического расстройства, а затем трансформировалось в синдром фебрильной

кататонии на фоне антипсихотической терапии. Полученные данные были соотнесены с результатами исследований, касающихся проблемы анти-NMDA рецепторного энцефалита и фебрильной кататонии.

Ключевые слова: шизофрения, фебрильная кататония, злокачественный нейролептический синдром, аутоиммунный энцефалит

CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN AUTOIMMUNE NMDA-RECEPTOR ENCEPHALITIS

D.I. Malin, V.N. Gladyshev, R.S. Ravilov

The paper describes the structure and dynamics of psychopathological disorders in four women with a confirmed diagnosis of autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. In all cases, the disease manifests itself in the form of an acute polymorphic psychotic disorder, and then transforms into febrile catatonia syndrome with antipsychotic therapy. The data obtained

were correlated with the results of studies regarding the problems of anti-NMDA receptor encephalitis and febrile catatonia.

Key words: schizophrenia, febrile catatonia, neuroleptic malignant syndrome, autoimmune encephalitis

Малин Дмитрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФГБУ НМИЦ ПН им.В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: doctormalin@gmail.com

Гладышев Виталий Николаевич – заместитель главного врача Психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина ДЗ г.Москвы

Равилов Ринат Сергеевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации Психиатрической клинической больницы №1 им.Н.А.Алексеева ДЗ г.Москвы

ПЕРВЫЙ ПСИХОТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД: ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Н.Г. Шашкова¹, А.К. Гажа^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России;

²Кафедра психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»;

³ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница»

Интерес психиатров к начальному периоду психического заболевания, проблеме первого психотического эпизода, не ослабевающий на протяжении последних двух столетий во всем мире еще более усилился в последние годы благодаря бурному развитию биологического направления в психиатрии, успехам в исследованиях нейробиологических процессов, лежащих в основе болезни или сопровождающих ее проявлений. К ним относятся прежде всего нейровизуализационные и нейропсихологические методы исследования, попытки установления связи изучаемых патологических процессов с клиническими проявлениями болезни. Важность начального этапа шизофрении, ее первого психотического приступа как объекта научных исследований объясняется тем, что он не только во многом определяет дальнейшее течение заболевания, но и позволяет изучать его нейробиологическую природу, поскольку пациенты еще не подвергались лечению психотропными средствами и свободны от изменений, связанных с длительным течением болезни и медикаментозной терапией. Это представляет особый интерес для нейропсихиатрии и нейропсихологии, получивших в последние годы новые инструментальные возможности благодаря появлению и совершенствованию методов нейровизуализации: позитронно-эмиссионной томографии, однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии, позволяющих объективизировать морфологические изменения в структурах мозга на разных этапах и при различных формах течения заболевания [24, 26, 33, 59, 61, 65, 67]. Неинвазивные методы визуализации мозга постоянно развиваются [49]. Их использование дает возможность получать дополнительные данные, которые позволяют либо сами по себе, либо в сочетании с другими, повысить точность прогно-

стических моделей. Нейробиологические нарушения, выявленные на начальных этапах болезни, с большей вероятностью отражают патофизиологические аномалии. По мнению ряда авторов, исследование их динамики в процессе течения заболевания и его лечения дает большие перспективы для формирования современной концепции нейробиологического развития шизофрении, представляющей новую парадигму в понимании природы этого заболевания. Она позволяет объединить данные о генетической предрасположенности, роли пре- и перинатальных вредностей и социальных факторов в проявлениях болезни, на новой основе объяснить концепцию диатез-стресс-уязвимости [8, 19, 56, 70]. Тесно связан с концепцией нейробиологического развития и использованием инструментальных методов нейровизуализации и такой важный исследовательский аспект проблемы, как формирование нейрокогнитивных нарушений при шизофрении (нейрокогнитивного дефицита), которым в последние годы уделяется особое внимание как третьему ряду симптомов, наряду с негативной и позитивной симптоматикой. Выраженность данных изменений оказывает значительное влияние на функциональный и социальный исход заболевания.

Когнитивный дефицит, включая ухудшение рабочей памяти, скорость обработки, вербальное и визуальное обучение, рассуждения и социальное познание, часто встречается в клинике первого психотического эпизода (ППЭ) на всех этапах болезни. По данным ряда авторов, когнитивный дефицит нередко присутствует уже во время ее продромальных фаз, наиболее прогрессирует в первые 5 лет болезни, в значительной степени определяя нарушения социального функционирования и не коррелирует с длительностью нелеченного психоза (ДНП) [20]. Хотя широко распространено мнение, что коле-

бания симптомов обычно не влияют на когнитивную деятельность [65], имеются данные о связи между уровнем негативных симптомов и когнитивным дефицитом, причем когнитивные функции улучшаются, когда негативные симптомы ослабевают [21]. Когнитивное функционирование на начальном этапе психоза может предсказать течение болезни и сохранность основных социальных функций, таких как уход за собой, трудоспособность и социальное функционирование [62]. Ремиссия и рецидивы ППЭ в течение первых 2 лет болезни могут быть предсказаны с помощью тестов на словесную беглость, память и социальное познание, а стойкие негативные симптомы и функциональные результаты – с помощью вербальной памяти [66]. Социальное познание определенно предсказывает перспективы повседневного функционирования больного в сообществе в виде навыков самостоятельной жизни, социального и трудового функционирования [29]. В одном исследовании пациенты с ППЭ с сохраненным коэффициентом интеллекта (IQ) в начале психоза имели лучшие результаты через 3 года по сравнению с другими при оценке дезорганизации и негативных симптомов, соблюдения режима терапии и профессиональных успехов [46]. Таким образом, серьезные когнитивные нарушения ко времени первого психотического эпизода могут предсказать большую тяжесть заболевания. Дефицит когнитивных функций определенно влияет на приверженность терапии, понимание, критику к болезни, социальные навыки и общую способность к самообслуживанию, что приводит к ухудшению симптоматического и функционального исходов. С другой стороны, хорошая преморбидная адаптация, наличие мотивации и критичности могут смягчить влияние когнитивных нарушений на эти функциональные результаты [62]. В ряде исследований показана положительная роль атипичных антипсихотиков и специализированных социальных программ, способствующих улучшению когнитивного функционирования, для профилактики или уменьшения выраженности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией, перенесших первые психотические эпизоды [3, 33, 40, 42, 50, 57]. Поэтому нейрокогнитивная диагностика и тренинг социальных и когнитивных навыков (тренировка памяти, внимания, развитие точности социального восприятия, возможностей вербальной коммуникации, отработка социальных навыков и навыков решения проблем) представляют важную составляющую комплексных психосоциальных мероприятий [6, 8].

Рабочая группа по ремиссии при шизофрении определила ее как поддержание уровня симптомов легкой или меньшей степени в отношении продуктивных, негативных и дезорганизирующих симптомов в течение 6-месячного периода [30]. Понятию «восстановление» соответствует широкая концепция, учитывающая как клиническую симптоматику, так и психосоциальное функционирование; при этом

субъективное восстановление является важным его компонентом. Последовательные натуралистические исследования выявили весьма различные результаты при психозе первого эпизода [57, 58]. Хотя эпизодическое течение является наиболее распространенным [41], и основная часть пациентов с ППЭ первоначально достигает ремиссии [43], у меньшей части наступает раннее устойчивое выздоровление [44], или с самого начала заболевания отмечается резистентность к антипсихотическому лечению [27]. Задача клинициста при лечении пациентов с ППЭ заключается в том, чтобы своевременно предсказать эти различные траектории заболевания и сделать лучший выбор лечения для каждого из отдельных пациентов.

В недавнем мета-анализе лонгитудинальных исследований ППЭ доля пациентов, достигших ремиссии после наблюдения в среднем через 5,5 лет, составила 58%; другие исследования выявили более высокие показатели ремиссии [42]. Доля больных, достигших выздоровления после периода наблюдения в среднем 7,2 года, составила 38%. После 2 лет наблюдения доля достижения выздоровления была стабильной. Кроме того, частота выздоровления была ниже в исследованиях, предполагающих большую продолжительность хорошего функционирования и отсутствия симптомов. Неожиданно плохими предикторами ремиссии и выздоровления в мета-анализе оказались клинические особенности, связанные с первым психотическим эпизодом, такие как тяжесть психотических симптомов на исходном уровне, продолжительность нелеченного психоза (ПНП), приверженность лечению, состояние занятости или семейное положение [43]. В другом мета-анализе, целью которого было выявление риска рецидива после первого психотического эпизода, значительными факторами риска были: несоблюдение режима приема лекарств, злоупотребление психоактивными веществами, критика со стороны родственников и плохая адаптация в преморбиде [16]. В исследовании «Этиология и этническая принадлежность при шизофрении и других психозах» (AESOP) с десятилетним катамнезом имели худшие результаты по сравнению с другими пациенты с первоначальным диагнозом неаффективного психоза, пациенты, живущие в неблагополучной зоне, и пациенты мужского пола [54]. Худшие результаты имели также некоторые этнические меньшинства, что отчасти объяснялось социальным неблагополучием [55]. В другом большом продольном исследовании ППЭ с 10-летним наблюдением длительное течение психоза ассоциировалось с более длительным ухудшением преморбидного социального функционирования, длительностью нелеченного психоза (ДНП) ≥ 26 недель, наличием расстройств основного шизофренического спектра и отсутствием ремиссии в течение первых 3 месяцев [31]. Неблагоприятные краткосрочные результаты (катамнез в течение

1 года) ассоциировались с социальными факторами в виде безработицы, низкого уровня образования, социального функционирования, неудовлетворенных психосоциальных потребностей, наличием предыдущих депрессивных эпизодов, суицидальными тенденциями и мужским полом [41].

Точка зрения, согласно которой максимально раннее начало лечения влияет на нейробиологические механизмы патогенеза и положительно сказывается на социальном функционировании больных, в настоящее время разделяется большинством исследователей. Из этого следует, что раннее выявление и активное терапевтическое вмешательство позволяют форсировать все три уровня профилактики при шизофрении [8]: первичную (предупреждение новых случаев заболевания, то есть снижение заболеваемости), вторичную (отдаление начала заболевания или снижение его распространенности за счет уменьшения числа повторных обострений) и третичную (снижение болезненности за счет укорочения периодов присутствия активной симптоматики и /или замедления прогрессирования заболевания). Исследования подтверждают существующее мнение о том, что длительно нелеченное психотическое состояние не только ухудшает краткосрочный и долгосрочный прогнозы первого психотического эпизода, но и обладает нейротоксическим эффектом; поэтому раннее начало лечения улучшает результаты, защищая мозг от разрушительного воздействия психоза [18, 36, 51, 74]. Это позволяет говорить не только о возможности, но и желательности раннего терапевтического вмешательства, в некоторых случаях – уже на манифестных, препсихотических этапах заболевания [52]. Установлено, что уже на додиагностическом этапе может быть определена группа риска из пациентов, у которых наблюдаются генетические предпосылки и нейрофункциональные изменения, определяются некоторые биомаркеры шизофрении [28, 63, 71], что позволяет прогнозировать возникновение психотического манифеста и в некоторых случаях определять вероятность неблагоприятного прогноза и терапевтической резистентности, в связи с чем начинать «профилактику по показаниям» до развития картины психоза. Целесообразность раннего вмешательства обосновывается ускорением наступления ремиссии или выздоровления, уменьшением социальных потерь, улучшением долгосрочного прогноза в смысле профилактики повторных обострений и хронификации заболевания, что удешевляет специализированную помощь в долгосрочной перспективе.

Время с момента появления первых симптомов психоза до момента начала лечения – продолжительность нелеченного психоза (ПНП), является одним из немногих потенциально изменяемых предикторов исходов шизофрении. Пациенты с первым психотическим эпизодом обычно имеют хорошие показатели ответа на лечение антипсихотиками. Вероятность успеха терапии коррелирует с

промежутком времени между появлением психотических симптомов и лечением. Чем меньше времени проходит до начала лечения, тем выше эта вероятность [34]. Во многих исследованиях отмечена связь длительного периода нелеченного психоза с более слабым ответом на лечение и рядом неблагоприятных клинических результатов [60]. Продолжительный ПНП многими исследователями традиционно рассматривался как предиктор плохого краткосрочного результата, что было показано в большом количестве работ. Длительный ПНП статистически достоверно коррелирует с плохим общим симптоматическим исходом, большей тяжестью продуктивных и негативных симптомов, меньшей вероятностью ремиссии, плохим социальным функционированием и глобальным исходом [54].

Кроме длительного ПНП, с худшим исходом психоза ассоциируются и некоторые другие признаки, такие как плохая преморбидная адаптация, большая выраженность негативных симптомов, употребление психоактивных веществ, попытки самоубийства и суицидальные мысли в анамнезе, а также неаффективный характер психоза. Из социальных и демографических факторов здесь могут иметь значение мужской пол, социальное неблагополучие, одиночество, неблагополучная семейная среда и этническая принадлежность. Несоблюдение режима лечения является существенным фактором риска рецидива, но у незначительного меньшинства пациентов с острым началом ППЭ, аффективной структурой психоза и ранней ремиссией прекращение приема антипсихотических препаратов может быть полезно.

По мнению большинства авторов, первые 5 лет с момента начальных психотических проявлений являются особенно значимым, «критическим» периодом, на протяжении которого может происходить наибольшее биологическое, социальное и психологическое ухудшение. Поскольку начальный период заболевания формирует и предопределяет его долгосрочный прогноз, он предоставляет наибольшие возможности для терапевтического вмешательства. Исследования показывают высокую вероятность повторных обострений в первые два года после первой госпитализации – в 40-60% случаев [43], причем установлено, что с каждым последующим обострением увеличивается вероятность терапевтической резистентности и социального снижения. В дальнейшем риск повторных обострений снижается, в большинстве случаев прослеживается тенденция к редукции и стабилизации позитивной и негативной симптоматики. В связи с тем, что терапевтическая резистентность при первом манифесте психоза встречается значительно реже, чем при повторных обострениях, принцип «минимального дозирования» представляется особенно важным для профилактики самовольного прекращения больными медикаментозной терапии. Недавние исследования сообщают о противоречивых результатах,

касающихся последствий прекращения антипсихотического лечения после достижения ремиссии при первом психотическом эпизоде. Мета-анализ стратегий прекращения лечения и стратегий поддерживающего лечения в клинике ППЭ ясно показал, что риск рецидива выше в группе прекративших лечение [68]. В другом недавнем исследовании прекращение приема антипсихотических препаратов было сильным предиктором как повторной госпитализации, так и преждевременной смертности даже после нескольких лет непрерывного амбулаторного антипсихотического лечения [69]. В то время имеются данные, что раннее снижение дозы или прекращение антипсихотического лечения после 6-месячной ремиссии были связаны с лучшим долгосрочным результатом [73]. В противоположность этому, Hui C.L.M и соавт. [39] в недавнем рандомизированном клиническом исследовании показали, что прекращение поддерживающего антипсихотического лечения после 1 года было связано с худшим 10-летним клиническим исходом. Однако в исследовании AESOP 12,5% пациентов с ППЭ имели раннее устойчивое выздоровление без рецидивов в течение 10-летнего периода наблюдения, а средняя продолжительность их антипсихотического лечения составила всего 53 дня. Предикторами ранней устойчивой ремиссии были женский пол, сохранение занятости и всех социальных связей, наличие короткого ПНП, мания или диагноз кратковременного психотического расстройства [44]. К сожалению, все эти предикторы недостаточны для того, чтобы оценить, кому может быть полезна отмена антипсихотических препаратов после первого психотического эпизода. Очевидно, что различия в полученных результатах во многом связаны с тем, что исследовались разные по клиническим проявлениям формы первого психотического эпизода.

Выявлено, что около четверти всех пациентов с ППЭ являются резистентными к лечению, то есть показывают незначительную положительную динамику психотических симптомов или отсутствие ее после двух последовательных курсов лечения различными антипсихотическими препаратами в адекватной дозе и продолжительности. Большинство из них являются резистентными к лечению с самого начала заболевания. В двух крупных исследованиях ППЭ предикторами устойчивости к лечению были определены более молодой возраст в начале заболевания, диагноз шизофрении, выраженность негативных симптомов и большая продолжительность периода нелеченного психоза (ПНП) [27, 43]. Поддерживающая терапия способствует предотвращению рецидивов психоза, купированию остаточной продуктивной симптоматики. Ее эффективность в значительной мере определяется достижением комплаенса между пациентом и врачом в отношении соблюдения терапевтических рекомендаций. Важными условиями для этого являются

хорошая переносимость препаратов, минимизация побочных эффектов, подбор доз, не нарушающих социальное функционирование больных. Этим критериям соответствуют атипичные антипсихотики нового поколения, которые обладают также свойством препятствовать формированию негативных расстройств и нейрокогнитивного дефицита. В настоящее время имеется значительное количество доказательных исследований, обосновывающих применение атипичных нейролептиков в качестве препаратов первой линии при купировании психотических расстройств в рамках первого эпизода; при этом указывается на меньшую выраженность и более благоприятный спектр побочных действий, возможность использования малых доз препаратов для достижения терапевтического эффекта [47]. Антипсихотики различаются по своей склонности вызывать эти побочные эффекты; кроме того, существует значительная индивидуальная вариабельность чувствительности к ним. Поэтому перспективным направлением разработок в области психофармакологии в настоящее время является создание антипсихотиков с максимально избирательным действием на определенные структуры мозга, что дает возможность снизить количество побочных эффектов [75]. Кроме того, все большее значение приобретает индивидуализированный подход при назначении терапии с учетом соматических факторов риска и генетической предрасположенности, что позволяет прогнозировать возникновение психоэндокринных нарушений, в том числе – ожирения, диабета 2 типа, а также проблем со стороны сердечно-сосудистой системы. Индивидуализированные правила лечения повышают частоту успеха лечения шизофрении в первом психотическом эпизоде, который определяется как отсутствие смены лекарства и отсутствие госпитализации в течение 12 месяцев [72]. Новые исследования позволяют также прогнозировать возможность терапевтической резистентности в первом психотическом эпизоде, что дает возможность адекватного выбора антипсихотика, основным из которых при лечении терапевтически резистентных психозов является клозапин [30].

Многочисленные данные, накопленные за последние два десятилетия, подтверждает ценность раннего вмешательства после первого эпизода психоза. Клинические исследования, проводимые во всем мире, подтверждают необходимость различных вмешательств для ослабления психотических симптомов и содействия функциональному выздоровлению при ППЭ, включая низкие дозы атипичных антипсихотических препаратов, когнитивную и поведенческую психотерапию, семейное обучение и поддержку, а также образовательную и профессиональную реабилитацию. Это позволяет осуществлять принцип мультидисциплинарного подхода в оказании психиатрической лечебной и реабилитационной помощи больным с первым психотическим эпизодом с использованием поли-

профессионального, «бригадного» или «командного» ведения каждого клинического случая одновременно группой профессионалов, в которую, кроме врачей-психиатров, входят и специалисты других специальностей (психолог, специалист по психосоциальным вмешательствам, социальный работник, медсестра, сотрудник службы занятости и др.). Бригадные (командные) формы работы в сообществе являются необходимым компонентом современной психиатрической помощи, все больше доминируют в большинстве экономически развитых стран и оцениваются как наиболее прогрессивное средство предоставления эффективного лечения, как и признание возрастающей роли структурированных форм психосоциального лечения и реабилитации. Под психосоциальной реабилитацией понимается восстановление или формирование недостаточных или утраченных в условиях нарушенных в результате болезни когнитивных, мотивационных, эмоциональных ресурсов личности, навыков знаний, умения взаимодействовать, решать проблемы, использовать стратегии совладания у психически больных с изъянами социальной адаптации, обеспечивающей их интеграцию в общество [8]. Реабилитационные мероприятия осуществляются все чаще в виде непосредственного психосоциального воздействия с помощью как групповых, так и индивидуальных форм работы, основанных на различных программах (модулях). К ним относятся: тренинги (социальных навыков, общения, уверенного поведения, независимого проживания), психообразовательные программы, обучение стратегии совладания с остаточной психотической симптоматикой, семейная терапия с использованием проблемно-решающей, поведенческой, психообразовательной техник [8].

Результаты исследования сравнительной эффективности традиционного и «командного» методов ведения больных с первым психотическим эпизодом продолжают доказывать возможность и преимущество раннего «бригадного» полипрофессионального подхода [23, 58]. По-прежнему актуальным остаются вопросы взаимосвязи между особенностями клинической ремиссии (выздоровления) и степенью личностного восстановления при первых психотических эпизодах шизофрении и шизоаффективного расстройства [43, 70].

