

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЯЗЫКА ПРОГРАММИРОВАНИЯ PYTHON У ЛИЦ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, СОВЕРШИВШИХ СУИЦИДАЛЬНУЮ ПОПЫТКУ

С.В. Давидовский¹, Л.И. Данилова¹, Ж.А. Ибрагимова², С.А. Костюк¹, С.И. Марчук², Ю.В. Мещеряков¹, А.И. Старцев³, А.Л. Стефанин¹, А.С. Бабенко²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск,

³Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск

Самоубийство является сложным, многофакторным фенотипом поведения. В настоящее время чрезвычайно актуален поиск фенотипических единиц, которые могут помочь в идентификации генов-кандидатов суицидального поведения. Генетические исследования суицидального поведения принято классифицировать по выраженности намерения умереть, способу совершения самоубийства, насильственному или ненасильственному его типу, летальности и личностным компонентам (импульсивность, агрессивность) [1, 3]. При проведении данного исследования сделана попытка определить генетические факторы, связанные с намерением умереть. При обработке полученных данных использовался язык программирования Python, что позволило внести некоторую ясность в понимание имеющихся данных, полученных в результате многолетних исследований генетики суицидального поведения [1, 3, 9, 12, 14].

Материал и методы

При проведении исследования было проанализировано 15 996 случаев парасуицидов и 2 355 случаев суицидов (все случаи парасуицидов и суицидов в Минске с 2004 по 2014 гг.), что позволило выявить определенные демографические закономерности и особенности совершения самоповреждения в зависимости от типа суицидального поведения. Среди лиц, совершивших парасуицид, преобладали лица в возрасте 20–39 лет (60% от общего количества парасуицидов), соотношение мужчин и женщин – 1:1, наиболее распространенные способы самоповреждения – порезы и отравления лекарственными средствами. Среди лиц, совершивших суицид – лица мужского пола (соотношение мужчин и женщин 4:1), в возрастном диапазоне 26–60 лет (до 65%), наиболее

распространенный способ ухода из жизни – повешение (не менее 75%).

На основании этих данных были сформированы три исследуемые группы: группа лиц, совершивших самоповреждения различными способами (далее – ГЛССРС), группа лиц, использовавших высоклетальные способы самоповреждения (далее – ГЛИВСС), характерные для лиц, совершивших суицид, и группа сравнения (далее – ГС), которая состояла из лиц с верифицированным диагнозом адаптационное расстройство (F43.2), ранее суицидальных попыток не совершавших. В ГЛССРС входило 80 человек (40 муж. и 40 жен.), ГЛИВСС и ГС состояли из 40 человек, соотношение женщин к мужчинам в данных группах было 1:3,4 (9 жен. и 31 муж.), что соответствовало демографической характеристике лиц, совершавших суицид. При проведении дополнительно оценивался уровень мотивации на совершение суицида по 10-балльной шкале и выраженность депрессии по шкале Монтегери-Асберг.

В процессе проведения исследования была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 (табл. 1), которые в настоящее время рассматриваются в качестве генетических маркеров суицидального поведения. Выделение ДНК в венозной крови паци-

Таблица 1

Перечень исследуемых генов и название полиморфизмов

№ п/п	Ген	Полиморфизм
1	HTR1A	Rs 6295 (G/C)
2	BDNF	Rs6265 (G/A)
3	COMT	Rs4680 (G/A)
4	SKA2	Rs7208505 (C/T)

ентов проводилось с помощью набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы изготовителя. При проведении молекулярно-генетических исследований ПЦР-реакция проводилась в конечном объеме 25 мкл, содержащем 0,25 мкл 10мМ дНТФ (каждого), 1 мкл 50 мМ MgCl₂, по 500 нМ каждого, соответствующего полиморфизму, праймера и зонда на реакцию и 1,25 Me Taq ДНК-полимеразы. Каждый образец ДНК пациентов анализировался на соответствующий полиморфизм методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) в режиме реального времени.

Исследование и анализ результатов оптических измерений выполнены на приборе CFX 96 Touch (Bio Rad, USA). Полученные результаты обработаны с использованием пакета программ Statistica for Windows и IBM SPSS Statistics 19. При анализе полученных использовался непараметрический критерий χ^2 Пирсона. При оценке достоверности различий в группах по показателю «мотивации на совершение суицида» и выраженность депрессии применялся критерий Манниа-Уитни.

Результаты

В ГС преобладали лица с диагнозом «Расстройство адаптации, смешанная тревожно-депрессивная реакция» (F43.22) – 38 или 95% от числа обследованных, только в двух случаях был выставлен диагноз F43.25. В ГЛИВСС – лица с диагнозом «Расстройство адаптации» (F43.2) – 16 человек и лица, имеющие основной или сопутствующий диагноз «Зависимость от алкоголя» (F10.24), который был диагностирован у 8 человек (20% от числа обследованных) и еще у 8 человек (20% от числа обследованных) данный диагноз отмечался в качестве сопутствующего (F43.25; F10.24). В двух случаях он был выставлен при наличии психических расстройств (F06.31; F10.24–2). Таким образом, около 45% лиц данной группы имели проблемы с алкоголем, что было сопоставимо с данными судебной медицины г.Минска, полученными в результате вскрытий лиц, совершивших суицид [7]. Только в двух случаях в данной группе диагностировалось расстройство настроения (один случай у муж. и один у жен.).