Раннее выявление и лечение на этапе развернутого психоза имеют важное значение для минимизации и профилактики тяжелого и хронического течения шизофрении [25]. Последствия поздно начатой медикаментозной терапии опасны увеличением риска социально опасного и суицидального поведения, злоупотребления психоактивными веществами из-за попыток самолечения. Тем не менее, по данным многих как отечественных, так и зарубежных исследователей, достаточно типичным является позднее обращение за помощью и, соответственно, начало

лечения — от нескольких месяцев до 1 года и более. К числу наиболее распространенных причин этого они относят страх последствий констатации факта психического расстройства, недостаточную доступность психиатрической службы, слабую выявляемость психических нарушений врачами общей практики, неверную диагностику при обращении за психиатрической помощью [45]. Две трети больных с первым психотическим эпизодом в США имели задержку начала лечения более шести месяцев, более половины имели симптомы психоза в течение более года, а средняя продолжительность нелеченного психоза составляла почти четыре года [15].

Многими авторами подчеркивается необходимость ранних психосоциальных вмешательств при ведении больных с первым психотическим эпизодом, пока социальные потери больных еще невелики и являются обратимыми, а психосоциальный стресс вследствие факта психического заболевания переживают как больные, так и их ближайшее окружение [5, 8, 11, 12, 48].

Таким образом, больные с первым психотическим эпизодом представляют собой группу психиатрических пациентов, отличающихся определенными особенностями и нуждающихся в силу клинко-прогностических и социально-реабилитационных соображений в комплексной системе лечебно-реабилитационных мероприятий. Это послужило причиной создания особых организационных форм оказания помощи данному контингенту. К числу наиболее известных, развитых по структуре и накопивших длительный и успешный опыт работы, можно отнести Центр профилактики и лечения ранних психозов (ЦПЛРП), созданный в 1992 году на основе ранее существовавшей с 1986 программы в Мельбурне (Австралия) для оказания психиатрической помощи, социальной и психологической поддержки молодых больным на ранних этапах психотических форм шизофрении и расстройств шизофренического спектра. В этой модели доминирующая роль отводится психосоциальной работе, помощи в адаптации недавно заболевшим [38]. В настоящее время ЦПЛРП является признанным мировым авторитетом в методологических вопросах организации полипрофессиональной помощи больным с первым психотическим эпизодом, выпускает учебные пособия для специалистов всего мира с обобщением собственного опыта и практическими рекомендациями. На этой основе созданы и успешно функционируют подобные структуры во многих странах. Особенностью оказания помощи в них считается осуществление ее в максимально щадящих условиях преимущественно амбулаторно или режиме полустационара. Если не удастся избежать госпитализации, то она является по возможности кратковременной, пациенты быстро переводятся в дневные реабилитационные программы или подключаются к отдельным программам еще во время пребывания в стационаре

до выписки. Большинство пациентов включается в реабилитационный процесс, минуя стационар. Выявление пациентов достигается путем тесного взаимодействия сотрудников клиники первого эпизода со всеми службами и учреждениями, контактирующими с соответствующими возрастными группами и сталкивающимися с психосоциальными проблемами молодежи, информационно-просветительской работе с населением. Такая деятельность способствует не только более раннему выявлению и началу лечения, но и увеличению толерантности в обществе по отношению к пациентам, возможности сохранения ими своих социальных позиций, помогает предупредить возникновение стигмы в связи с психическим заболеванием.

Клиника первого психотического эпизода в России

Создание клиники первого психотического эпизода в России связано с именем профессора И.Я. Гуровича и коллективом возглавляемого им отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии, которыми была разработана клиничко-организационная модель помощи контингенту пациентов с эндогенными психозами на этапе начала заболевания с учетом международного опыта и особенностей организации психиатрической помощи в стране. Открытое в 2000 году в Институте клиническое отделение, работающее по программе первого психотического эпизода в режиме дневного стационара, стало клинической базой, на которой проводились научные исследования, на основе которых разрабатывались организационно-методические и клинические вопросы помощи данному контингенту больных [8].

К основным принципам оказания помощи в клинике первого психотического эпизода были отнесены:

1. Возможно более раннее выявление психопатологических нарушений и включение пациентов в программу оказания помощи (сокращение времени «нелеченного психоза»).
2. Невыборочный характер помощи (в клинику направляются все больные с первым психотическим эпизодом из определенного района обслуживания).
3. Оказание помощи в наименее ограничительных и стигматизирующих условиях (полустационарный, амбулаторный режим) на основе принципов партнерства с пациентом.
4. Комплексное осуществление помощи на основе бригадного полипрофессионального (с участием психиатра, психолога, психотерапевта, социального работника) ведения больных.
5. Преимущественное использование атипичных антипсихотиков.
6. Раннее присоединение психосоциального вмешательства.

7. Создание системы длительной комплексной поддерживающей терапии пациентов (последующее многолетнее ведение больных).

Раннее выявление признаков заболевания с возможностью начала превентивной терапии на доманифестном уровне, до возникновения существенных социальных потерь у молодых больных представляется чрезвычайно важным звеном успешности психиатрической помощи. Опыт работы клиники первого эпизода показал преобладание среди ее пациентов лиц с наличием продолжительного периода нелеченного психоза. Отмечалось подострое развитие манифестного психотического приступа с постепенным развертыванием психотической симптоматики, медленным темпом нарастания и углубления расстройств, их монотонностью и «бедной» аффективной окраской, позднее обращение за помощью при длительном существовании продуктивной симптоматики с выраженной социальной дезадаптацией; а также больных с развитием психотического эпизода после многолетнего существования симптоматики непсихотических регистров с нарастающими негативными изменениями, что, соответственно, оказывало неблагоприятное влияние на прогноз и эффективность реабилитационных мероприятий. Поздняя обращаемость была связана как с низкой информированностью населения о проявлениях психических расстройств, так и с боязнью стигматизации фактом психического заболевания как больного, так и его ближайшего окружения, страхом попасть в психиатрическую больницу, стать жертвой «опасного» лечения психотропными препаратами. В связи с этим психообразовательная работа среди разных групп населения, а особенно среди профессиональных групп, наиболее часто сталкивающихся с первыми проявлениями психического заболевания (педагоги, психологи, сотрудники правоохранительных органов, а также врачи-интернисты) представляется необходимой для сокращения «периода нелеченного психоза».

Оказание помощи в наименее ограничивающих условиях является важным принципом организации помощи больным с первым психотическим эпизодом [6, 8]. При создании клиники первого эпизода нельзя ограничиваться только стационарными койками, поскольку стационарное лечение является только начальным этапом с последующим возможно быстрым переводом на лечение в дневной стационар или даже в амбулаторных условиях. Исследования, проведенные в клинике первого эпизода Московского НИИ психиатрии показали [8] избыточный уровень госпитализаций больных шизофренией с первыми психотическими эпизодами, что является типичным для многих психиатрических учреждений. Среди факторов, констелляция которых в наибольшей степени определяла необходимость госпитализации (неупорядоченное поведение, суицидальный риск, агрессия, опасный характер галлюцинаторной

симптоматики, отсутствие помощи родственников в наблюдении за больным), у 24% больных, госпитализированных после первичного обращения в ПНД в связи с психотической симптоматикой не было отмечено ни одного из этих признаков, то есть состояние больных квалифицировалось как подострое, что позволяло говорить о возможности проводить лечение в более щадящих условиях дневного стационара, а в целом лечиться без госпитализации могли более половины всех больных.

Психосоциальная работа в клинике первого психотического эпизода. Осуществление комплексной помощи на основе бригадного полипрофессионального ведения больных, включающего психосоциальную терапию и психосоциальную реабилитацию, рассматривается как важнейший принцип работы клиник первого эпизода. Он применяется уже на начальных этапах терапии и сохраняется на всем ее протяжении. Каждому пациенту устанавливается функциональный диагноз, включающий не только клинко-психопатологическую оценку его состояния, но и психологические и социально-личностные характеристики, его функциональные возможности и степень их утраты. На основе анализа выявленных нарушений бригадой вырабатывается совместная тактика лечения. В процессе терапии в зависимости от динамики состояния на регулярных совещаниях мультипрофессиональной бригады осуществляется ее уточнение и коррекция. Процесс начала психосоциального лечения должен быть начат как можно раньше для достижения благоприятного прогноза сразу после купирования острых проявлений психического расстройства. Важно участие и самого больного в лечебном процессе на принципах партнерства, формирование мотивации к лечению, которая нередко снижена, а то и полностью отсутствует у значительной части больных. Существенным моментом является вовлечение пациента в терапевтическое сообщество, помогающее ему ощутить свою защищенность и поддержку с уважительным отношением к его личности и переживаниям. В зависимости от показаний психосоциальные мероприятия могут быть различными. Выбор формы вмешательства для конкретного больного осуществляется в соответствии с особенностями его социальной дезадаптации. В связи с этим предполагается иметь несколько постоянно работающих и выполняющих различные задачи групп. Ведущие групп при работе с больными должны учитывать конкретные проблемы каждого участника, например, проблему общения, формирование навыков уверенного поведения, проблему комплаенса. Программа работы группы должна включать занятия, связанные с преодолением таких проблем участников.

Еще одним аспектом работы клиники первого психотического эпизода является нейрокогнитивный дефицит, который часто выявляется у больных еще на доманифестном этапе. Поэтому нейрокогнитивная

диагностика и тренинг социальных и когнитивных навыков (тренировка памяти, внимания, развитие точности социального восприятия, возможностей вербальной коммуникации, отработка социальных навыков и навыков решения проблем) представляют важную составляющую комплексных психосоциальных мероприятий [8].

Работа с семьями больных является еще одной значительной составляющей психосоциальной работы. Семья является значимым источником поддержки для больного и участие ее в реабилитационном процессе является ключевым для достижения желаемых результатов. Семейный коммуникативный стиль, компетентность в решении проблем имеют прямое отношение к способности пациентов противостоять стрессу, уменьшают риск обострения заболевания. Работа с семьей направлена также на оптимизацию реакции семьи на факт развития тяжелого психического расстройства у близкого родственника [7, 9]. Семейное вмешательство осуществляется с помощью поведенческой и/или психообразовательной техники. В комплекс семейных интервенций входят психообразовательные программы, тренинг социальных и коммуникативных навыков, решение поведенческих проблем, программы поддержки семей и кризисной помощи. Активное участие пациентов в различных видах групповой работы, в процессе которой формируется терапевтическое сообщество, положительно сказывается на формировании новых социальных сетей. Не менее важно и восстановление прежних и развитие новых связей и контактов с продолжением получения образования, восстановлением на прежнем месте работы.

Психообразование является главным и основным направлением психосоциальной работы в клинике первого психотического эпизода. Его назначение состоит в том, чтобы путем ознакомления больных с проявлениями заболевания, особенностями его течения с обсуждением их собственного опыта, приемами совладания с возникающими проблемами сформировать правильное отношение к болезни, необходимости поддерживающей медикаментозной терапии и соблюдения ее режима даже при недостаточной критике к состоянию и отрицании факта психического заболевания [53]. Психообразование рекомендуется проводить в групповом формате, поскольку это позволяет ощутить понимание и поддержку людей со сходными проблемами. Сотрудниками отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии была разработана и внедрена в практику психообразовательная программа для больных с первым психотическим эпизодом, где учитываются этап развития психического расстройства (фаза развернутого психоза, фаза становления ремиссии, фаза полного или частичного выздоровления), особенности реакции больного на болезнь, основные проблемы, возникающие на каждом этапе

и приемы работы с ними. Фокус программы должен быть направлен на поддержку пациента, формирование позитивных установок, веры в выздоровление через информацию о течении болезни, мотивирование на продолжение поддерживающей терапии.

Создание системы последующего многолетнего ведения больных и обеспечение длительной комплексной поддерживающей терапии являются необходимым заключительным этапом в системе помощи пациентам с первым психотическим эпизодом. Она предусматривает возможность ее осуществления на любом из этапов: в больнице, дневном стационаре, на участке диспансера. При этом обязательным условием является возможность обеспечения как поддерживающей психофармакотерапией, так и психосоциальной реабилитационной терапией, для чего необходима организация системы амбулаторной помощи данному контингенту.

Исследования последних лет [5, 11, 12] показали стойкую тенденцию к снижению числа больных шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра, наблюдающихся в амбулаторной службе психиатрической помощи как за счет сокращения диспансерной группы наблюдения, в том числе – резкого уменьшения числа впервые взятых на него больных, так и снижения выявляемости расстройств, которая в настоящее время почти в 2 раза меньше результатов, полученных в международных эпидемиологических исследованиях. Это свидетельствует о том, что значительная часть больных с дебютом заболевания уходит из поля зрения психиатров, длительное время не получает адекватной помощи, обращаясь в диспансер уже на поздних этапах болезни с хронифицированной психопатологической симптоматикой и значительными социальными потерями. Отмечено также увеличение числа больных, которые после психотических эпизодов с госпитализацией игнорируют наблюдение в ПНД и медикаментозную терапию, что приводит, как минимум, к повторным обострениям. Игнорирование специализированной комплексной помощи на ранних этапах заболевания напрямую способствует развитию более грубых дефицитарных расстройств, нейрокогнитивного дефицита, нарушению социальной адаптации, росту инвалидизации среди больных с первыми психотическими эпизодами, поэтому формирование мотивации к получению специализированной психиатрической помощи у больных шизофренией приобретает первостепенное значение для обеспечения успешности лечебно-реабилитационных мероприятий [13].

Создание системы помощи больным с первыми психотическими эпизодами в амбулаторных условиях представляет определенные трудности. Апробированы различные ее модели. В некоторых регионах больные, выписанные из клиники первого эпизода, продолжают наблюдаться и лечиться там же в течение 5 лет [2, 8]. Другой формой организации клиники

первого эпизода является создание специального участка с соблюдением правил оказания помощи при первом психотическом эпизоде, на котором концентрировались бы все пациенты на начальных этапах заболевания (первые 5 лет), проживающие на соответствующей территории обслуживания, как это было апробировано в г. Омске [10, 14]. Его структура включает в себя отделение первого эпизода с круглосуточным пребыванием, дневной стационар, бригаду настойчивого лечения для интенсивной помощи контингенту во внебольничных условиях и психиатрические участки с первым эпизодом по количеству административных округов в городе. Организованная таким образом система обеспечивает полную преемственность между всеми своими звеньями, что возможно в крупных мегаполисах, имеющих хорошо развитое звено внебольничной психиатрической службы.

Так или иначе, во многих регионах в крупных городах, имеющих хорошо развитое звено внебольничной психиатрической службы, в разных вариантах и разной степени эффективности система наблюдения пациентов по программе первого психотического эпизода работает на всем протяжении с момента первого поступления в стационар или полустационар в виде четырех форм: 1) круглосуточный стационар; 2) дневной стационар; 3) наблюдение асертивной бригадой; 4) наблюдение на специализированных участках для больных с первым психотическим эпизодом. Чаще всего, если специализированное отделение первого эпизода не создано, работа с этим контингентом больных проводится с использованием основных принципов программы в рамках существующих подразделений психиатрических служб с формированием отдельных специальных групп.

Использование атипичных антипсихотиков при купировании первых психотических эпизодов и дальнейшей поддерживающей терапии является общепризнанным стандартом медикаментозной терапии, их эффективность доказана во многих исследованиях, тем не менее, традиционные нейролептики продолжают использоваться в этих ситуациях достаточно широко.

Программа первого психотического эпизода существует в России уже около 20 лет. За это время получены данные, показывающие ее эффективность.

Заключение

Анализ научно-исследовательских работ, посвященных проблеме первого психотического эпизода и состоянию организации психиатрической помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первым психотическим эпизодом показывает, что данная предметная область является важным научно-исследовательским и организационно-методическим направлением в психиатрии. Начальный период заболевания формирует и предопределяет его долгосрочный прогноз, поэтому

предоставляет наибольшие возможности для терапевтического вмешательства. Во многих странах эта категория больных выделяется в отдельную группу, для которой разработаны особые принципы терапевтического подхода. В России также создана и апробирована программа первого психотического эпизода, в основу которой положен принцип поэтапного полипрофессионального оказания помощи этой категории больным в максимально щадящих условиях с акцентом на внебольничное звено, ранним подключением психосоциальной терапии и использованием нейрорепетитивного поколения для купирования психотической симптоматики и последующей поддерживающей терапии. Внедрение в практику положений программы позволяет повысить качество помощи больным с первым психотическим эпизодом, снижению показателей социальной дезадаптации и инвалидизации. Тем не менее, ряд проблем остается актуальным и требует решения. Одна из них – поздняя выявляемость шизофрении и расстройств шизофренического спектра с нарастанием данной тенденции в последние годы. За время длительного «доманифестного» препсихотического этапа течения заболевания или подострого течения первого психотического эпизода с нарастанием дефицитарной симптоматики и проявлений нейрокогнитивного дефицита такие больные утрачивают социальные позиции, теряют работу, что резко снижает возможности реабилитации.

Организация психиатрической помощи больным с впервые возникшими психотическими состояниями в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра отличается значительным разнообразием подходов. Наряду с соблюдением общих принципов ведения таких больных, подразумевающих раннее выявление заболевания, осуществление помощи в наименее ограничительных условиях (предпочтительно амбулаторно и в дневном стационаре), а также выбор атипичных антипсихотиков в качестве препаратов первой линии, в ряде регионов по-прежнему значительная часть пациентов довольно часто госпитализируется, не в полной мере соблюдается кратность диспансерного наблюдения, достаточно высок уровень применения традиционных антипсихотиков. При этом отмечается определенная зависимость качества оказываемой помощи от особенностей ее организации: так, в регионах, в которых акцент помощи (при ее достаточной интенсивности) смещен во внебольничные условия, удается минимизировать неблагоприятные последствия заболевания. Таким образом, проблема оказания помощи больным с впервые возникшими психотическими состояниями остается достаточно актуальной как в организационном, так и клинико-социальном аспектах. Развитие специальных программ для данной категории пациентов позволит получить очевидные клинический, социальный и экономический эффекты уже на начальных этапах заболевания и особенно в долгосрочной перспективе [66].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова И.П. Первый психотический эпизод: клинико-катамнестическое исследование // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21. №4. С.90–92.
2. Горбунова М.В., Прусс Г.Б., Будза Г.Б. и соавт. Системная организация психосоциальной терапии и реабилитации в стационаре // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 – 2011 гг)». М. 2008. С.495–496.
3. Гурович И.Я., Семенова Н.Д. Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации шизофрении: современные тенденции // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т.17. №4. С. 78–79.
4. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т.18. №2. С.15–26.
5. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и исследовательская группа. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. №3. С.5–9.
6. Лиманкин О.В. Трушелёв С.А. Психосоциальная реабилитация больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения // Российский психиатрический журнал. 2019. № 6. С. 4–15.
7. Мовина Л.Г. Опыт применения программы комплексного терапевтического вмешательства у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия» 2007. Т. 17. №3, С.48–55.
8. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) под ред. И.Я. Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.:ИД «Медпрактика-М» – 2010. 544 с.
9. Ривкина Н.М., Сальникова Л.И. Работа с семьями в системе психосоциальной терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами // Социальная и клиническая психиатрия. 2009.Т.19. №1. С. 65 – 75.
10. Уткин А.А. Новые формы оказания психиатрической помощи как часть системы комплексной психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации. Дис. ... канд. мед. Наук. М. 2009. 153с.
11. Шашкова Н.Г., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Сторожакова Я.А. Динамика амбулаторных контингентов больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и диспансерное наблюдение на современном этапе // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. №1. С. 36–43.
12. Шашкова Н.Г., Семенова Н.Д. Больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с отказами от наблюдения и лечения в амбулаторной практике // Социальная и клиническая психиатрия». 2019. Т. 29. №1. С.24–31.
13. Шашкова Н.Г., Семенова Н.Д. Мотивация к получению специализированной психиатрической помощи у больных шизофренией как необходимое условие лечебно-реабилитационного процесса // Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке [Электронный ресурс]: материалы региональной научной конференции; г. Ростов-на-Дону, 8 июня 2018 г. / ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ФПК и ППС, кафедра психиатрии и наркологии. – Ростов-на-Дону, 2018. С. 228–232.
14. Шукиль Л.В., Чиперин А.И., Шеллер А.Д. Региональные аспекты организации дифференцированных подходов к оказанию психиатрической помощи (клинико-социальные и фармако-эпидемиологические аспекты) в Омской области // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. №1. С.53–58.
15. Addington J., Heinssen R.K., Robinson D.G. et al. Duration of untreated psychosis in community treatment settings in the United States// Psychiatric Services. 2015. Vol. 66. P.753–756.
16. Alvarez-Jimenez M., Prieto A., Hetrick S.E., Bendall S., Killackey E., Parker A.G., et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // Schizophr. Res. 2012 Vol.139. P. 116–128.
17. Andreasen N.C., Carpenter W.T. Jr., Kane J.M., Lasser R.A., Marder S.R., Weinberger D.R. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol.162. P. 441–449.

18. Andreasen N.C., Liu D., Ziebell S. et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study // *Am. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 170. P. 609–615.
19. Bogerts B. Neurodevelopment and schizophrenia // *Schizophr. Rev.* 2000. Vol. 7. № 1. P. 3–5.
20. Bora E., Yalincetin B., Akdede B.B., Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: a meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2018. Vol. 193. P. 3–10.
21. Bozikas V.P., Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 45. P. 93–108.
22. Cahn W., van Haren N.E.M. et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*, 2006. Vol. 189. P. 381–382.
23. Correll C.U., Galling B., Pawar A., Krivko A., Bonetto C., Ruggeri M., Kane J. M. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis // *JAMA Psychiatry*. 2018. Vol. 75. № 6. P. 555–556.
24. Crossley N.A., Marques T.R., Taylor H., Chaddock C., Dell'Acqua F., Reinders A.A. et al. Connectomic correlates of response to treatment in first-episode psychosis // *Brain*. 2017. Vol. 140. P. 487–496.
25. Cullberg J. First-episode schizophrenia // *Schizophr. Rev.* 2000. Vol. 7. № 1. P. 21–22.
26. Dazzan P., Arango C., Fleischacker W., Galderisi S., Glenthøj B., Leucht S., et al. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. // *Schizophr. Bull.* 2015. Vol. 41. P. 574–583.
27. Demjaha A., Lappin J.M., Stahl D., Patel M.X., MacCabe J.H., Howes O.D., et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors // *Psychol Med.* 2017. Vol. 47. P. 1981–1989.
28. Fernandes B.S., Steiner J., Bernstein H.G., Dodd S., Pasco J.A., Dean O.M. et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications // *Mol. Psychiatry*. 2016. Vol. 21, N4. P. 554–564.
29. Fett A.K., Viechtbauer W., Dominguez M.D., Penn D.L., van Os J., Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011. Vol. 35. P. 573–588.
30. Frank J., Lang M., Witt S.H., Strohmaier J., Rujescu D., Cichon S., et al. Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. // *Mol. Psychiatry*. 2015. Vol. 20. P. 150–151.
31. Friis S., Melle I., Johannessen J.O., Rossberg J.J., Barder H.E., Evensen J.H., et al. Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis // *Psychiatr. Serv.* 2016. Vol. 67. P. 438–443.
32. Fusar-Poli P., Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth // *Acta Psychiatr. Scand.* 2016. Vol. 134. P. 207–224.
33. Gallhofer B., Jaanson P., Mittoux A. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized double-blind study comparing sertindole and haloperidol // *Pharmacopsychiatry*. 2007. Vol. 40. № 6. P. 275–286.
34. Gardner K.N., Nasrallah H.A. Managing first-episode psychosis: An early stage of schizophrenia with distinct treatment // *Current Psychiatry*. 2015. Vol. 14. № 5. P. 32–34, 36–40.
35. Goff D.C., Zeng B., Ardekani B.A. et al. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis // *JAMA Psychiatry*. 2018. Vol. 75. P. 370–378.
36. Goff D.C., Falkai P., Fleischacker W.W. et al.: The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2017. Vol. 174. P. 840–849.
37. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 72. № 1. P. 41–51.
38. Henry L.P., Amminger G.P., Harris M.G. et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. № 6. P. 716–728.
39. Hui C.L.M., Honer W.G., Lee E.H.M., Chang W.C., Chan S.K.W., Chen E.S.M. et al. Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial // *Lancet Psychiatry*. 2018. Vol. 5. P. 432–442.
40. Keefe R.S.E., Goldberg T.E., Harvey P.D. The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity and comparison with a standard neurocognitive battery // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 55. P. 238–297.
41. Koutsouleris N., Kahn R.S., Chekroud A.M., Leucht S., Falkai P., Wobrock T. et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach // *Lancet Psychiatry*. 2016. Vol. 3. P. 935–946.
42. Kurtz M.M., Seltzer J.C., Shagan C.D. et al. Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: what is the active ingredient // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 89. № 1–3. P. 251–260.
43. Lally J., Ajnakina O., Stubbs B., Cullinane M., Murphy K.C., Gaughran F. et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies // *Br. J. Psychiatry* 2017 Vol. 211. P. 350–358.
44. Lappin J.M., Heslin M., Lomas B., Jones P.B., Doody G.A., Reininghaus U.A., et al. Early sustained recovery following first episode psychosis: evidence from the AESOP10 follow-up study. // *Schizophr Res.* 2018. Vol. 211. P. 341–345.
45. Larsen T.K., Johannessen J.O., Opjordsmoen S.I. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis // *Br. J. Psychiatry*. 1998, Vol. 172. Suppl. 33. P. 45–52.
46. Leeson V.C., Sharma P., Harrison M., Ron M.A., Barnes T.R., Joyce E.M. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. // *Schizophr. Bull.* 2011 Vol. 37. P. 768–777.
47. Leucht S., Cipriani A., Spineli L., Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 951–962.
48. Macdonald E.M., Pica S., Macdonald S. et al. Stress and coping in early psychosis // *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 172. Suppl. 33. P. 122–133.
49. Mäntylä T., Nummenmaa L., Rikandi E., Lindgren M., Kieseppä T., Hari R., et al. Aberrant cortical integration in first-episode psychosis during natural audiovisual processing // *Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 84. P. 655–664.
50. Marder S.R., Fenton W.S. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 72. P. 5–10.
51. Maximo J.O., Nelson E.A., Armstrong W.P. et al. Duration of untreated psychosis correlates with brain connectivity and morphology in medication-naïve patients with first-episode psychosis // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2020. Vol. 5. P. 231–238.
52. McGorry P. Psychoeducation in first-episode psychosis: a therapeutic process meta-analysis and implications // *Mol. Psychiatry*. 2016. Vol. 21. P. 554–564.
53. McGurk S.R., Mueser K.T., Pascaris A. Cognitive training and supported employment for persons with severe mental illness: one-year results from a randomized controlled trial schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31. P. 898–909.
54. Morgan C., Fearon P., Lappin J., Heslin M., Donoghue K., Lomas B. et al. Ethnicity and long-term course and outcome of psychotic disorders in a UK sample: the AESOP-10 study // *Br. J. Psychiatry*. 2017. Vol. 211. P. 88–94.
55. Morgan C., Lappin J., Heslin M., Donoghue K., Lomas B., Reininghaus U. et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2713–2726.
56. Murray R. Schizophrenia is (not just) a neurodevelopmental disorder // *Schizophr. Res.* 2000. Vol. 7. № 1. P. 19–21.
57. Niendam T.A., Bearden C.E., Zinberg J. et al. The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33. № 3. P. 772–781.
58. Nossell, Wall M. M., Scodes J., Marino L. A., Zilkha S., Bello I., Dixon L. Results of a coordinated specialty care program for early psychosis and predictors of outcomes. // *Psychiatric Services*. 2018. Vol. 69. № 8. P. 863–870.
59. Palaniyappan L., Marques T.R., Taylor H., Mondelli V., Reinders AATS, Bonaccorso S., et al. Globally efficient brain organization and treatment response in psychosis: a connectomic study of gyrification // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42. P. 1446–1456.
60. Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N. et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2014; Vol. 205. № 2. P. 88–94.
61. Peruzzo D., Castellani U., Perlini C., Bellani M., Marinelli V., Rambalidelli G. et al. Classification of first-episode psychosis: a multi-modal multi-feature approach integrating structural and diffusion imaging // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2015. Vol. 122. P. 897–905.
62. Rajji T.K., Miranda D., Mulsant B.H. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies // *Can. J. Psychiatry*. 2014. Vol. 59. P. 13–7.
63. Ranlund S., Calafato S., Thygesen J.H., Lin K., Cahn W., Crespo-Facorro B. et al. A polygenic risk score analysis of psychosis endophenotypes across brain functional, structural, and cognitive domains // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2018. Vol. 177. P. 21–34.
64. Rund B.R., Barder H.E., Evensen J., Haahr U., ten Velden-Hegstad W., Joa I., et al. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year

- follow-up of first-episode patients // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol.42. P.87–95
65. Sauras R., Keymer A., Alonso-Solis A., Diaz A., Molins C., Nuñez F. et al. Volumetric and morphological characteristics of the hippocampus are associated with progression to schizophrenia in patients with first-episode psychosis // *Eur. Psychiatry* 2017. Vol.45. P. 1 – 5.
 66. Schubert K.O., Clark S.R., Baune B.T. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2015. Vol.49. P.24 – 35.
 67. Squarcina L., Perlini C., Peruzzo D., Castellani U., Marinelli V., Bellani M. et al. The use of dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI to automatically classify patients with first episode psychosis // *Schizophr. Res.* 2015. Vol.165. P.38 – 44.
 68. Thompson A., Winsper C., Marwaha S., Haynes J., Alvarez-Jimenez M., Hetrick S., et al. Maintenance antipsychotic treatment versus discontinuation strategies following remission from first episode psychosis: systematic review // *B. J. Psych. Open*. 2018. Vol.4. P.215–225.
 69. Tiihonen J., Tanskanen A., Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2018. Vol.175. P.765–773.
 70. Van Eck R. M., Burger T. J., Vellinga A., Schirmbeck F., de Haan L. The relationship between clinical and personal recovery inpatients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2018. Vol.44. P. 631–642.
 71. Vassos E., Di Forti M., Coleman J., Iyegbe C., Prata D., Euesden J. et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis // *Biol. Psychiatry* 2017 Vol.81. P. 470 – 477.
 72. Wu C. Individualized treatment rule improves treatment success rate of first-episode schizophrenia // *JAMA Netw Open*. 2020; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21660.
 73. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D., Sytema S., Nienhuis F.J. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. 2013 Vol.70. P.913–920.
 74. Wyatt R.J., Damiani L.M., Henter I.D. First-episode schizophrenia// *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol.172. Suppl. 33. P.77 -83
 75. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M. et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis// *Schizophr. Bull.* 2016 Vol. 42. P.1418—1437.

ПЕРВЫЙ ПСИХОТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД: ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Н.Г.Шашкова, А.К.Гажа

Представленный обзор литературы посвящен современному состоянию проблемы оказания помощи больным с первым психотическим эпизодом. Подчеркивается важность данного этапа заболевания для прогноза, успешной медикаментозной и психосоциальной терапии. Рассматривается положительный опыт внедрения новых форм поли-

профессиональной психиатрической помощи данной категории пациентов.

Ключевые слова: психиатрия, шизофрения, расстройства шизофренического спектра, первый психотический эпизод, медицинская помощь, психосоциальное вмешательство, реабилитация.

THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE: PECULIARITIES OF PROVIDING MENTAL HEALTH SERVICES TO PATIENTS UNDER MODERN CONDITIONS

N.G.Shashkova, A.K.Gazha

The literature review is devoted to the current state of delivery of care to patients with the first psychotic episode. The importance of this stage of the disease for prognosis, successful drug and psychosocial therapy is emphasized. Successful practices of introducing new forms of

polyprofessional psychiatric care in this category of patients is considered.

Key words: psychiatry, schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, the first psychotic episode, medical care, psychosocial intervention, rehabilitation.

Шашкова Нина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ведущий сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского НИИ психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: ngshashkova@gmail.com

Гажа Андрей Константинович – кандидат педагогических наук, заслуженный врач РФ, психиатр высшей категории, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина»; ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница»

«ЖИЛЬЁ С ПОДДЕРЖКОЙ» КАК ОДНА ИЗ ФОРМ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

И.С. Маломан¹, А.К. Гажа^{2,3}

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

²Кафедра психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный
университет им. Г.Р. Державина»;

³ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница»

В настоящее время жильё с поддержкой для пациентов с тяжелым хроническим психическим расстройством – важное терапевтическое звено между больничным этапом и независимым проживанием больных с утратой навыков самостоятельной жизни в социуме, потерей социальной компетентности и социального статуса [4]. Актуальность оказания помощи в таких подразделениях обусловлена феноменом длительного стационарного пребывания и невозможностью выписки из больницы ряда пациентов в связи с утратой жилья и социальной поддержки [1, 57, 81, 91], что является основным препятствием возвращения в социальную среду и продолжения реабилитационных мероприятий [37,67], а также бездомностью, поскольку у многих бездомных выявляются психические расстройства и наркологические проблемы [37, 38, 42, 67, 69, 82].

В западных странах реабилитация и социальное восстановление психически больных с использованием различных форм переходного жилья стоит несколько в стороне от психиатрической службы, в то время как в отечественном здравоохранении большинство форм организационно связано с психиатрической службой.

Люди с тяжелыми психическими заболеваниями, живущие в квартирах или общественных домах, более адаптированы, менее одиноки и имеют сравнительно высокое качество жизни [43]. Функционирование в обществе способно «дестигматизировать» жизнь пациента. В Австралии при сравнении лиц с инвалидностью по психическому заболеванию, проживающих в домах-интернатах, и проживающих в частных домах (с семьей или в одиночку) показало, что жители домов-интернатов имеют более выраженные когнитивные и социальные проблемы, более высокий уровень общей инвалидности и сниженный

уровень самостоятельности, при том, что тяжесть клинической картины заболевания не имела существенных различий между двумя группами. Характер ситуации, в которой оказался пациент – фактор, определяющий длительность ремиссии у больных шизофренией. Отсутствие качественных вариантов жилья приводит к так называемому феномену «вращающихся дверей» [43], в то время как 80–90% людей с тяжелыми психическими заболеваниями указывают, что они предпочли бы «клубный дом», а не психиатрическое учреждение. Предоставление адекватных, поддерживающих вариантов жилья в сообществе для удовлетворения предпочтений пациентов положительно влияет на их субъективное восприятие своего качества жизни [58].

Общинные программы проживания могут успешно заменить долгосрочную стационарную помощь, поддерживаемое жильё способно обслуживать разнообразный контингент лиц с психическими расстройствами. Решающее значение, по мнению исследователей и самих пациентов, имеет качество жизненной ситуации человека с психическим расстройством, включая его потребности и индивидуальный уровень функционирования [58].

На базе реабилитационных учреждений решаются задачи практического освоения приближённых к прежним или новых для пациента ролевых функций и социальных позиций. Весь комплекс «промежуточных» между психиатрическими учреждениями и обществом звеньев способствует (с помощью практического освоения социальных ролей и позиций) развитию у пациента способности к жизни непосредственно среди населения. Одновременно этот процесс направлен на «генерализацию» восстанавливаемых навыков самостоятельного проживания, знаний, умений, полученных с помощью психо-

социальной терапии, применительно ко всё более сложным отношениям и требованиям, то есть к тому, что ожидает пациента в социальной среде [7].

Для реабилитации лиц с психическими расстройствами используют такую организационную форму помощи как переходное жильё – промежуточное подразделение, которое занимает место между стационаром и самостоятельным проживанием. К ним относятся «Дом на половине пути», «жильё под защитой», в которых сохраняются некоторые черты, присущие психиатрическим стационарам, в частности, обеспечение безопасной среды, круглосуточное наблюдение персонала, некоторое ограничение режима, особенно в отношении выхода за пределы территории, черты контроля не только фармакотерапии, но и социальных контактов, связанных, например, с предупреждением вовлечения в среду злоупотребляющих алкоголем, склонных к криминальным поступкам [15, 55]. Жильё под защитой – широкое понятие, включающее различные организационные формы, поскольку в той или иной степени элементы защищённой среды сохраняются практически во всех этих подразделениях [7, 24, 68, 75]. Иногда жилищные программы предоставляют резидентам лишь различные виды социальной поддержки, то есть их обслуживают только социальные работники, а резиденты живут в съёмных или собственных домах. «Case management» («ведение случая») в таких формах осуществляется гибко, в зависимости от потребностей и функциональных возможностей пациента [71, 72, 79, 80, 85–87].

Организационная структура, включающая функционально дифференцированные медико-социальные учреждения (высоко контролируемые интернаты, жильё под защитой со средним уровнем контроля и полунезависимые реабилитационные квартиры) под единым административным и медицинским руководством [21] представляют собой континуум организационных форм психосоциальной реабилитации на базе предоставления жилья для психически больных [42, 54, 55, 78, 91]. Это последовательность программ с разным уровнем контроля пациентов: от более ограничивающего, когда они нуждаются в активном попечении и лечении, до относительно свободного – для пациентов, достигших более высокого уровня клинко-социального восстановления и автономности в социальной среде, когда предоставляются лишь гибкие варианты инструментальной и эмоциональной поддержки [21, 48, 91].

Длительное пребывание в таком «континууме» организационных жилищных форм может оказывать негативное влияние в виде формирования стереотипа изоляции по отношению к здоровому населению, пациенты всё равно не воспринимают предоставленное жильё как своё, тем более, что в них преобладает регламент, полезный для их активизации, но далеко не всегда обеспечивающий комфорт проживания [88].

Принципы организации обслуживания пациентов полипрофессиональной бригадой в различных формах жилья с поддержкой, режимы проживания в них, содержание психореабилитационной работы подробно описаны во многих отечественных и зарубежных работах [5–7, 75, 89]. Контингент пациентов, направляемых на психосоциальную реабилитацию в сопровождаемом жилье, утративших собственное и социальные связи, представлен большей частью больными шизофренией (65–70%), при этом обычно речь идёт о пациентах с длительным, многолетним течением болезни, с относительно стабилизированным психическим состоянием, зачастую на стадии регрессивности процесса (но не исключая возможности обострений), как правило, получающих поддерживающую психофармакотерапию. Часть направляемых в такие учреждения – пациенты с неглубокой умственной отсталостью, иногда с психопатоподобной симптоматикой и склонностью к бродяжничеству в анамнезе, больные эпилепсией с редкими припадками (3–4%), пациенты с органическими поражениями головного мозга (8–9%) [5, 21, 23].

В «групповых домах», расположенных зачастую вне территории психиатрических служб в обычных жилых массивах, концентрируются пациенты с меньшей выраженностью негативных расстройств, но часто с остаточной психопатологической симптоматикой, получающие активную амбулаторную терапию, а также на стадии относительной стабилизации процесса, нуждающиеся в психосоциальных мероприятиях.

Особые показания имеют сателлитные общежития или квартиры (их обозначают также как тренировочные или реабилитационные квартиры [15]), иногда для совместного проживания, организуемые обычно при психиатрических учреждениях для пациентов, планируемых к выписке после длительного, иногда многолетнего пребывания в стационаре в случаях утраты ими навыков независимого проживания. Такие пациенты после психосоциальной терапии и прохождения практики независимого проживания с помощью социального работника в таком общежитии выписываются для самостоятельной жизни.

Переходя к реабилитационным формам с низкой интенсивностью контроля персонала (медицинского или персонала только с социальным образованием) в предоставляемом или даже собственном жилье, важно отметить, что такие виды помощи предназначены для пациентов, подготовленных для самостоятельного проживания и нуждающихся в той или иной степени поддержки (инструментальной или эмоциональной) [40, 65, 73]. Клинко-социальная и экономическая эффективность такой модели терапевтической интервенции показана во многих работах: отмечается улучшение социального восстановления и качества жизни в целом, социально-трудовых навыков, вовлечения в систему лечения и социальной поддержки психически больных, снижения потреб-

ности в больничных учреждениях и даже улучшения общественной безопасности. Как результат использования различных форм жилья под защитой отмечается эффект предупреждения повторной бездомности [61, 62, 76].

Затраты на защищенное жильё даже при учёте медицинских затрат, меньше чем на обычное жильё [79]. Эффективность данного метода, отмеченная в том числе и в исследованиях отечественных авторов, достигается за счет улучшения социального функционирования и качества жизни психически больных, сокращения числа повторных госпитализаций, повышения комплаенса, возвращения в жизнь ранее многие годы находящихся в стационаре больных [3, 4, 22, 29].

Применение модели «защищённого жилья» как метода психосоциальной реабилитации показано пациентам с длительной госпитализацией и утратой или выраженным снижением навыков повседневной жизни и самообслуживания в быту с невозможностью самостоятельного проживания и социально дезадаптированным хронически психически больным в амбулаторных условиях, в том числе и в особенности одиноко проживающим, а также для лиц, утративших социальные связи при отсутствии собственного жилья. Эта модель характеризуется этапностью восстановления возможностей независимого проживания. Главным условием включения в группу является сохранение упорядоченного, социально приемлемого поведения. Важно отметить, что данный подход противопоказан пациентам на высоте острых психотических расстройств, в состояниях с выраженной тревожностью, расторможенностью, неспособностью контролировать поведение.

В первую очередь необходима предварительная оценка возможностей независимого проживания, проблем и «ослабленных болезнью точек функционирования» в различных сферах жизни пациента. Для оценки социальной адаптации необходимо учитывать констелляцию факторов (социальная направленность личности, общение, ролевое поведение в семье и неформальных группах, сексуальные и партнерские отношения, организация досуга, хозяйственно бытовая сфера, материальная и духовная

жизнь) [12]. При анализе социального функционирования пациента требуется учет комплекса факторов, состоящий из оценки межличностных контактов, спонтанной социальной активности, способности к решению возникающих проблем, семейного функционирования, производственной деятельности [25]. Большинство авторов признаётся необходимость многоаспектного подхода к оценке функционирования пациентов [36, 56, 64]. Отмечается, что возможна успешность в какой-либо одной области и удовлетворенность этой сферой (например, трудовой деятельностью) и недостаточный уровень функционирования в другой (например, в семье). Поэтому важным считается учёт всего спектра показателей, отражающих различные стороны функционирования пациентов и их субъективную оценку [56]. Этот спектр включает следующие компоненты: соматические (physical), когнитивные (cognitive), аффективные (affective), социальные (social) и экономические (economic) показатели (PCASE) [63]. В последующем было предложено дополнить эти показатели вопросами, касающимися «функционирования Я» (ego functioning) – PCASEE [41].

Важно отметить, что лишь при проведении интенсивной программы психосоциальной реабилитации, каждая из форм жилья с поддержкой становится не очередным местом длительного пребывания хронически психически больного, а является реабилитационным учреждением, звеном психиатрической службы и способствует скорейшему возвращению пациентов к самостоятельному, автономному социальному функционированию.

В целом можно отметить, что в настоящее время разработаны и внедрены различные типы жилья под защитой. В основе этих методов лежат принципы социальной интеграции психически больных. Вместе с тем, на сегодняшний день недостаточно изучены подходы к различным группам пациентов, которым оказывается этот вид помощи, не рассмотрены вопросы, касающиеся возможных осложнений и побочных эффектов данного вида терапевтической интервенции, что требует дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антошкина Н.К., Харин А.Н. Программа «Жилье с поддержкой» как инновационная форма психиатрического сервиса // XV съезд психиатров России: материалы съезда. 2010. С. 29.
2. Вилкен Ж.П., Холландер Д. Восстановление и реабилитация. Комплексный подход. // Глобальная инициатива в психиатрии. 2011. 296 с.
3. Гебель К.М. Динамика клинических и медико-психологических характеристик в процессе реабилитации больных шизофренией, утративших социальные связи. Автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. С.-Пб. НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2009. С. 5–17.
4. Гебель К.М. Медико-реабилитационное отделение с общежитием для больных в структуре психиатрического стационара // Психиатрия. 2018. Т.3, № 79. С. 44–50.
5. Гурович И.Я. Состояние психиатрической службы в России: Актуальные задачи при сокращении объема стационарной помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. №4. С.5–9.
6. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных. 2007. 180 с.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. 2007. 492 с.
8. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. 492 с.
9. Демина Э.Н., Джавид О.С. Сопровожаемое проживание – новый сервис для инвалидов. Обзор литературы // Сервис Plus. 2018. Т.12. №3. С. 146–152.
10. Демчева Н.К., Яздовская А.В., Михайлов В.И. Анализ первичной заболеваемости психическими расстройствами в РФ в 2016 году // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017. № 9. С. 14–24.

11. Демчева Н.К., Яздовская А.В., Николаева Т.А. Структурный анализ общей заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2016–2018 годах // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019. № 6. С. 4–15.
12. Жариков Н.М., Либман Ю.И. Стандартизованные синдромы унификации клинической оценки состояния больных шизофренией // Методическое письмо. 1970. 75 с.
13. Казаковцев Б.А. Региональные программы неотложных мер развития психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, № 2. С. 36–38.
14. Кекелидзе З.И. Казаковцев Б.А. Эпидемиологические показатели деятельности психиатрических служб Российской Федерации (2005–2013 гг.) // ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. 2015. 572 с.
15. Кольцов А.П. Программа защищённого жилья «Дом на половине пути» // Современные тенденции оказания психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты: материалы Рос. конф. (Москва, 5–7 октября 2004г.). 2004. С. 63–64.
16. Коцюбинский А.П. Методы психологической диагностики лиц с эндогенными психическими расстройствами: усовершенствованная методология // СПб НИПНИ им.В.М.Бехтерева. 2006. 47с.
17. Коцюбинский А.П. Шизофрения: уязвимость-диатез-стресс-заболевание // Гиппократ плюс. 2004. 336 с.
18. Красик Е.Д. Реабилитация психически больных: достижения и проблемы // Новое в теории и практике реабилитации психически больных. 1985. 156 с.
19. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б., Цукарзи Э.Э. // Проект: Федеральные Клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении. 2016. 41 с.
20. Ландышев М.А., Петров Д.С. Оценка эффективности программы защищенного жилья для лиц, страдающих психическими расстройствами // Тюменский медицинский журнал. Т.18, № 2. 2016. С. 25–29.
21. Левина Н.Б., Любов Е.Б., Поташева А.П. Жилье как форма социальной реабилитации хронически психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т.17, № 1. С. 80–89.
22. Лиманкин О.В. Система психосоциальной помощи больным с длительными госпитализациями в условиях психиатрического стационара // Дисс. ... канд.мед.наук: Московский научно-исследовательский институт психиатрии. 2007. 175 с.
23. Лиманкин О.В., Лаптева К.М. Опыт организации реабилитационного отделения с общежитием для больных, утративших социальные связи // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т.13, № 2. С. 99–104.
24. Лифшиц А.Е. Реабилитация психически больных с тяжёлыми формами патологии // Дисс. ... докт.мед.наук. 1984. С.18–160.
25. Логвинович Г.В., Семке А.В. Первичные и вторичные нарушения адаптации при шизофрении. Томск. 1995. 212 с.
26. Мьюджин М. Психическое здоровье в Европе: новый консенсус. Европейская декларация по охране психического здоровья. Проблемы и пути их решения. // Материалы научно-практической конференции. 2006. С. 1–9.
27. Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная концепция психических расстройств как основа холистического диагностического подхода. Часть 2 // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28 № 4. С. 47–53.
28. Незнанов Н.Г. Биопсихосоциальная парадигма – новые тенденции и старые проблемы // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи. 2009. Т.1. С.32–36.
29. Уткин А.А. Инновационная форма психосоциальной терапии и реабилитации «Жилье с поддержкой» при лечении больных с хроническими психическими заболеваниями // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т.19, № 3. С.20–23.
30. Хальфин Р.А., Ястребов В.С., Казаковцев Б.А., Митихина И.А., Митихин В.Г. Национальные психиатрические службы на рубеже столетий // Психиатрия. 2004. Т. 2, № 8. С. 7–22.
31. Хендерсон Х.Дж., Рутс В. База данных ВОЗ/ЕВРО относительно тенденций развития служб психического здоровья // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т. 101, № 4. С. 65–70.
32. Швеи К.Н., Хамская И.С. Факторы социальной дезадаптации больных шизофренией и подходы к психосоциальной терапии и реабилитации (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 2. С. 72–85.
33. Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в 47 психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 2. С. 10–15.
34. Ястребов В.С., Лиманкин О.В. Современные тенденции развития системы психиатрической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017. Т. 117, № 10. С. 4–9.
35. Addington J., Addington D. Early intervention for psychosis; the Calgary Early Psychosis Treatment and Prevention Program // Can. Psychiatr. Assoc. Bull. 2001. Vol. 33. P. 11–13.
36. Addington J., Addington D. Impact of an early psychosis program on substance abuse // Psychosoc. Rehab. J. 2001. Vol. 25. P. 60–67.
37. Anthony A., William A.: Boston U, Ctr for Psychiatric Rehabilitation, MA, US. // Psychos. Rehab. J. 1993. Vol 16, № 4. P. 11–23.
38. Appleby E., Botsford A.L. Research, macro practice and aging in the social work education curriculum // Gerontol. Soc. Work. 2006. Vol. 48, № 2. P. 257–79.
39. Bauer M. Die Psychiatrische Abteilung am Allgemeinkrankenhaus// Moeglichkeiten und Grenzen. Der Nevenarzt. 1996. Vol.67, № 1. P.139.
40. Bebout R.R., Drake R., Xie H. et al. Housing status among formerly homeless dually diagnosed adults // Psychiatr. Serv. 1997. Vol. 48. P. 936–941.
41. Bech P. Rating scales to evaluate quality of life in depressed patients // WPA teaching bulletin on depression. 1996. Vol. 3, № 9. P. 1–3.
42. Breakey W., Fischer P. Mental illness and the continuum of residential stability // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidem. 1995. Vol. 30. P. 147–151.
43. Browne G., Courtney M. Measuring the impact of housing on people with schizophrenia // Nurs. Hlth Sci. 2004. Vol. 6. P.37–44.
44. Camacho E., Liberman R.P., Kopelowicz A. An Integrated Approach to the Treatment and Rehabilitation of Persons with Schizophrenia // Cognitive Psychotherapy Toward a New Millennium. 2002. P. 237–246.
45. Cohen M.R., Anthony W.A. A commentary on planning a service system for persons who are severely mentally ill: Avoiding the pitfalls of the past // Psychosoc. Rehab. J. 1988. Vol. 2, № 1. P. 69–72.
46. Craig T.J. Social care: an essential aspect of mental health rehabilitation services // Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2019. Vol. 28. P. 4–8.
47. De Girolamo C., Picardi A., Micciolo R. et al. Residential care in Italy: national survey of non-hospital facilities // Brit. J. Psychiatry. 2002. Vol. 181. P. 220–225.
48. Dickey B., Gonzalez O., Latimer E. et al. Use of mental health services by formerly homeless adults residing in group and independent housing // Psychiatr. Serv. 1996. Vol. 47. P. 152–58.
49. Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine // Science, New Series. 1977. Vol.196, № 4286. P.129–36.
50. Engel G., The clinical application of the biopsychosocial model // Am. J. Psychiatry. 1980. Vol. 137. P. 535–544.
51. Engel G. How much longer must medicine's science be bound by a seventeenth century world view // Psychother. Psychosom. 1992. Vol. 57. P.3–17.
52. Enrie J. Novella Mental health care and the politics of inclusion: A social systems account of psychiatric deinstitutionalization // Theor. Med.Bioeth. 2010. Vol.31, №3. P.411–27.
53. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., Scott J.G., McGrath J.J., Whiteford H.A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study // Schizophr. Bull. 2018. Vol. 44, № 6. P. 1195–203.
54. Geller J., Fischer W. The linear continuum of transitional residences: debunking the myth // Am. J. Psychiatry. 1993. Vol. 150. P. 1070–76.
55. Geller J.L. The last half-century of psychiatry services as reflected in psychiatry services // Psychiatr. Serv. 2000. Vol. 51. P. 41–67.
56. Gellert G.A. The importance of quality of life research in health care reform in the USA and the future of public health // Quality of Life Research. 1993. Vol. 2, №5. P. 357–361.
57. Goldstein J.M., Caton C.L. // Psychol. Med. 1983. Vol.13, №1. P.193–199.
58. Horan E. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update // Am J. Psychiatry. 2001. Vol. 158, № 2. P.163–175.
59. Ito H., Setoya Y., Suzuki Y. Lessons learned in developing community health care in East and South East Asia // World Psychiatry. 2012. Vol.11, №3. P.186–90.
60. Geller J.L. At the margins of human rights and psychiatric care in North America // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2003. Vol. 399. P.87–92.
61. Jones K., Colson P.W., Holter M.C. Cost-effectiveness of critical time intervention to reduce homelessness among persons with mental illness // Psychiatr. Serv. 2003. Vol. 54. P. 884–890.
62. Jones K. Social psychiatry in practice. The idea of therapeutic community // Harmonds-worth: Penguin Books. 2003. 190 p.
63. Joyce C.R.B. Quality of life: the state of art in clinical assessment // Quality of life: assessment and application. 1987. P. 169–79.
64. Katschnig H., Freeman H., Sartorius N. Quality of life in mental disorders. Chichester. 1997.
65. Lamb H.R., Lamb D. Factors contributing to homelessness among the chronically and severely mentally ill // Hosp. Com. Psychiatry. 1990. Vol. 41. P. 301–305.
66. Lawson F.S. The Saskatchewan Plan // Can.Nurse. 1957. P. 27–29.
67. Leff J., Trieman N. Long-stay patients discharged from psychiatric hospitals: social and clinical outcomes after five years in the community. The TAPS Project 46 // Br. J. Psychiatry. 2000. Vol. 176. P. 217–223.
68. Lipton F.R., Siegel C., Hannigan A., Samuels J. Tenure in supportive

- housing for homeless persons with severe mental illness // *Psychiatr. Serv.* 2000. Vol. 51. P. 479–86.
69. Harter L.M., Berquist Ch., Titsworth B.S., Novak D., Brokaw T. The Structuring of Invisibility Among the Hidden Homeless: The Politics of Space, Stigma, and Identity Construction // *Journal of Applied Communication Research*. 2005. Vol. 33, №4. P.305–327.
 70. Macpherson R., Shepherd G., Edwards T. Supported accommodation for people with severe mental illness: a review // *Adv. Psychiatr. Treat.* 2004. Vol. 10. P.180–188.
 71. Mares A.S., Kasprow J., Rosenheck R.A. Outcomes of supported housing for homeless veterans with psychiatric and substance abuse problems // *Ment. Hlth Serv. Res.* 2004. Vol. 6, N 4. P. 199–211.
 72. Mares A.S., Rosenheck A. Implementation of supported employment for homeless veterans with psychiatric or addiction disorders: Two-year outcomes // *Psychiatr. Serv.* 2007. Vol. 58, N3. P. 325–333.
 73. McNeil D.E.I., Binder R.L., Robinson J.C. Incarceration associated with homelessness, mental disorder, and co-occurring substance abuse // *Psychiatr. Serv.* 2005. Vol. 56, N 7. P.840–846.
 74. McQuiston H.L., Gaisman R., Tennison C. Psychosocial rehabilitation: issues and answers for psychiatry // *Comm. Ment. Hlth J.* 2000. Vol. 36. P.605–616.
 75. Middelboe T. Organization and administration // *Br. J. Psychiatry*. 1997. Vol. 171. P.251–255.
 76. Min S.-Y., Wong Y.L., Rothbard A.B. Outcomes of shelter use among homeless persons with serious mental illness // *Psychiatr. Serv.* 2004. Vol. 55. P. 284–289.
 77. Provost D., Bauer A. Trends and developments in public psychiatry in France since 1975 // *Acta Psychiatr. Scand.* 2001. Vol. 104, N 410. P. 63–68.
 78. Ridgway P., Zippel A.M. The paradigm shift in residential services: from linear continuum to support housing approaches // *Psychosoc. Rehab. J.* 1990. Vol. 13. P. 11–31.
 79. Rog D.J. The evidence on supported housing // *Psychiatr. Rehab. J.* 2004. Vol. 27. P. 334–344.
 80. Rog D.J., Marshall T., Dougherty R.H., George P., Daniels A.S., Ghose S.S., Delphin-Rittmon M.E. Permanent supportive housing: Assessing the evidence // *Psychiatr. Serv.* 2014. Vol. 65. P. 287–294.
 81. Shepard G.H.Jr. Psychoactive plants and ethnopsychiatric medicines of the Matsigenka // *J. Psychoactive Drugs*. 1998. Vol. 204. P.321–323.
 82. Susser E., Valencia E., Conover S. et al. Preventing recurrent homelessness among mentally ill men: A “critical time” intervention after discharge from a shelter // *Amer. Publ. Hlth Ass.* 1997. Vol. 87. P. 256–262.
 83. Taintor Z.C. Penetrating prisons with rehabilitation. Psychotherapy and Psychopharmacology Dissolving the Mind-Brain Bame // APA 157-th annual Meeting. New York. 2004.
 84. Thornicroft G., Bebbington P. Deinstitutionalisation – from Hospital Closure to Service Development // *Brit. J. Psychiatry*. 1989. Vol. 155. P.739–53.
 85. Tsemberis S. Housing First: The Pathways model to end homelessness for people with mental illness and addiction. Center City, MN: Hazelden Press. 2010.
 86. Tsemberis S., Asmussen S. From streets to homes: The Pathways to Housing consumer preference supported housing model // *Alcohol. Treat. Quarterly*. 1999. Vol. 17. P.113–131.
 87. Tsemberis S., Kent D., Respress C. Housing stability and recovery among chronically homeless persons with co-occurring disorders in Washington, DC // *Amer. J. Public Hlth*. 2012. Vol. 102. P.13–16.
 88. Wolins M., Wozner Y. Revitalizing residential settings. San Francisco: Jossey-Bass. 1982.
 89. Wong Y.L., Solomon P.L. Community integration of persons with psychiatric disabilities in supportive independent housing: a conceptual model and methodological considerations // *Ment. Hlth Serv.* 2002. Vol. 4. P. 13–28.
 90. Wood P.A., Hurlburt M.S., Hough R.L., Hofstetter C.R. Longitudinal assessment 7 family support among homeless mentally ill participants in a supported housing program // *J. Comm. Psychol.* 1998. Vol. 26. P. 327–344.
 91. Wykes T., Dunn G. Cognitive deficit and the prediction of rehabilitation success in a chronic psychiatric group // *Psychol. Med.* 1992. Vol. 22, N 2. P.389–398.
 92. Zippay A., Thompson A. Psychiatric housing: Locational patterns and choices // *Amer. J. Orthopsychiatry*. 2007. Vol. 77. P. 392–401.

«ЖИЛЬЁ С ПОДДЕРЖКОЙ» КАК ОДНА ИЗ ФОРМ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

И.С. Маломан, А.К. Гажа

Рассмотрены наиболее важные с точки зрения психосоциальной терапевтической интервенции аспекты оказания помощи в рамках организационной формы защищённого жилья. Освещён опыт внедрения этого вида помощи как за рубежом, так и в нашей стране. Описан континуум форм жилья с поддержкой. Дан ряд рекомендаций для

предварительной оценки возможностей независимого проживания и проблем в различных сферах жизни пациента.

Ключевые слова: шизофрения, шизофренический спектр расстройств, психосоциальная реабилитация, защищённое жильё, дома с поддержкой, групповые дома, сопровождаемое проживание.

«SUPPORTING LIVING» AS ONE OF PSYCHOSOCIAL REABILITATION METHODS

I.S. Maloman, A.K. Gaza

From a psychosocial therapy intervention point of view, more important helping aspects, have been reviewed within the framework of the organizational form of sheltered housing. There have been reviewed experiences of introducing this type of assistance both in our country and abroad. A continuum of supported-living forms is described. A number of recommendations for preliminary assessment of the possibilities of

independent living and problems in different areas of a patients life, have been given.

Key words: schizophrenia, schizophrenia's spectrum of disorders, psychosocial rehabilitation, sheltered housing, supported living, group home, assisted living.

Маломан Ирина Сергеевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, отделение клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского НИИ психиатрии-филиала, e-mail: ismaloman94@gmail.com

Гажа Андрей Константинович – кандидат педагогических наук, заслуженный врач РФ, психиатр высшей категории, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина»; ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница»

УДК616.895.87(616.8-085.2/.3)

РАННИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ – УСЛОВИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

А.В. Палин¹, О.В. Рычкова²

*¹Центр психолого-психотерапевтической помощи ГБУЗ ПКБ № 4
им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ*

*²Московский научно-исследовательского института психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Биопсихосоциальный подход к пониманию генеза и лечению психических расстройств, предложенный в XX веке, изменил взгляд на организацию помощи больным шизофренией; в последние десятилетия такая помощь продолжает стремительно развиваться. Доминировавшие ранее представления о шизофрении как о хроническом, по сути, дегенеративном заболевании, с неизбежным нарастанием симптоматики, дефицитов разного рода, незначительной вероятностью улучшения и, особенно, полного выздоровления, постепенно пересматриваются.

Первая революция в представлениях о шизофрении, ее прогнозе произошла в связи с появлением адекватной психофармакотерапии, которая стала основой лечения психоза. Использование нейролептиков ожидаемо уменьшает интенсивность продуктивных психотических симптомов, служит минимизации риска последующего ухудшения состояния, его хронификации. Альтернативы психофармакотерапии в отношении указанных целей нет. В настоящий период пришел черед изменениям взглядов и практики помощи в отношении негативных симптомов шизофрении.

Актуальность проблемы преодоления негативных симптомов при шизофрении обусловлена их распространенностью, тесной связью с клиническими исходами заболевания [62]. Значительная выраженность негативных симптомов обуславливает низкий уровень функционирования пациентов после выхода из психоза, препятствует их адаптации к социуму, ведет к инвалидизации, ложится тяжелым бременем на семью пациента [50, 65]. Эти симптомы снижают способность больных проживать самостоятельно, выполнять привычные виды деятельности, быть социально активными, поддерживать личные отношения, работать и учиться [23, 67]. Поэтому задача минимизации или профилактики негативных

симптомов высоко актуальна для практики оказания помощи больным шизофренией, значима в настоящий период [54].

Возможности фармакологического воздействия на негативные симптомы шизофрении оцениваются специалистами по-разному. Резистентность негативных симптомов к психофармакотерапии, трудности преодоления негативной симптоматики доказывают широкомасштабные исследования с использованием длительных наблюдений, данные мета-анализов [19, 30, 31, 48]. Нередко указывают на недостаточную эффективность типичных и атипичных нейролептиков для редукции негативной симптоматики и нарушений нейрокогнитивных функций [17, 29, 58, 69]. Авторы одной из публикаций обобщили результаты 168 плацебо-контролируемых исследований с суммарным объемом выборки 6503 пациентов основной и 5815 контрольной группы (плацебо-терапии) и показали, что клинически значимого снижения симптомов не удалось достигнуть с использованием нейролептиков и антидепрессантов второго поколения, иных медикаментозных и психологических вмешательств, включая транскраниальную стимуляцию мозга [29]. Отдельные эффекты купирования негативных симптомов при шизофрении отмечены при добавлении к антипсихотической терапии антидепрессантов [12, 74]. В последние годы получены данные, позволяющие говорить о возможности достижения частичной редукции негативной симптоматики на фоне терапии атипичными антипсихотиками [47, 61].

Отечественные авторы указывают на необходимость применения для преодоления негативных симптомов «... широкого спектра психотропных средств: наряду с обязательно назначаемыми атипичными/традиционными нейролептиками в схему

терапии включаются препараты других психофармакологических классов – антидепрессанты, антиконвульсанты (прегабалин), ноотропы (ноотропил, церебролизин, пантогам актив), транквилизаторы» [6]. Также указывается, что применение антидепрессантов рационально «в качестве дополнительного средства при симптомокомплексах сложной структуры», и они эффективны для «вторичной негативной симптоматики, обусловленной аутохтонными или психогенными (в т.ч. развивающимися вследствие реакции личности на болезнь) депрессивными состояниями» [2]. Очевидно, что свидетельства недостаточности существующей психофармакотерапии требуют дальнейших разработок и являются точкой роста в изучении шизофрении.

Негативные симптомы в современной интерпретации

История становления представлений о негативных симптомах при шизофрении насчитывает более 100 лет, отражена в тематических публикациях [6, 11, 26]. Такое представление изменялось в соответствии с логикой трактовки шизофрении как заболевания. И если в начальный период последнее трактовали как биологическое, нейродегенеративное, негативные симптомы интерпретировались как только нарастающие, непреодолимые. В логике биопсихосоциальной модели генез, по крайней мере, части симптомов, объясняется за счет психологических и социальных влияний, а исход заболевания представляется более оптимистично.

За последние десятилетия взгляды на «persistent», то есть устойчивые к лечению, длительно сохраняющиеся симптомы, изменились вслед за пересмотром представлений о механизмах дефицитов. Традиционное объединение негативных симптомов шизофрении в единую категорию перестало выглядеть убедительным, а совокупность симптомов подверглась анализу с использованием современных методов клинической оценки и статистики. Специалисты Национального института психического здоровья США (NIMH) провели систематический содержательный анализ стойких дефицитов при шизофрении, и на основе консенсуса экспертов создали список основных негативных симптомов [44, 45]. В качестве таковых выделены:

1. Аффективное уплощение («Blunted affect») – снижение силы и диапазона эмоциональных проявлений при вербальном и невербальном общении.
2. Так называемая «алогия» («Alogia») – бедность речи, выражающаяся в снижении речевой инициативы, обеднении содержания высказываний.
3. Мотивационное обеднение («Amotivation») – недостаток инициативы, способности к целеполаганию и следованию цели.
4. Ангедония («Anhedonia») – снижение способности получать удовольствие от деятельности, от отношений (социальная ангедония).

5. Социальное избегание, уклонение («Asociality») – снижение интереса к взаимодействиям с людьми, к поддержанию социальных связей.

Широкомасштабные исследования свидетельствуют о возможности объединения перечисленных пяти симптомов в две группы: отражающих потерю инициативы (п.п. 1 и 2) и нарушений, касающихся социальной активности, взаимодействия с сообществом (п.п. 3–5) [42, 53]. DSM-5 также обозначает «два отрицательных симптома, которые особенно заметны при шизофрении: снижение эмоциональной экспрессии и безволие» [25]. Заметим, что укрупнять группы симптомов стремятся не все авторы, некоторые последовательно придерживаются 5-факторной модели негативных расстройств при шизофрении, приводят в ее пользу аргументы в виде данных сетевого анализа результатов клинических замеров [76, 77].

Оформилась также модель, разделяющая негативные симптомы по механизму их генеза на первичные и вторичные. Первичные непосредственно связаны с шизофреническим процессом [72], в их основе лежит нейробиологический субстрат [9], включают они волевые и мотивационные нарушения, абулию и апатию [19, 30, 31, 46]. Вторичные негативные симптомы вызваны иными факторами: влиянием позитивных симптомов на поведение больного, депрессией, побочными эффектами лекарств, социальной депривацией или употреблением психоактивных веществ [46, 59].

Необходимость разграничения первичных и вторичных негативных симптомов мотивирована их различающимся терапевтическим значением: в то время как вторичные негативные симптомы могут быть улучшены путем устранения основной причины, первичные стойко сохраняются, несмотря на лечение и иные воздействия [59]. Представляют интерес модели, объясняющие как минимум часть проявлений вторичных негативных симптомов действием механизмов психологической защиты, позволяющих пациентам уклониться от требующего напряжения и чреватого негативными результатами социального взаимодействия, снизить уровень стресса [13, 68]. Очевидно, что механизмы развития негативных симптомов являются многофакторными, включая кроме нейробиологических, субстратных, психологические, социальные влияния. Поэтому помощь пациентам предполагает выход за пределы психофармакотерапии, построение программ психосоциальной поддержки, психотерапии, реабилитации.

В публикациях отечественных авторов также содержатся указания на неоднородность негативных симптомов, предлагаются термины «вторичная негативная» или «паранегативная симптоматика», с указанием на ее обратимость и особый генез (связь с неполной редукцией продуктивной симптоматики, явлениями госпитализма, депрессией и нежелатель-

ными эффектами терапии) [3]. Некоторые авторы вводят оригинальные концепты, как например, понятие «стойкого первичного негативного расстройства» [4], в структуре которого выделены компоненты, обозначенные у зарубежных исследователей («эмоциональный дефицит, обеднение речи, сужение интересов, снижение целенаправленности, дефицит социальной активности»). Прогностическая оценка пациентов, имеющих признаки указанного расстройства скорее пессимистична: «центральное ядро личности больного шизофренией не может длительно самостоятельно удерживать достигнутый в оптимальных условиях уровень адаптации и нуждается в постоянной внешней поддерживающей системе, которая предполагает регулярный контакт с врачом, цикличные реабилитационные мероприятия ...» [4].

Возможности коррекционных программ в преодолении негативных симптомов

Разработкой первых коррекционных программ для преодоления различных дефицитов больных шизофренией мы обязаны двум направлениям: нейрокогнитивной коррекции и поведенческой психотерапии. Первое направление выросло из концепции нейрокогнитивного дефицита, которая оформилась уже почти полвека назад и на рубеже веков укрепились до такой степени, что нейрокогнитивный дефицит предлагали выделять в качестве «третьей ключевой группы симптомов», наряду с позитивными и негативными расстройствами [52]. Идея о парциальных, своеобразных нарушениях когнитивных процессов (темпа и динамики, параметров внимания, разных видов памяти, процессов планирования и контроля деятельности, иногда и перцептивных действий) при шизофрении вела исследователей на протяжении многих лет, породила неисчислимое количество эмпирических работ. Генез нейрокогнитивного дефицита трактовался в русле гипотезы о «нейротоксичности» шизофрении [55, 81], и его проявления находили у давно болеющих пациентов с преобладанием негативных симптомов. По мере появления новых данных о дефицитах когнитивных процессов, о структурно-функциональных нарушениях мозга при шизофрении были установлены значительные когнитивные дефициты у впервые заболевших шизофренией пациентов; укрепились идея относить такие дефициты к этиопатогенетическим основам шизофрении, расценивать как генетические маркеры риска развития шизофрении [75]. И хотя на сегодняшний день вопрос о мозговых основах нейрокогнитивного дефицита остается открытым [9], признается, что они наряду с негативными симптомами вносят приоритетный вклад в нарушения социального функционирования пациентов [42].

Важно, что указанное направление реорганизовало помощь пациентам: были предложены многочисленные программы нейрокогнитивной коррекции, такие как «Cognitive remediation therapy» – CRT [37],

«Cognitive Enhancement Therapy» – CET [40]. В настоящее время когнитивная коррекция стала общепризнанным вариантом психологических интервенций для больных шизофренией; она включается в планы широких реабилитационных программ повсеместно, имея целью воздействие на собственно когнитивные процессы и социальное функционирование, активно использует новые компьютерные технологии [8].

Обширные мета-анализы свидетельствуют, что есть пусть и небольшие, но отчетливые влияния когнитивной коррекции на негативные симптомы при шизофрении [18]. Механизм такого влияния не вполне ясен, требует дальнейшего изучения. Доказано значение времени применения программ: более отчетливое позитивное влияние когнитивной коррекции на социальное функционирование и на негативные симптомы отмечено при проведении вмешательств на ранних этапах заболевания [80]. Значение ранних вмешательств обусловлено тем, что с каждым последующим эпизодом психоза возрастает резистентность пациента ко всем видам воздействий, как фармакологическим, так и психологическим [28].

Параллельно развивались программы, направленные на улучшение социального поведения пациентов с шизофренией – тренинги социальных навыков («social skills training»). За последние 50 лет создано, апробировано и оценено большое число программ, многие из которых доказали свою эффективность, прочно вошли в арсенал используемых при реабилитации технологий. Разработанные авторами разных стран и теоретических ориентаций, тренинги социальных навыков имеют значимые общие черты: подобный тренинг всегда представляет собой структурированную обучающую программу, где мишенями воздействия становятся более или менее широкие наборы навыков социального поведения (коммуникативные, совладания со стрессом, уверенного поведения, иные). Поведенческие программы получили новый импульс к развитию после появления концепции, обозначившей принципиальными для шизофрении нарушениями не только когнитивных процессов, но сопряженных с социальным познанием («social cognition») [75]. Благодаря влиянию этой концепции, поведенческие интервенции дополнились специализированными, нацеленными на коррекцию когнитивных процессов, причастных к познанию социальных объектов. Так возникли тренинги распознавания эмоций [78, 82], тренинги социального познания и навыков [56, 63, 75], улучшения социального функционирования больных [21]. Широкое признание специалистов получили модульные программы, ставящие задачу улучшения и когнитивных процессов, и социального познания, и поведения, такие как психологическая интегративная терапия [15, 71], программа тренировки когнитивных и социальных навыков – ТКЧН у больных шизофренией [7].

Поскольку обучение социальным навыкам затруднено из-за когнитивных нарушений у лиц с шизофренией, интеграция технологий коррекции когнитивных способностей и социальных когниций и навыков у пациентов с шизофренией выглядит не только убедительной, но и необходимой [16, 32, 71]. Эффекты предлагаемых программ подтверждаются при использовании технологий современной нейронауки [66] и демонстрируют, как параллельно с ростом эффективности социального познания у пациентов повышаются качество жизни, уровень социальной адаптации, уменьшается вероятность рецидива [51], возрастает мотивация к лечению, уровень самоуважения и удовлетворенности жизнью [35].

Данные многих исследований свидетельствуют, что проблемы с психосоциальным функционированием, стоящие за ними недостаточные социальные навыки, наблюдаются у больных шизофренией до начала заболевания и в отсутствие специальной работы стойко сохраняются либо усугубляются в дальнейшем [20, 60]. Причем если возможности преодоления когнитивного дефицита при психозе ограничены [18, 70], то обучение социальным навыкам имеет большие перспективы, именно оно содействует преодолению негативных симптомов [78].

Получены свидетельства эффективности сочетания в программах реабилитации направленных на когнитивную и на личностную сферу технологий, где в качестве последних могут использоваться арт-терапевтические методы или работа по восстановлению идентичности [38, 41]. Вносит вклад и когнитивная психотерапия, позволяющая обнаружить и преодолеть дезадаптивные убеждения пациентов в отношении себя, своего заболевания, защитные стратегии, усугубляющие проблемы [64, 68]. Многообещающими представляются технологии, развивающие когнитивный контроль над эмоциями и фокусирующиеся на преодолении дефицита удовольствия и мотивации при шизофрении [49].

Обилие инструментария психологической коррекции имеет как отрицательные, так и положительные стороны. Трудности сопоставления программ и выбора оптимальной для конкретного пациента программы уравниваются широким арсеналом используемых средств, а весьма неплохая эффективность многих интервенций, доказанная в эмпирических исследованиях, говорит о высоком потенциале развития данного направления психотерапевтической и коррекционной работы.

Модели развития негативных симптомов

В литературе приводятся аргументированные, подтвержденные данными нейровизуализационных исследований модели развития негативных симптомов с опорой на мозговые механизмы. Один из выпусков журнала «European Neuropsychopharmacology» в 2014 году был полностью посвящен последним открытиям патологии головного мозга,

связанной с негативными симптомами при шизофрении. Суммированные в публикациях данные свидетельствуют, что число отделов мозга, причастных к негативным симптомам, весьма велико. Установлен широкий круг мозговых изменений при шизофрении: от дисфункции лобно-кортикально-височных сетей, до нарушений корково-подкорковых взаимовлияний, вовлечения структур таламуса, миндалин, отделов теменной коры [57]. Но именно большой объем затронутых областей мозга позволяет утверждать, что негативные симптомы есть результат не очерченных, локализованных мозговых повреждений, но скорее отражают аномалии нейронных сетей. Последние можно объяснить последствиями депривации, неверного научения, отказа от активности любой природы, в том числе вследствие защитной стратегии, выбранной пациентом.

В такой логике рассуждают психологически и психотерапевтически ориентированные авторы. Так, А.Бек и соавт. утверждают, что на ранних стадиях психоза негативные симптомы могут формироваться как механизм психологической защиты [13, 36]. В случае, если внешние социальные или психологические стимулы чрезмерны для субъекта, не имеющего ресурсов справиться с ними, человек уклоняется от встречи с такими стимулами, тем самым получая облегчение. По механизмам научения происходит закрепление подобной тактики избегания, пассивности, отказа, и социальная изоляция, апатия, декларируемое негативное отношение, отвращение к окружающему, отказ от стимулов становятся предпочитаемыми или единственными стратегиями пациента. В дальнейшем изменение устоявшегося стереотипа отказа от активности становится сложным для пациентов. Всякая попытка преодолеть пассивность ведет к риску неудачи – в связи с утратой за период пассивности необходимых навыков коммуникации, сотрудничества, планирования действий или иных. Такая неудача рождает страх будущих неудач и блокирует попытки деятельности в дальнейшем. Возникает «порочный круг» взаимовлияний, закрепляющий отказ от активности [34, 36].

Ангедония (симптом в структуре негативной симптоматики при шизофрении) исследователями определена как следствие генетически предопределенных изменений в нейротрансмиттерных системах, приводящих к сбою в мозговой системе вознаграждения [27]. Полученные данные свидетельствуют о преимущественных нарушениях у пациентов с шизофренией способности предвидеть, предвосхищать удовольствие (так называется антиципационная ангедония) при относительно сохранной способности переживать удовольствие (консуматорная ангедония) [33, 39]. Этот дефицит свидетельствует о связи мотивационных и эмоциональных нарушений с когнитивными (напр., эпизодической памяти) и также приводит к отказу больного с шизофренией от активности. Объясняется это следующим меха-

низмом: у пациента заранее, до начала деятельности или общения, возникает убеждение, что в таких действиях нет смысла, что они никак не помогут ему пережить позитивные чувства. Заметим, что в случае, когда пациент по каким-либо причинам (пусть и внешним) вступает в контакт с человеком или начинает активность, он вполне способен переживать удовольствие от процесса или результата.

Еще одним механизмом социального отказа, избегания у пациентов с шизофренией становится интернализированная стигма – отражение в сознании пациента, усвоение им представление о себе как об ущербном, дефицитарном, человеке «второго сорта»; собственно это и является сутью стигматизации [24]. Социальное по своей природе явление – стигма, легко интериоризируется, переносится во внутренний план и становится основой представления пациента о себе, своих возможностях, ограничениях. Этому сопутствуют тяжелые чувства ущербности, стыда, с изменениями в поведении – отказом от активного взаимодействия с психически здоровыми людьми, от самопрезентации, готовность объединиться с группой психически больных. Подобный психологический вред, нанесенный пациенту стигмой, закрепляет неэффективные стратегии поведения, усугубляя проявления негативных симптомов. Понятно, что противодействие стигматизации становится значимым протективным фактором для личности пациента, предупредит углубление личностного снижения [14].

Аргументы в пользу раннего начала психосоциальной реабилитации

Появление психотических симптомов в период обострения заболевания неизбежно ведет к дезорганизации психической деятельности, к утрате стройности и строгости мышления, нарушениям внимания, темпа и динамики психических процессов, нецеленаправленности. Для пациентов, находящихся в подостром состоянии, типичны мучительные переживания психофизического дискомфорта (от симптомов, побочных эффектов медикаментов), восприятие себя как неадекватного, несостоятельного. После редукции проявлений острого психоза, продуктивных симптомов, широко распространены проявления постпсихотической астении, постпсихотической депрессии; последняя есть распространенное клиническое состояние при расстройствах шизофренического спектра [22, 79]. В психиатрическом отделении, в условиях ограничительной среды, на фоне интенсивной психофармакотерапии, как внешние влияния, так и динамика психического состояния приводят к отказу пациента от активности, любого, в том числе связанного с деятельностью или общением напряжения, к пассивно-подчиняемому поведению. Таким образом, перенесенное обострение заболевания создает опасность восприятия пациентом пассивности как хорошей, полезной

альтернативы острому психотическому состоянию, тем более, что в практике рутинной психиатрической помощи возможностей проявления конструктивной активности у больных нет. Закрепление проявлений госпитализма, паттернов пассивного, избегающего поведения происходит достаточно быстро в ситуации высокой нуждаемости психотического пациента во внешней помощи, зависимости его от внешних влияний. И тогда участие в структурированной и правильно организованной тренинговой работе становится той (возможно единственной) формой поведения, которая, с одной стороны, противостоит хаосу психотического поведения, с другой – пассивности пациента в постпсихотический период.

Как отмечено выше, ключевыми нарушениями при шизофрении являются расстройства социального познания и социального же поведения. И любые мероприятия, предполагающие включение пациентов в комфортные, поддерживающие, развивающие просоциальную направленность и восстанавливающие социальные навыки взаимодействия, будут позитивными. Важны и принципы организации тренингов, когда обучение минимизирует ошибки при выполнении заданий, неуспех, а опыт успеха формирует столь важное для больного чувство самоэффективности [43].

Еще один аргумент в пользу раннего начала восстановительной работы дает открытие дефицита антиципационной способности, вследствие чего у пациентов страдает не столько способность испытывать удовольствие, сколько ожидание, предчувствие этого удовольствия, что уже указано выше. При невозможности прогнозировать приятные ощущения умеренные, дозированные нагрузки, мероприятия, пробуждающие активность и порождающие пусть скромные, но переживания удовольствия, комфорта, интереса (что наблюдается у больных во время тренинговых сессий), становятся способом наглядного убеждения пациентов в сохраняющейся способности получать удовольствие от жизни. И такие непосредственные впечатления весомее, нежели любые вербальные рекомендации, советы и «рецепты» получения радости от жизни. Кроме того, участие в удовлетворяющей пациентов, приятной деятельности заметно повышает мотивацию к участию в дальнейшей реабилитационной работе [5].

Немаловажным аргументом в пользу вмешательства на стационарном этапе представляется организационный. В условиях российской практики психиатрической помощи пациентам с шизофренией наиболее ресурсно-оснащенными являются стационарные учреждения. Амбулаторная служба помощи психически больным в нашей стране всегда рассматривалась как дополнение, расширение стационарной¹. Поэтому логично психиатрическую помощь

¹ Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов статьи.

сделать максимально эффективной, используя имеющиеся ресурсы психиатрического стационара, в том числе для осуществления реабилитационных, психосоциальных мероприятий.

Проблема стигматизации и самостигматизации пациентов также оптимальным образом решается при ранней стационарной реабилитационной работе. При проведении тренинговых занятий пациент находится в группе, состоящей из других больных, а внимание ведущего (или терапевтов) направлено на пациентов. Такая ролевая позиция в значительной степени уменьшает ощущение собственной «особости», неадекватности, повышает у больных ощущение своей ценности. Любой успех, похвала, достижение ведут к росту чувства самоэффективности, предупреждая катастрофическое снижение самооценки, типичное для больных после обострения психоза. Активное групповое взаимодействие направлено и против саморазрушительных негативных мыслей, которые препятствуют участию в социальных действиях (мыслях, связанных с ощущением собственной ненужности, неинтересности, ущербности). Ранее ведущими отечественными специалистами была сформулирована концепция берегающе-превентивной реабилитации, которая предполагала «отодвинуть возможно дальше от начала заболевания существование больных в условиях социальной адаптации, ограниченного социального функционирования и неудовлетворительного качества жизни» для уменьшения их негативного влияния на поведение и личность пациента [1].

И, наконец, нельзя забывать, что тренинговые мероприятия позволяют пациенту заранее, до выхода в «большую жизнь», проиграть ситуации, для него актуальные и сложные, как, например, взаимодействия с членами семьи, ранее отличавшиеся конфликтностью, высоким уровнем непонимания, ситуации знакомства, трудоустройства, неформального или формализованного общения, иные. Пациент загодя оснащается новыми навыками, необходимыми в

жизни, а выход за пределы стационара осуществляется экологичным способом.

Завершить высказанные нами аргументы в пользу раннего доступа к реабилитационным вмешательствам стоит ссылкой на общие закономерности, сформулированные экспертами ВОЗ, по мнению которых улучшение функциональных результатов обусловлено именно ранним вмешательством, а обеспечение доступности реабилитации может «сократить расходы на здравоохранение за счет сокращения госпитализаций, снижения ограничений активности и улучшения качества жизни» [83].

Реализация модели раннего стационарного вмешательства

В условиях ГБУЗ ПКБ №4 ДЗ г.Москвы в рамках реформирования психиатрической службы был создан центр психолого-психотерапевтической помощи, что позволило концентрировать ресурсы специалистов, осуществляющих психосоциальную реабилитацию: врачей-психиатров и психотерапевтов, клинических психологов, специалистов по социальной работе, социальных работников. Были разработаны, апробированы разные виды помощи для психически больных, в том числе для больных шизофренией. В числе программ, доступных пациентам на этапе стационара, психообразовательные занятия, тренинги бытовых навыков, социальных навыков, арт-терапевтические и музыкально-терапевтические мероприятия, танцевально-двигательная терапия, мотивационные тренинги для больных с шизофренией и для пациентов с коморбидными расстройствами.

В настоящее время проводится исследование с целью определения возможностей, сложностей и оценки непосредственных и отсроченных эффектов интервенций, осуществленных на раннем стационарном этапе, в том числе в виде повышения мотивации на дальнейшее участие в реабилитационной работе, формирования релевантных социальному восстановлению стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Берегающе-превентивная психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 1. С. 5–9.
2. Данилов Д.С. Современные психофармакотерапевтические подходы к коррекции негативных расстройств у больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2014. № 3. С. 69–79.
3. Зинчук М.С. Негативные расстройства и качество жизни больных шизофренией: клинический, адаптационный и терапевтический аспекты. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Томск, 2013.
4. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Бурминский Д.С. Динамика выраженности стойкого первичного негативного расстройства у больных приступообразной шизофренией // Психиатрия. 2015. № 3. С. 5–15.
5. Семенова Н.Д., Гурович И.Я. Модуль формирования мотивации к реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т.24, №4. С.31–36.
6. Смулевич А.Б., Романов А.В., Воронова Е.И., Мухорина А.К., Читлова В.В., Сорокина О.Ю. Эволюция учения о шизофреническом дефекте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2017. № 9. С.4–14.
7. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Долныкова А.А., Шмуклер А.Б. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т.17, №4. С. 67–78.
8. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. Нарушения социального познания. Новая парадигма в исследованиях центрального психологического дефицита при шизофрении. Изд-во «ФОРУМ». 2015. 288 с.
9. Шмуклер А.Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 86–95.
10. Arango C., Garibaldi G., Marder S.R. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: A review of clinical trials. Sch. Res. 2013. Vol.150. P.346–352.
11. Azorin J.M., Belzeaux R., Adida M. Negative Symptoms in Schizophrenia: Where We have been and Where We are Heading. // CNS Neurosci. Ther. 2014. Vol.20, №9. P.801–808.
12. Barnes T., Leeson V., Paton C. et al. Long-Term Antidepressant Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: The ACTIONS Study // Sch. Bull. 2017. Vol. 43, №1. P.214–215.
13. Beck A.T., Rector N.A., Stolar N., Grant P.M. Schizophrenia: Cognitive

- theory, research, and therapy. New York: The Guilford Press, 2009.
14. Boyd J.E., Emerald P.A., Otilingam P.G., Peters T. Internalized stigma of mental illness (ISMI) scale: A multinational review. // *Compr. Psychiatry*. 2014. Vol. 55. P.221–231.
 15. Brenner H., Hodel B., Roder V., Corrigan P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia // *Sch. Bull.* 1992. Vol.18, №1. P.21–26.
 16. Bucci P., Piegari G., Mucci A. et al. Neurocognitive individualized training versus social skills individualized training: a randomized trial in patients with schizophrenia // *Sch. Res.* 2013. Vol.150. P.69–75.
 17. Buckley P.F., Stahl S.M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol.115, № 2. P. 93–100.
 18. Cella M., Preti A., Edwards C., Dow T., Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: a network meta-analysis // *Clin. Psychol. Rev.* 2017. Vol.52. P.43–51.
 19. Chang W., Hui C.L., Tang J.Y. et al. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study // *Sch. Res.* 2011. Vol.133. P.22–28.
 20. Chien W.T., Leung S.F., Yeung F.K. et al. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013. Vol.9. P.1463–1481.
 21. Choi K.H., Kwon J.H. The effectiveness of social-cognition enhancement training (SCET) for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial // *Comm. Ment. Health J.* 2006. Vol.42, №2. P.177–187.
 22. Conley R.R., Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D.E., Kinon B.J. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia // *Sch. Res.* 2007. Vol.90. P.186–197.
 23. Corcoran C., Kimhy D., Parrilla-Escobar M. et al The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. P.251–261.
 24. Corrigan P.W., Watson A.C. The paradox of self-stigma and mental illness // *Clin. Psychology: Science and Practice.* 2002. Vol.9. P.35–53.
 25. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
 26. Dollfus S., Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia // *Sch. Res.* 2017. Vol.186. P.3–7.
 27. Eisenberger N.I., Berkman E.T., Inagaki T.K. et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward // *Biol Psychiatry*. 2010. Vol.68. P.748–754.
 28. Emsley R., Chiliza B., Asmal R., Harvey B.H. The nature of relapse in schizophrenia. // *BMC Psychiatry*. 2013. Vol.13. P.50.
 29. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D. et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials // *Sch. Bull.* 2015. Vol. 41, №4. P.892–899.
 30. Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome // *Sch. Res.* 2013. Vol.147, №1. P.157–162.
 31. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. // *Lancet Psychiatry*. 2018. Vol. 5, №8. P.664–677.
 32. Galderisi S., Piegari G., Mucci A. et al. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010. Vol.260. P.305–315.
 33. Gard D.E., Kring A.M., Gard M.G., Horan W.P., Green M.F. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure // *Sch. Res.* 2007. Vol.93. P.253–260.
 34. Granholm E., Ben-Zeev D., Link P.C. Social disinterest attitudes and group cognitive-behavioral social skills training for functional disability in schizophrenia // *Sch. Bull.* 2009. Vol.35. P.874–883.
 35. Granholm E., Holden J., Link P., McQuaid J., Jeste D. Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Social Skills Training for Older Consumers With Schizophrenia: Defeatist Performance Attitudes and Functional Outcome // *Am. J. Geriatric Psychiatry*. 2013. Vol. 21, №3. P.251–262.
 36. Grant P.M., Beck A.T. Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia // *Sch. Bull.* 2009. Vol.35. P.798–806.
 37. Green M. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? // *Am. J. Psychiatry*. 1993. Vol.150. P. 178–187.
 38. Hamm J., Hasson-Ohayon I., Kukla M., Lysaker P. Individual psychotherapy for schizophrenia: trends and developments in the wake of the recovery movement. // *Psychol. Res. Behav. Manag.* 2013. Vol.6. P. 45–54.
 39. Heerey E.A., Gold J.M. Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior // *J. Abnorm. Psychol.* 2007. Vol.116. P.268–278.
 40. Hogarty G.E., Flesher S., Ulrich R. et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol.61. P.866–876.
 41. Isserow J. Looking together: Joint attention in art therapy. // *Int. J. Art. Therapy. Inscape.* 2008. Vol.13, №1. P.34–42.
 42. Kaneko K. Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning // *Yonago Acta Medica*. 2018. Vol.61. № 2. P. 91–102.
 43. Kern R.S., Green M.F., Mitchell S. et al. Extensions of errorless learning for social problem-solving deficits in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 513–519.
 44. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., McKenney P.D., Alphas L.D., Carpenter W.T. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1989. Vol.30, №2. P.119–123.
 45. Kirkpatrick B., Fenton W., Carpenter W., Marder S. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms // *Sch. Bull.* 2006. Vol.32, №2. P.214–219.
 46. Kirschner M., Aleman A., Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment // *Sch. Res.* 2017. Vol.186. P.29–38.
 47. Krause M., Zhu Y., Huhn M., Schneider-Thoma J. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Arch Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2018. Vol.268. P.625–639.
 48. Kreyenbuhl J., Buchanan R.W., Dickerson F.B., Dixon L.B. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations // *Sch. Bull.* 2010. Vol. 36. P.94–103.
 49. Kring A.M., Caponigro J.M. Emotion in schizophrenia: Where feeling meets thinking // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2010. Vol. 19. P.255–259.
 50. Kurtz M.M., Moberg P.J., Ragland J.D., Gur R.C., Gur R.E. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: A 1- and 4-year prospective study // *Sch. Bull.* 2005. Vol.31, №1. P.167–174.
 51. Kurtz M.M., Mueser K.T. A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia // *J. Consult. Clin. Psychol.* 2008. Vol.76. P.491–504.
 52. Lewis R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? // *Rev. Psychiatr. Neurosci.* 2004. Vol. 29, №2. P. 102–113.
 53. Liemburg E., Castelein S., Stewart R. et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. // *J. Psychiatry. Res.* 2013. Vol.47, №6. P.718–725.
 54. Lutgens D., Lepage M., Manchanda R., Malla A. Persistent negative symptoms in schizophrenia: survey of Canadian psychiatrists. // *Intern Psychiatry*. 2013. Vol.10, №3. P. 69–72.
 55. Mathalon D., Rapoport J., Davis K., Krystal J. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol.60, №8. P.846–848.
 56. McQuaid J., Granholm E., McClure F., Roepke S. et al. Development of an integrated cognitive-behavioral and social skills training intervention for older patients with schizophrenia // *J. Psychother. Pract. Res.* 2000. Vol. 9, №3. P.149–156.
 57. Millan M.J., Fone K., Steckler T., Horan W.P. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment // *Eur. Neuropsychopharm.* 2014. Vol.24, №5. P.645–692.
 58. Moller H.J., Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 265, №7. P. 567–578.
 59. Mucci A., Merlotti E., Üçok A., Aleman A., Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Sch. Res.* 2017. Vol.186. P.19–28.
 60. Mueser K.T., Deavers F., Penn D.L. et al. Psychosocial treatments for schizophrenia. // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2013. Vol.9. P.465–497.
 61. Nemeth G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 1103–1113.
 62. Patel R., Jayatilleke N., Broadbent M. et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method // *BMJ Open*. 2015. Vol.5, N9. e007619.
 63. Penn D., Roberts D., Combs D., Sterne A. Best Practices: The Development of the Social Cognition and Interaction Training Program for Schizophrenia Spectrum Disorders // *Psychiat. Services*. 2007. Vol.58, N4. P. 449–451.
 64. Perivoliotis D., Cather C. Cognitive behavioral therapy of negative symptoms // *J. Clin. Psychol.* 2009. Vol.65. P.815–830.
 65. Perlack D., Rosenheck R., Kaczynski R. et al. Special section on CATIE baseline data: components and correlates of family burden in schizophrenia // *Psychiatric Services*. 2006. Vol.57. P.1117–1125.
 66. Popova P., Popov T., Wienbruch C. et al. Changing facial affect recognition in schizophrenia: Effects of training on brain dynamics // *NeuroImage: Clinical*. 2014. Vol.6. P.156–165.

67. Rabinowitz J., Levine S.Z., Garibaldi G. et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data // *Sch. Resear.* 2012. Vol. 137m, N1–3. P. 147–150.
68. Rector N.A., Beck A.T., Stolar N. The negative symptoms of schizophrenia: A cognitive perspective // *Can. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 50. P. 247–257.
69. Remington G., Foussias G., Fervaha G. et al. Treating negative symptoms in schizophrenia: an update // *Curr. Treat. Options Psychiatry.* 2016. Vol. 3. P. 133–150.
70. Revell E.R., Neill J.C., Harte M., Khan Z., Drake R.J. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia // *Sch. Res.* 2015. Vol. 168, N1–2. P. 213–222.
71. Roder V., Mueller D., Mueser K., Brenner H. Integrated psychological therapy for schizophrenia: Is it effective? // *Sch. Bull.* 2006. Vol. 32, N1. P. 81–93.
72. Sarkar S., Hillner K., Velligan D.I. Conceptualization and treatment of negative symptoms in schizophrenia // *World J. Psychiatr.* 2015. Vol. 5, N4. P. 352–361.
73. Silverstein S.M., Spaulding W.D., Menditto A.A. et al. Attention shaping: a reward-based learning method to enhance skills training outcomes in schizophrenia // *Sch. Bull.* 2009. Vol. 35. P. 222–232.
74. Singh S.P., Singh V., Kar N., Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 197, N3. P. 174–179.
75. Social Cognition and Schizophrenia // P.W. Corrigan, D.L. Penn (Eds). – APA, Wash. 2001. 327 p.
76. Strauss G.P., Esfahlani F.Z., Galderisi S. et al. Network Analysis Reveals the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. // *Sch. Bull.* 2019. Vol. 45, N5. P. 1033–1041.
77. Strauss G.P., Nuñez A., Ahmed A.O. et al. The Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* 2018. Vol. 75, N12. P. 1271–1279.
78. Turner D.T., McGlanaghy E., Cuijpers P. et al. Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis // *Sch. Bull.* 2018. Vol. 44, N3. P. 475–491.
79. Upthegrove R., Birchwood M., Ross K. et al. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2010. Vol. 122. P. 211–218.
80. Ventura J., Subotnik K.L., Gretchen-Doorly D., Casaus L., Boucher M., Medalia A., Bell M.D., Helleman G.S., Nuechterlein K.H. Cognitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: A randomized controlled trial. // *Sch. Res.* 2019. Vol. 203. P. 24–31.
81. Weinberger D., McClure R. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59, N6. P. 553–558.
82. Wölwer W., Frommann N. Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR) // *Sch. Bull.* 2011. Vol. 37, N2. P. 63–70.
83. World Report on Disability. Geneva: World-Health-Organisation. 2011

РАННИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ – УСЛОВИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

А.В. Палин, О.В. Рычкова

Психосоциальная реабилитация в психиатрии, приобретая все большее значение и признание, порождает вопросы и дискуссии. Одним из таких дискуссионных вопросов является соотношение (временное, организационное) реабилитации с психофармакотерапией, особенно для пациентов с психозами при расстройствах шизофренического спектра, что требует научной оценки, рефлексии и практического изучения.

Целью статьи является теоретическое рассмотрение возможностей раннего, осуществляемого на стационарном этапе, начала реабилитационных мероприятий, обоснование их в качестве необходимого условия дальнейшей лечебно-реабилитационной работы по восстановлению

пациента после психоза.

Выводы. Реабилитация пациентов с расстройствами шизофренического спектра требует специализированных мероприятий уже в ранний период, на этапе стационарного лечения психоза. Ранние интервенции обеспечивают формирование мотивации к дальнейшему прохождению реабилитации, предупреждают самостигматизацию, вторичные негативные симптомы, поддерживают активную, конструктивную (субъективную) позицию пациента по отношению к своему заболеванию.

Ключевые слова: психосоциальная реабилитация, расстройства шизофренического спектра, негативные симптомы, социальные навыки.

EARLY PSYCHOSOCIAL INTERVENTIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS AS A CONDITION FOR EFFECTIVE TREATMENT AND REHABILITATION

A.V. Palin, O.V. Rychkova

The role of psychosocial rehabilitation in psychiatry is gaining recognition though this field still has a number of challenges and questions. Among them are temporal and organizational aspects of rehabilitation in connection with psychopharmacotherapy, especially for psychotic patients with schizophrenia spectrum disorder. This issue requires scientific evaluation, reflection and practical investigation.

Goal: Theoretical analysis of the opportunities for an early start of rehabilitation during the in-patient treatment phase, elaboration of grounds for such an early start of rehabilitation as an essential condition for patient's

successful recovery after psychosis.

Conclusions of theoretical analysis: Rehabilitation of patients with schizophrenia spectrum disorder requires special interventions in early phase, as soon as the patient is free of psychosis. Early interventions stimulate development of motivation for further rehabilitation and support patient's active and constructive attitude towards his disorder.

Key words: psychosocial rehabilitation, schizophrenia spectrum disorder, motivation, negative symptoms

Палин Александр Васильевич – заведующий центром психолого-психотерапевтической помощи ГБУЗ ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: ravelpalin@yandex.ru

Рычкова Ольга Валентиновна – доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; профессор ФГБОУ ВО Московского государственного психолого-педагогического университета; e-mail: rychkovao@bk.ru

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Г.В. Ломакина¹, В.Г. Косенко¹, Л.М. Шулькин¹, М.И. Агеев¹, Н.А. Косенко¹,
Ю.В. Гридина², А.В. Романенко¹, Е.Ф. Чебагина³

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

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

³ГБУЗ «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Методологические основы отечественной психиатрии до сих пор подвергаются пересмотру, особенно актуальному после перехода на (МКБ-10). Пересмотр оказался настолько существенным, что вызвал опасение за «конец классической психиатрии» [49, 59]. Особенно серьезно оказалась затронутой область пограничных психических расстройств. Традиционные области пограничной психиатрии – неврозы, реактивные состояния и патология личности, стали рассматриваться и обозначаться по-новому. В данной статье акцентировано внимание на разделе F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», который объединяет большую группу расстройств (F40–48), соотносимых с концепцией невроза и отличающихся частым сочетанием в клинической картине симптомов тревоги и депрессии. Теория и практика невротических расстройств является одной из сложнейших биопсихосоциальных областей медицины и здравоохранения, для которой концептуальные подходы имеют определяющее значение.

Отказ от понятия «невроз» в МКБ-10 связан с целями статистической классификации и сменой медико-биологической парадигмы психиатрии на биопсихосоциальную, что не отвергает классическую концепцию невроза В.Н.Мясищева, который рассматривал невроз, прежде всего, как функциональное, психогенное нервно-психическое заболевание, вытекающее из тяжелых переживаний личности, неразрывно связанных с условиями ее жизни [29].

В настоящее время одним из приоритетных направлений в психиатрии признается изучение ее социальных аспектов [48]. Важнейшим критерием психического расстройства признано нарушение социального

функционирования. В XXI веке одной из социальных и медицинских проблем является постарение населения [56, 78]. Переход на биопсихосоциальную парадигму привел к выделению в психиатрии ряда клинических направлений, отнесенных к позднему онтогенезу, таких, как геронтопсихиатрия и ее разделы – социальная геронтопсихиатрия [51], пограничная геронтопсихиатрия. При этом следует учитывать, что на сегодня так и не существует единой общепринятой классификации возрастных периодов развития человека, в том числе и четкого определения возрастных границ.

Рост контингента пожилого населения в мире одновременно сопровождается увеличением среди них числа психических заболеваний [70]. Так, по Краснодарскому краю с 2013 по 2014 год зарегистрировано в 2 раза больше больных старше трудоспособного возраста, страдающих психическими расстройствами и расстройствами поведения [32]. В то же время по численности преобладают так называемые пограничные расстройства [58, 69]. Эпидемиологические исследования указывают на то, что женщины примерно в 2 раза чаще страдают тревожно-депрессивными расстройствами. Более высокий риск развития депрессии и тревожных расстройств у женщин в сравнении с мужчинами является одним из наиболее известных и устойчиво выявляемых фактов эпидемиологии психических расстройств [72].

Цель: представить релевантную информацию о современных методологических проблемах психиатрии, касающихся невротических расстройств в возрастном и гендерном аспекте в контексте сохранения трудоспособности в послепенсионном периоде.

Материалы и методы

Проведен обзор современной научной литературы (оригинальные статьи, монографии, мета-анализы) по данной теме, актуальность которой обусловлена социальными преобразованиями в сфере пенсионных реформ.

Результаты и обсуждение

С введением МКБ-10 коренному концептуальному пересмотру подверглась область пограничной психиатрии, включая неврозы, реактивные состояния и патологию личности. МКБ-10 ввела в психопатологию целый ряд новых теоретических принципов, существенно расширила и усложнила картину значительного числа понятий психических расстройств непсихотического уровня. Многие ключевые категории психопатологии стали обозначаться по-новому. Понятие нозологии как «единства клиники, динамики и этиопатогенеза» сменилось на нозографию как преимущественно таксономическое описание условных психопатологических единиц, которые стали обозначаться термином «расстройство». Среди них – невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства. Эта группа расстройств объединена по признаку связи с концепцией невроза и основной части этих расстройств с психологическими причинами.

Отрицание в МКБ-10 таких традиционных для отечественной психиатрии категорий как «невроз», «психоз» и «психопатия» породило принципиально новое понимание взаимосвязи психопатологических проявлений с социальными критериями психической состоятельности и дееспособности. Вместо прямой зависимости диагноза от психопатологических характеристик и прогноза в МКБ-10 было введено представление о нарушениях социального функционирования, как важнейшем критерии психического расстройства. В результате стал более отчетливым переход от традиционных медико-биологических воззрений к социально-психологической парадигме [2]. В связи со сменой парадигмы в современной психиатрии принципиальным в методологическом плане оказался учет социальной обусловленности диагностики.

Методологические подходы к изучению старения и пограничных психических расстройств позднего возраста долгое время были представлены в рамках нейropsychологической парадигмы. Примерно с середины прошлого века начинает формироваться биопсихосоциальная парадигма, призывавшая принимать во внимание три уровня, формирующие здоровье и болезнь – биологический, психологический и социальный. Окончательно сформулирована данная концепция психосоматиком G.L.Engel [61]. Согласно данной концепции, все уровни системы более или менее равны и значимы. Нельзя сводить болезнь или условия ее возникновения только к одному уровню. Также невозможно обосновать, как социальные факторы могут влиять на здоровье, минуя факторы биологические, так как социальное невозможно без

биологического. Работы G.L.Engel и его сторонников упрочили биопсихосоциальный модельный подход в медицине на долгое время [61].

Ведущие советские и российские геронтопсихиатры – С.И.Гаврилова [8–10], Я.Б.Калын [15], Н.Ф.Шахматов [53], Н.М.Михайлова [28], В.Я.Семке [43], Ю.И.Полищук [33, 34, 36] и др. отмечали, что область пограничной, «малой» геронтопсихиатрии остается недостаточно разработанной в вопросах эпидемиологии, патоморфоза, этиопатогенеза с уточнением роли и значения биологических, психологических и социальных факторов особенно в связи с интенсивным развитием внебольничных форм геронтопсихиатрической помощи [8, 9, 10, 15, 16, 28, 33, 34, 43, 53].

Н.Ф.Шахматов [53] в своем фундаментальном труде по психическому старению опирался на позиции биопсихологической парадигмы и показал неразрывную связь психологических и биологических сторон старения. Он доказал, что благоприятные формы психического старения характеризуются гармоничным снижением физических и психических функций (при качественной сохранности их функционирования).

Биопсихосоциальная модель была значимой в свое время как реакция на биомедицинский редукционизм, но ее историческая роль уже сыграна. Психические болезни сложны и в силу этого, считает S.N.Ghaemi, биопсихосоциальной модели нельзя доверять [62]. Действительно, эта модель не дает ответа на вопрос: как выбрать? Как расставить приоритеты одного аспекта над другим? Реально ли учесть и воздействовать на все три аспекта? Призыв «индивидуализировать терапию в соответствии с потребностями пациента» на практике может означать, что кто-то акцент ставит на биологический аспект, или психический, или социальный. Медикаментозное лечение и психотерапия всегда считались более эффективными в комплексе, чем взятые в отдельности, но на практике иногда использование одного метода может дать лучший результат, чем использование множества методов.

Хотя биопсихосоциальная модель продолжает подвергаться критике в связи с ее ограниченностью, но она не перестает развиваться. К примеру, предложенная модель BPS-Pathways [63] описывает, как можно концептуально отделить, определить и измерить биологические, психологические и социальные факторы и тем самым найти детальные взаимосвязи между этими факторами.

В.Я.Семке [43] на основе многолетнего изучения пограничных и аддиктивных расстройств, акцентирует внимание на изменении в парадигме научных знаний и считает плодотворным системное использование разных методологических подходов – эпистемологического, экстранозологического, этиопатогенетического, эпидемиологического, экологического, эволюционного, этнографического, этологического,

эниологического, этического, эстетического, экономического (двенадцать «Э»).

В современной геронтопсихиатрии на смену биопсихосоциальной модели пришла биопсихосоциальноэтическая или биопсихосоциодуховная модель, которая ставит целью объединить «все миры» человека – биологический, психологический, социальный и духовный [13]. В преодолении духовной деградации современного общества значительное место принадлежит возрождению религиозных ценностей. В этом аспекте обсуждаются возможности взаимодействия психологов, психиатров и церкви в решении проблем психического здоровья населения, а также религиозные ресурсы психиатрии, особенно значимые в пограничной геронтопсихиатрии, тем более, что с возрастом регрессивным изменениям может подвергаться только биологический организм, а духовный и интеллектуальный потенциал не только не снижается, но может даже расти [35, 36, 44, 45].

В.М.Розин говорит о необходимости «духовной навигации» для каждого человека, в том числе и для тех, кто не религиозен. «Духовная навигация – это наблюдение за собой, продумывание своей жизни, ее смысла и назначения, это стремление реализовать намеченный сценарий жизни (скрипт), отслеживание того, что из этого получается реально, осмысление опыта своей жизни, собирание себя вновь и вновь, наконец, работа на культуру, человека и здоровье, противостояние нежизненности и разрушению» [40, 41]. Однако акцент на духовной составляющей может создать впечатление, что болеть должны лишь психологически несовершенные и аморальные личности.

Таким образом, следует констатировать, что актуальным является разработка методологических подходов к изучению пограничной геронтопсихиатрии в определении соотношений и роли биологических, психологических, социальных и духовных факторов патогенеза и терапии невротических и других непсихотических расстройств в пожилом возрасте.

На протяжении XX столетия ускорение темпов развития и увеличение продолжительности жизни привело к перераспределению возрастного состава популяций. В докладе Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) указано, что благодаря успехам медицины, которые позволяют увеличивать продолжительность жизни, к 2050 году число людей старше 60 лет может удвоиться [77, 78]. При этом следует учитывать, что на сегодня в мире так и не существует единой общепринятой классификации возрастных периодов развития человека, в том числе и четкого определения возрастных границ.

Современные трактовки возрастных границ, согласно классификации ВОЗ, определяют пожилой возраст 60–74 годами, старческий – 75–90 лет и долголетие старше 90 лет. Для анализа рекомендованы группы населения предпенсионного возраста, первого пятилетия пребывания на пенсии и последующих пяти лет постпенсионного периода.

Возрастные границы категории «пожилой возраст» недостаточно четко определены и могут варьировать в разных странах. Организация Объединенных Наций (ООН) и ВОЗ считают началом пожилого возраста рубеж в 60 лет [67, 71], отмечая при этом, что в развивающемся мире пожилой возраст ассоциируется скорее не с определенным возрастом, а с потерей прошлых ролей (и приобретением взамен новых) и невозможностью активно участвовать в жизни общества [60].

В 1965 году в нашей стране принята схема возрастной периодизации, которая относит к зрелому возрасту мужчин от 36 до 60 лет и женщин от 36 до 55 лет; к пожилому – мужчин 61–74 года и женщин 56–74 года; к старческому – 75–90 лет мужчин и женщин; к долгожителям – старше 90 лет [7]. В феврале 2016 года Правительство РФ приняло «Стратегию действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года», в которой выделены возрастные группы граждан старшего поколения – 60–64 года, 65–80 лет и старше 80 лет. Группа 60–64 года определена как продолжающая осуществлять трудовую деятельность, то есть достаточно активная в экономическом и социальном плане [47].

Ключевыми целями государства в «Стратегии» названы «устойчивое повышение продолжительности, уровня и качества жизни граждан старшего поколения, стимулирование их активного долголетия». При этом целью работников медико-социальных служб (гериатров, геронтологов, социальных педагогов и геронтопсихологов), как подчеркивают многие зарубежные авторы, является не просто увеличение продолжительности жизни «любой ценой», но достижение активной старости, удлинение периода работоспособности и оптимального состояния здоровья [73, 76].

Федеральным законом № 350-ФЗ от 3 октября 2018 года увеличен возраст выхода на пенсию и для мужчин, и для женщин на 5 лет. В Закон внесены смягчающие поправки, которые предложил 29 августа 2018 года Президент РФ В.В.Путин в своём публичном выступлении, согласно которым понятие «предпенсионный возраст» на этапе переходного периода до 2028 года расширяется и включает пять лет до наступления пенсионного возраста, а не два года как было принято считать ранее. Повышение пенсионного возраста для женщин до 60 лет, для мужчин – до 65 лет будет происходить с постепенным темпом на один год каждый год и правом оформить пенсию на шесть месяцев раньше [39]. При этом границы в 65 и 60 лет нельзя считать четко установленными, так как относительно некоторых профессий предусмотрен гораздо более ранний возраст выхода на пенсию. К какой градации теперь следует отнести возраст 55–60 лет у женщин и 60–65 лет у мужчин?

Этот вопрос не риторический. В психиатрии не рассматривалась проблема возрастной периодизации для пациентов пожилого и старческого возраста.

В работах психиатров, посвященных невротическим расстройствам депрессивного спектра у пожилых пациентов, берутся для сравнения периоды в 5 или 10 лет в промежутке от 55 до 90 лет [27, 34].

В современной науке для определения возраста как дифференцированной меры времени человеческой жизни применяется многомерный подход. В соответствии с ним выделяются хронологический, биологический, психологический и социальный возрасты, которые не совпадают в полной мере с календарным возрастом (хронологическим или паспортным) человека. Пенсионный и предпенсионный возраст относятся к категории социального возраста, который устанавливается на основе экономических, профессиональных и демографических факторов, привязывается к календарному возрасту и утверждается законодательством государства. Стоит отметить, что в литературе для этого периода жизни используются самые разные термины: старший период жизни, поздняя взрослость, поздняя зрелость, обратный период развития и др. Этот возраст именуется также пожилым, поздним, преклонным, пенсионным, послетрудовым, пресенильным, старческим и даже третьим и четвертым возрастом. Обладателей таких возрастов называют: пожилые, престарелые, старики, пенсионеры, люди старшего поколения, старшего трудоспособного возраста, долгожители и т.д. Чаще всего употребляются термины – пожилой, поздний и старческий возраст [5, 12]. Причем определения даются не всем этим дефинициям, да и окончательного разграничения между вышеперечисленными понятиями так и не произошло.

Поэтому исследователи вкладывают разный смысл в понятие «возраст» человека. Это может быть уровень психического развития, или личностной зрелости, или жизненный опыт. К примеру, Э.Эриксон выделил 8 основных этапов психосоциального развития личности, последний из которых – этап поздней зрелости 65 лет и старше [55].

Существуют классификации, не привязанные к хронологическому возрасту. Еще в 1963 году ВОЗ предложила разделить всех старых людей на группы не по возрасту, а по степени активности: общественно активные – физически активные люди, способные самостоятельно вести домашнее хозяйство или помогать семье, продолжать профессиональную или иную трудовую деятельность; индивидуально активные – люди, способные к элементарному самообслуживанию, передвижению в пределах ограниченной территории; неактивные – люди, не способные к самому элементарному самообслуживанию, передвижению в пределах ограниченной территории, неподвижные, прикованные к постели, нуждающиеся в постоянном уходе [цит. по 3]. То есть, гетерохронность развития в любом возрасте и чрезвычайная разнообразность личностных характеристик и особенностей позволяет выделять пред- и постпенсионный возраст без жесткой хронологической привязки [23].

Вышеизложенное позволяет заключить, что не хронологический возраст, а психосоциальный и соматический статус должен определять в геронтопсихиатрии подходы к лечению пациентов с невротическими расстройствами. В методологическом аспекте группы пациентов для сравнения должны комплектоваться не по хронологическому признаку, а по личностным и соматическим характеристикам. Лечение пациентов с невротическими расстройствами в постпенсионном возрасте целесообразно планировать с учетом результатов патопсихологических методик, позволяющих определить «мишени» психотерапии.

К наиболее частым расстройствам пожилого и старческого возраста относятся нарушения когнитивных функций, недооценка значимости которых препятствует своевременной диагностике и лечению на недементных стадиях. Как следует из результатов работы Е.В.Руженской и соавт. [42], эффективное использование интеллектуальных ресурсов, контроль вегетативных дисфункций, эмоциональная стабилизация позволяют старшему поколению длительное время сохранять полноценные позиции в обществе. Этому способствует применение психореабилитационных технологий – когнитивная активация и повышение эмоциональной устойчивости в рамках когнитивного тренинга, технологии физической активации и т.д. [37, 42, 46].

В российской действительности достижение пенсионного возраста далеко не всегда сопровождается прекращением трудовой деятельности, выходом из профессии. Экономисты, социологи, психологи все чаще поднимают проблему трудовой занятости населения постпенсионного возраста [18]. Многие авторы считают, что нет каких-либо объективных причин, препятствующих нормальной трудовой деятельности таких граждан, при условии ясности их сознания [1, 31]. Но главное – мотивация [24, 50]. Б.Г.Ананьев [1] отмечал, что именно в поздние периоды человеческой жизни, гораздо более чем в ранние, функциональная работоспособность сенсорных и двигательных органов зависит от силы внутренних побуждений, что подчеркивает значимость субъектной активности человека.

Продолжение трудовой деятельности после наступления пенсионного возраста обусловлено многими причинами, среди которых финансовая составляющая занимает одно из ведущих мест. В течение последних лет число работающих пенсионеров в России растет. Однако финансовый статус 41% пенсионеров без работы и 18% работающих пенсионеров находится ниже порога бедности. Наблюдение до 2016 года показывает, что доходы пенсионеров в течение нескольких лет реформы продолжают снижаться [50]. В то же время продолжающие работу по своей профессии пенсионеры отмечают несколько меньший темп ухудшения здоровья, чем сменившие специальность и не работающие [52].

Психиатрическая патология пожилых граждан как ранее, так и теперь изучается в довольно ограниченном диапазоне, в основном это деменция, болезнь Альцгеймера, сенильные психозы [17, 38]. В то же время по численности преобладают так называемые пограничные расстройства, на их долю, по данным В.Д. Карвасарского [17] приходится 20,8% среди всех психических заболеваний пожилого населения.

В России и в мире самыми распространенными стали нарушения адаптации, стрессовые, психосоматические и соматоформные, депрессивные, в том числе соматизированные, расстройства [20], то есть – невротические расстройства. По данным И.А.Мартынихина и Н.Г.Незнанова [25], среди тревожных и связанных со стрессом расстройств чаще всего психиатры в нашей стране используют диагнозы смешанного тревожного и депрессивного расстройства и расстройства адаптации. Хотя зарубежные авторы считают их скорее предварительными диагнозами, предназначенными в первую очередь для пациентов первичной (неспециализированной) медицинской помощи, имеющих наиболее легкие, синдромально не оформленные состояния [66, 68].

Как справедливо отметила О.В.Краснова [19], существует не много фундаментальных отечественных и зарубежных исследований личности пожилого человека. Как правило, изучаются и описываются отдельные личностные качества, способствующие или препятствующие успешному старению [27, 30, 64]. Опираясь на результаты исследований авторов изученных нами источников литературы, мы выяснили, что лица в возрасте 55–70 лет, не страдающие невротическими расстройствами (условно «здоровые»), характеризуются определенными личностными особенностями. Так, Н.А.Шергенг и А.И.Нафикова [54], описывая психологические изменения, указывают, что старость есть поздний период жизни, «неотъемлемыми атрибутами» которого являются психологический дискомфорт, депрессия, одиночество и хронические заболевания, и, кроме того, изменение самовосприятия человеком своего места в социальной структуре общества.

Многие авторы, описывая «нормальную» старость, отмечают у пенсионеров изменения в эмоциональной сфере, которые явно напоминают признаки невротического расстройства: эмоциональная напряженность, повышенная личностная тревожность, ощущение внутреннего дискомфорта, чувствительность к стрессу. Кроме того, тревога, печаль, раздраженность, недовольство прогрессирующим снижением адаптационных возможностей. Причем эмоциональные состояния у женщин более пессимистичные, чем у мужчин [65]. Можно ли такие изменения считать признаками «нормального старения» или это пенсионный невроз? Проблема, видимо, заключается в определенном стирании границ между психической нормой и патологией в пожилом возрасте на фоне соматических заболеваний.

Обычно редкий случай, когда пожилой человек не имеет проблем со здоровьем и не наблюдается хотя бы у терапевта. В Национальном руководстве 2014 года «Старение: профессиональный врачебный подход» [22] коллектив авторов представил комплексный подход к проблеме старения в аспекте лечения наиболее распространенных соматических заболеваний, но то, что эти заболевания в большинстве случаев сопровождаются психическими расстройствами непсихотического характера и также требуют внимания, не упоминается.

Еще одна проблема геронтопсихиатрии – гендерный подход. Более длительная продолжительность жизни женщин, в особенности в нашей стране, определяет фокус внимания к этой проблеме. В структуре населения планеты пожилых женщин больше, чем мужчин. Причем чем больше возраст, тем больше этот разрыв. Это называется «феминизацией старости». В 2016 году смертность в трудоспособном возрасте мужчин от 16 до 59 лет составляла 8 на тысячу населения, женщин 16–54 лет 2,2 на тысячу [14].

Интерес к этой теме не случаен, поскольку эпидемиологические исследования указывают на то, что женщины примерно в 2 раза чаще страдают тревожно-депрессивными расстройствами, в стрессовых ситуациях более склонны к интрапунитивным реакциям, чрезмерно считая себя ответственными за неблагоприятный исход в любой ситуации, что приводит к срывам адаптационных механизмов [26].

A.Riecher-Rössler [72] считает одним из наиболее известных и устойчиво выявляемых фактов эпидемиологии психических заболеваний более высокий риск развития депрессии и тревожных расстройств у женщин в сравнении с мужчинами. У пожилых женщин депрессия встречается чаще – в 4,4% случаев против 2,7% у мужчин [6, 74].

На связь депрессии и тревоги с хроническими заболеваниями у женщин указывали многие авторы. В работе Н.А.Косенко [21] показано, что независимо от места проживания женщины гораздо чаще (в 2 и более раза) обращаются за помощью по поводу имеющихся пограничных психических расстройств. В.Ф.Друзь и соавт. [11], изучая клинко-социальную структуру психически больных позднего возраста, отметили преобладание женщин в группах психически больных и большее количество одиноко проживающих работающих женщин среди инвалидов 2 группы.

Изменение положения женщины в обществе определили ситуацию двойной социальной нагрузки, сочетающей новые, традиционно мужские социальные роли, связанные с карьерным ростом, при сохранении исконных обязанностей поддержания семейного комфорта и воспитания детей. Женское психическое здоровье было объявлено приоритетным направлением деятельности Всемирной психиатрической ассоциации на период 2017–2020 годы в программном выступлении ее президента проф. Х.Херрман (Мельбурн, Австралия) [6]. В марте 2017

года в нашей стране принята Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017–2022 годы (распоряжение Правительств РФ от 8 марта 2017 г. № 410-р). В Стратегии отмечено, что показатели заболеваемости женского населения остаются высокими. В Российской Федерации «проживает значительное количество одиноких пожилых женщин, что влечет за собой необходимость предоставления им поддержки в виде содействия посильной занятости, доступа к содержательному досугу, а также принятия других мер, способствующих их активному долголетию». По данным Росстата, среди мужчин пенсионного возраста продолжают работать в возрасте 60–72 лет 4,7% от всех занятых в экономике, среди женщин в возрасте 55–59 лет – 8,7%, в возрасте 60–72 лет – 5,0% [50].

Поддержание женского психического здоровья, во многом определяющего здоровье нации, является важной медицинской задачей. Невротическими расстройствами страдают преимущественно женщины. Подверженность женщин развитию невротических расстройств под воздействием психогенных травм может быть одной из форм адаптации женского организма к тяжелым субъективно значимым воздействиям с уходом в невротическое состояние и сохранением соматического здоровья после выхода из него. Причем эта форма реагирования (развитие невротического расстройства) является более совершенной в плане сохранения здоровья и свидетельствует о более высокой стрессоустойчивости и лучшей приспособленности женского организма за счет наличия иных, чем у мужчин биологических и социальных предпосылок. Женщины чаще страдают всеми аффективными и невротическими расстройствами (НР), за исключением биполярного аффективного расстройства и расстройств обсессивно-компульсивного спектра, которые у мужчин и женщин встречаются с одинаковой частотой [57, 75].

Внимание к психическому здоровью женщин обусловлено многими причинами. Не смотря на все победные рапорты об увеличении продолжительности жизни в нашей стране, неумолимая статистика этого не подтверждает. Ожидаемая продолжительность жизни для родившихся в 2016 году составляет 66,50 лет для мужчин и 77,06 лет для женщин.

В.И.Бородин [4] подчеркивал, что когда речь идет о невротических расстройствах, составляющих «ядро» пограничной психиатрии, у этих больных не должно возникать выраженных проявлений трудовой и социальной дезадаптации, так как эти заболевания не ведут к инвалидизации. Мужчины не достигают пенсионного возраста из-за высокой смертности, поэтому говорить о сохранении трудоспособности на пенсии можно преимущественно только для женщин. В связи с этим актуальность исследований по лечению и профилактике НР в позднем возрасте у женщин не вызывает сомнений.

Заключение

Анализ методологических аспектов изучения невротических расстройств в пожилом возрасте позволяет сделать следующие выводы:

1. Данные научной литературы, свидетельствующие о несовпадении паспортного возраста с биологическим, социальным и психологическим, а также неоднозначность временной трактовки такой социально-психологической характеристики как пожилой возраст и послепенсионный период, показывают целесообразность в научных исследованиях распределения для сравнения групп пациентов не по возрастным градациям, а по клиническим и патопсихологическим показателям.

2. Растущий интерес к проблеме благоприятного старения и сохранения трудоспособности в пожилом возрасте ставит перед пограничной геронтопсихиатрией задачи дальнейшего изучения изменений клинко-психологических и социальных характеристик пациентов с невротическими расстройствами, которые связаны с социально-экономическими переменами в обществе, нарушающими социо-эмоциональное функционирование личности в позднем периоде развития.

3. Преимущественная заболеваемость невротическими расстройствами лиц женского пола и актуальность сохранения психического здоровья и трудоспособности женщин пред- и послепенсионного возраста является важным направлением научных исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьев Б.Г. Человек как предмет познания. СПб, 2010. С. 5–42.
2. Бобров А.Е. Методологические вопросы диагностики психических расстройств и современные программы подготовки специалистов в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, №2. С. 50–55.
3. Боровикова Я.В. Непрерывное образование в системе геронтологического образования // Актуальные проблемы гуманитарных, социальных и экономических наук. 2014. Т. 15, № 2. С. 263–269.
4. Бородин В.И. Проблема реабилитации в пограничной психиатрии / В кн.: Александровский Ю.А., редактор. Пограничные психические расстройства. М.: ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрава России; 2014. С.175–198.
5. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Неврозы позднего возраста. Оренбург: ОРГМА, 2011. С. 151–175.
6. Васильева А.В. Проблемы женского психического здоровья – междисциплинарный ракурс // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 10. С. 51–56.
7. Возрастная периодизация [Электронный ресурс]. Кинезиолог, 2009–2019: [URL: <http://kineziolog.su/content/voznrastnaya-periodizaciya>]
8. Гаврилова С.И. Выявляемость психических расстройств в пожилом и старческом возрасте // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1984. Т. 84, № 6. С. 911–918.
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. Гаврилова С.И. Актуальные вопросы пограничной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т.16, № 3. С. 5–11.
11. Друзь В.Ф., Олейникова И.Н., Алимова Л.В. Клинико-социальная структура психически больных позднего возраста – одиноко проживающих и семейных // Российский психиатрический журнал. 2013. № 5. С 41–48.

12. Елфимова Е.В., Елфимов М.А. Психические расстройства в пожилом и старческом возрасте // Заместитель главного врача. 2013. Т. 11, № 90. С. 90–101.
13. Залевский Г.В. От «Демонической» до «Биопсихосоциоэтической» модели психического расстройства // Сибирский психологический журнал. 2009. Т. 32. С. 57–64.
14. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. М., 2017. С. 22–23.
15. Калын Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1999. 52 с.
16. Караваева Т.А. Патоморфоз невротических расстройств и его терапевтические следствия / В кн.: Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание. Нац. мед. исслед. центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; под общ. ред. Н. Г. Незнанова; авт.-сост.: А. В. Васильева, Т. А. Караваева. СПб: Алеф-Пресс. 2018. С. 266–282.
17. Карвасарский Б.Д., Колотильщикова Е.А., Караваева Т.А., Бабури И.Н., Лысенко И.С. Сравнительное исследование структуры личности у больных с невротическими и невротоподобными расстройствами с позиций психодинамической концепции личности Г. Аммона // Вестник ЮУрГУ. 2011. Т. 18. С. 104–110.
18. Килияханов М.Х. К вопросу о необходимости целостного подхода в прикладном исследовании проблемы старости // Экономические и гуманитарные исследования регионов. 2017. Т. 6. С. 61–64.
19. Краснова О.В. Психология личности пожилых людей и лиц с ограничениями. СПб: Речь, 2011. С. 320.
20. Косенко Н.А., Красильников Г.Т., Косенко В.Г., Агеев М.И., Шулькин Л.М., Гридина Ю.В., Фарафонов С.А., Цагараева Е.К. Современные критерии разграничения психической нормы и патологии // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 2 (157). С. 93–98.
21. Косенко Н.А. Обращаемость за психиатрической помощью и качество жизни больных с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами, проживающих в сельской и городской местности / Н.А. Косенко // XVI съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23–26 сентября 2015 года, г. Казань: тезисы / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. СПб: Альта Астра, 2015. С. 546–547.
22. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо. 2014. С. 28–29.
23. Ломакина Г.В., Косенко Н.А., Луговой В.Э. Взаимосвязь переживания одиночества и психических состояний у пожилых пациентов с невротическими расстройствами // Международный научно-исследовательский журнал. 2016; Т. 7, № 49-3. С. 71–75.
24. Ломакина Г.В. Особенности мотивационной сферы и личностной тревожности у пожилых пациентов с невротическими расстройствами // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. Т. 10, № 52-4. С. 74–77.
25. Мартынихин И.А., Незнанов Н.Г. Особенности диагностики генерализованного тревожного расстройства российскими психиатрами: результаты исследования с использованием оценки кратких клинических описаний // Современная терапия психических расстройств. 2018. Т. 4. С. 47–55.
26. Мартынихин И.А. Гендерные различия эпидемиологии и патогенеза депрессивных и тревожных расстройств в контексте их влияния на эффективность терапии сертралином (Золофтом) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2019. Т. 21, № 3. С. 52–58.
27. Мелёхин А.И. Основные подходы к определению успешного старения // Российский научный журнал. 2014. Т. 41, № 3. С. 179–187.
28. Михайлова Н.М. Психические расстройства у пациентов геронтопсихиатрического кабинета общесоматической поликлиники (клинико-статистические и лечебно-организационные аспекты). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996. 36 с.
29. Мяснишев В.Н. Личность и неврозы. Л.: Изд-во ЛГУ. 1960. С. 3–5.
30. Ниимура Х., Фудзими Ч., Семенова Н.Д., Кашима Х., Мизуно М. Достойное старение и морита-терапия: психотерапия для пожилых // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 61–64.
31. Никифоров Г.С., Водопьянова Н.Е., Гофман О.О. Постановка проблемы психологического обеспечения завершения профессионального пути: теоретический обзор // Организационная психология. 2018. Т. 8, № 3. С. 86–103.
32. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2014 году. Статистические материалы Минздрава РФ. М., 2015. Часть VIII. С. 42.
33. Полищук Ю.И. Старение личности // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. Т. 4, № 3. С. 108–115.
34. Полищук Ю.И., Летникова З.В., Калинин Т.П. Расстройства депрессивного спектра у пациентов центров социального обслуживания // Российский психиатрический журнал. 2017. Т. 27, № 4. С. 41–46.
35. Полищук Ю.И., Баранская И.В., Летникова З.В. Значение религиозной веры в смягчении и преодолении патологических реакций горя в позднем возрасте // Клиническая геронтология. 2002. Т. 8, № 6. С. 61–64.
36. Полищук Ю.И. Международная московская конференция «Религиозность и клиническая психиатрия» // Российский психиатрический журнал. 2017. № 3. С. 66–69.
37. Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации. Под ред. О.Н.Ткачевой. М.: Прометей, 2019; 72 с.
38. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незнанова [и др.]. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. С. 331–351.
39. Путин В. В. (2018). Указ «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Официальный сайт президента России. URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/57425>
40. Розин В.М. Психология и христианство: автономия, объединение или коммуникация? // Психология: Журнал высшей школы экономики. 2007. Т. 4, № 2. С. 74–89.
41. Розин В.М. Еще раз о возможности православной, святоотеческой психологии // Психология: Журнал высшей школы экономики. 2007. Т. 4, № 4. С. 113–120.
42. Руженская Е.В., Смирнова С.В., Егорова П.Л. Оценка когнитивных функций и методы их коррекции у пожилых людей // Вестник Ивановской медицинской академии. 2018. Т. 23, № 2. С. 37–40.
43. Семке В.Я. Исследовательские подходы к классификации пограничных и аддитивных расстройств. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. № 2. URL: <http://medpsy.ru>
44. Сидоров П.И., Згонникова Е.В., Соловьёв А.Г. Возможности взаимодействия психологов, психиатров и церкви в решении проблем психического здоровья населения // Независимый психиатрический журнал. 1998. № 4. С. 49–51.
45. Сидоров П.И. Религиозные ресурсы психиатрии и ментальной медицины // Психическое здоровье. 2014. № 12. С. 65–76.
46. Соловьёв А.Г., Новикова И.А., Местечко В.В. Диагностика когнитивной сферы у лиц пожилого возраста // Успехи геронтологии. 2015. № 2. С. 366–371.
47. Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года. Утверждена распоряжением правительства Российской Федерации 5 февраля 2016 года № 164-р. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_193464/
48. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Игумнов С.А., Яновский С.С., Яновский Т.С. Методология клинической и социальной психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 2. С. 63–69.
49. Тоцилов В.А. МКБ-10 в России - конец классической психиатрии? // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 4. С. 64–68.
50. Трегубова А.А., Федотова Э.А. Статистическая оценка субъективного благосостояния российских пенсионеров // Финансовые исследования. 2016. Т.50, № 1. С. 75–81.
51. Цыганков Б.Д., Одарченко С.С. Основы пограничной геронтопсихиатрии // Психическое здоровье человека XXI века. Сборник научных статей по материалам Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». ИД «Городец». 2016. С. 166–171.
52. Черкашина Т.Ю. Работа на пенсии: необходимость или возможность? // ЭКО: Всероссийский экономический журнал. 2011. № 4. С. 101–114.
53. Шахматов Н.Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное. М.: Медицина. 1966. С. 35–36.
54. Шергенг Н.А., Нафикова А.И. Старение и старость как глобальная проблема современности // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 7. С. 124–126.
55. Эриксон Э.Г. Детство и общество. Изд. 2-е, перераб. и дополн. / Пер. с англ. СПб.: ООО «Речь», 2000. С. 109–123.
56. Aging in the 21st Century: Triumph and Challenge. Report prepared by the United Nations and other major international organizations working in the area of population ageing on progress towards implementing the comprehensive International Plan of Action on Ageing. (United Nations). URL: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing_Report_Executive_Summary_RUSSIAN_Final_low_resolution.pdf
57. Aziz R., Steffens D.C. What are the causes of late-life depression? // Psychiatr Clin North Am. 2013. Vol. 36. P. 497–516.
58. Blay S.L., Marinho V. Anxiety disorders in old age // Cur. Opin. Psychiatr. 2012. Vol. 25, N 6. P. 462–467.
59. Dean C.E. The Death of Specificity in Psychiatry: cheers or tears? // Perspectives in Biology and Medicine. 2012. Vol. 55, N 3. P. 443–460.
60. Definition of an older or elderly person. Proposed Working Definition of an Older Person in Africa for the MDS Project. [URL: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/>]
61. Engel G.L. The clinical application of the biopsychosocial model // Amer. J. Psychiatr. 1980. № 137. P. 535–544.
62. Ghaemi S.N. The Rise and Fall of the Biopsychosocial Model // Brit. J. Psychiatr. 2009. Vol. 195, N 1. P. 3–4.
63. Karunamuni N., Imayama I., Goonetilleke D. Pathways to well-being:

- Untangling the causal relationships among biopsychosocial variables // Soc. Sci. Med. doi:10.1016/j.socscimed.2020.112846
64. Kozar-Westman M. Successful Aging Among Assisted Living Community Older Adults // J. Nurs. Scholarsh. 2013. Vol. 45, N 3. P. 238–246.
 65. Liu Q., Cai H., Yang L.H. et al. Depressive symptoms and their association with social determinants and chronic diseases in middle-aged and elderly Chinese people // Sci Rep. 2018. Vol. 8, N 1. P. 3841
 66. Maercker A., Brewin C.R., Bryant R.A., Cloitre M., van Ommeren M., Jones L.M., Humayan A., Kagee A., Llosa A.E., Rousseau C., Somasundaram D.J., Souza R., Suzuki Y., Weissbecker I., Wessely S.C., First M.B., Reed G.M. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11 // World Psychiatry. 2013. Vol. 12, N 3. P. 198–206
 67. Mental health and older adults. [URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/>]
 68. Möller H.J., Bandelow B., Volz H.P., Barnikol U.B., Seifritz E., Kasper S. The relevance of “mixed anxiety and depression” as a diagnostic category in clinical practice // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2016. Vol. 266, N 8. P. 725–736
 69. Potvin O., Hudon C., Dion M. et al. Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2011. Vol. 26. P. 1080–1088.
 70. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMEd) project // Acta Psychiatr. Scand. 2004. Vol. 109. P. 21–27.
 71. Regional implementation strategy for the Madrid International Plan of Action on Ageing 2002. Geneva, United Nations Economic Commission for Europe, 2002. [URL: <http://social.un.org/index/LinkClick.aspx?fileticket=bRh2R09UA6g%3d&tabid=330>]
 72. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders // Lancet Psychiatry. 2017. Vol. 4, N 1. P. 8–9.
 73. Robare J.F., Bayles C.M., Newman A.B., Williams K., Milas C., Bou drea R., McTigue K., Albert S.M., Taylor C. and Kuller L.H. The «10 keys» to healthy aging 24-month follow-up results from an innovative community-based prevention program // Hlth Educ. Behav. 2011. Vol. 38, N 4. P. 379–388.
 74. Siqueira-Campos V.M., Da Luz R.A., de Deus J.M., Martinez E.Z., Conde D.M. Anxiety and depression in women with and without chronic pelvic pain: prevalence and associated factors // J. Pain Res. 2019. Vol. 12. P. 1223–1233
 75. Widiger T.A. DSM’s approach to gender: history and controversies // In: Narrow W.E., First M.B., Sirovatka P.J., Regier D.A., editors. Age and gender considerations in psychiatric diagnosis: A research agenda for DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2007. P. 31–46. 83.
 76. Wiederhold B.K., Riva G. and Graftigna G. Ensuring the best care for our increasing aging population: health engagement and positive technology can help patients achieve a more active role in future healthcare // Cyberpsychology, Behav. Soc. Networking. 2013. Vol. 2. P. 411–412.
 77. WHO: By 2050 the number of people aged over 60 will be double; need drastic social changes. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/older-persons-day/ru/>
 78. WHO World report on ageing and health 2015. [Online] 2015 [cited 2016 Jul 29]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1 (In Russian).

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Г.В. Ломакина, В.Г. Косенко, Л.М. Шулькин, М.И. Агеев, Н.А. Косенко, Ю.В. Гридина, А.В. Романенко, Е.Ф. Чебагина

Цель: представить информацию о современных методологических проблемах психиатрии, касающихся невротических расстройств у женщин в позднем возрасте.

Материалы и методы. Проведен обзор современной научной литературы (оригинальные статьи, монографии, мета-анализы) по данной теме, актуальность которой обусловлена социальными преобразованиями в сфере пенсионных реформ.

Результаты. Выделены методологические аспекты проблем,

стоящих перед пограничной геронтопсихиатрией в аспекте влияния социальных условий и личностных особенностей заболевших. Обоснована необходимость учета психосоциальных характеристик лиц пожилого возраста с непсихотическими психическими расстройствами при оказании психиатрической помощи.

Ключевые слова: методология психиатрии, геронтопсихиатрия, непсихотические психические расстройства, гендерные отличия, психосоциальные характеристики.

SOME METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE STUDY OF NEUROTIC DISORDERS IN ELDERLY PEOPLE

G.V. Lomakina, V.G. Kosenko, L.M. Shulkin, M.I. Ageev, N.A. Kosenko, Yu.V. Gridina, A.V. Romanenko, E.F. Chebagina

Aim: to present information about actual methodological issues of psychiatry, relating to neurotic disorders in elderly women.

Methods: The review of actual scientific literature on this subject (original articles, monographies, meta-analyses) was conducted. Its significance is provided by social changes in the field of pension reform.

Results. Methodologic aspects of problems of influence of social conditions and personal characteristics of patients in borderline gerontopsy-

chiatry are highlighted. The need to account the psychological and social characteristics of elderly people with non-psychotic mental disorders when providing psychiatric care is substantiated.

Key words: methodology of psychiatry, gerontopsychiatry, non-psychotic mental disorders, gender differences, psychological and social characteristics

Ломакина Галина Владимировна – ассистент кафедры психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: lomakinagalina585@gmail.com.

Косенко Виктор Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФПК и ППС; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: natakos73@mail.ru

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

Агеев Михаил Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии ФПК и ППС; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; ami_kras@mail.ru

Косенко Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии ФПК и ППС; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: natakos73@mail.ru

Гридина Юлия Владимировна – врач психиатр, заведующий отделением №4 ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; e-mail: natakos73@mail.ru

Романенко Антон Викторович – старший лаборант кафедры психиатрии ФПК и ППС; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: romanvi93@mail.ru

Чебагина Елена Владимировна – врач психиатр, заочный аспирант кафедры психиатрии ФПК и ППС; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; e-mail: chernoyarova.elena@mail.ru