В ГЛССРС преобладали лица с диагнозом «Расстройство адаптации, смешанная реакция эмоций и поведения» (29 чел. или 40% от числа обследованных) и «Зависимость от психоактивных веществ», которая диагностировалась как основное или сопутствующее заболевание (31 или 38,75%). Однако статистически значимые гендерные различия были получены только по диагнозу «Расстройство адаптации» ($\chi^2=6,66$; $p=0,01$), которое чаще диагностировалось у лиц женского пола. В то же время среди лиц мужского пола ГЛССРС, так же как и среди лиц мужского пола ГЛИВСС преобладали лица с зависимостью от психоактивных веществ

(60% муж. ГЛССРС и 58% муж. ГЛИВСС). Данный тип расстройств у лиц женского пола ГЛИВСС не диагностировался.

В семи случаях было диагностировано «расстройство настроения», что составило 8,75% от общего числа обследованных. Данный диагноз преобладал у лиц женского пола (5 случаев из 7). Однако это не свидетельствует об отсутствии расстройств настроения депрессивного регистра у лиц, принимавших участие в исследовании, при этом выраженность данной симптоматики не соответствовала критериям даже легкого депрессивного эпизода, согласно шкале Монтгомери-Асберг. Наиболее высокая выраженность депрессивной симптоматики отмечалась в ГЛИВСС (22,4 балла), наиболее низкая в ГЛССРС (16,5 балла). В ГС выраженность депрессии составила 18,6 балла, статистически достоверные различия были только между ГЛИВСС и ГЛССРС ($p \leq 0,05$).

В ГЛССРС и ГЛИВСС преобладали социально неустроенные лица (незамужние, холостые, разведенные в ГЛССРС составили 77,5%, в ГЛИВСС – 65%), имеющиеся гендерные различия в ГЛССРС не были статистически значимы (табл. 2). В ГС преобладали состоящие в браке (72,5% обследованных), которые проживали в семьях или с партнером (70%).

Неработающие, в том числе пенсионеры, чаще встречались в ГЛИВСС (18 или 45% опрошенных)

Таблица 2

Распределение исследовательских групп по социальному статусу

Социальный статус	ГС	ГЛИВСС	ГЛССРС			Значимость различий по χ^2
			м	ж	Всего	
Холост/незамужем	5	13	17	11	28	$\chi^2=1,48$ $p=0,22$
Женат/замужем	25	12	11	14	25	$\chi^2=1,15$ $p=0,29$
Сожительство	2	2	4	3	7	$\chi^2=0,21$ $p=0,65$
Разведен	5	6	7	7	14	
Вдовец	3	7	1	5	6	
Всего	40	40	40	40	80	

Таблица 3

Распределение исследовательских групп по занятости

Уровень дохода	ГС	ГЛИВСС	ГЛССРС			Значимость различий по χ^2
			м	ж	всего	
Работающие	25	22	25	19		$\chi^2=1,88$ $p=0,17$
Неработающие	15	16	12	16		
Пенсионеры	-	2	2	4		
Учащиеся	-	-	1	-		
Всего	40	40	40	39	79	

и ГЛССРС (35 или 43,75%) в отличие от ГС (15 или 37,5%). Статистически значимых гендерных различий в ГЛССРС выявлено не было.

Наиболее выраженная мотивация к совершению суицида отмечалась в ГЛИВСС (ГЛИВСС – 8,2 б., в ГЛССРС – 3,75 б., в ГС – менее 1 б.), различия были статистически достоверны ($p < 0,016$). Следует отметить, что в ГС отсутствовали лица с мотивацией на совершение суицида более 2 баллов, в ГЛССРС разброс баллов был от 2,5 до 8, в ГЛИВСС – от 4,5 до 10 баллов.

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 выявил различия как между изученными группами, так и среди пациентов мужского и женского пола.

Наибольшая частота встречаемости генотипа C/C (62,5%) гена HTR1A отмечалась у женщин ГС (табл. 4). У мужчин этот показатель составил 37,9% (табл. 5).

Та же тенденция по данному генотипу отмечалась и в других группах (ГЛССРС – 44,4% у жен. и 23,7% у муж.; ГЛИВСС – 66,7% у жен. и 33,3% у муж.) (табл. 4–9).

При изучении частоты встречаемости генотипов гена BDNF установлено, что у лиц как мужского, так и женского пола во всех исследованных группах преобладал генотип G/G, причем у лиц женского пола ГЛИВСС данный показатель составил 100% (у лиц женского пола в ГС – 62,5%, в ГЛССРС – 66,7%) (табл. 4–9).

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT и SKA 2 у женщин в ГС (%)

	HTR1A G/G	HTR1A G/C	HTR1A C/C	BDNF G/G	BDNF G/A	BDNF A/A	COMT G/G	COMT G/A	COMT A/A	SKA 2 C/C	SKA 2 C/T	SKA 2 T/T
Частота встречаемости генотипа	12,5	25	62,5	62,5	37,5	0	12,5	62,5	25	12,5	25	62,5
Частота встречаемости аллелей 1	G – 25			G – 81,25			G – 43,8			C – 25		
Частота встречаемости аллелей 2	C – 75			A – 18,75			A – 56,3			T – 75		

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT и SKA 2 у мужчин в ГС (%)

	HTR1A G/G	HTR1A G/C	HTR1A C/C	BDNF G/G	BDNF G/A	BDNF A/A	COMT G/G	COMT G/A	COMT A/A	SKA 2 C/C	SKA 2 C/T	SKA 2 T/T
Частота встречаемости генотипа	20,7	41,4	37,9	72,4	24,1	3,45	20,7	51,7	27,6	17,2	41,4	41,4
Частота встречаемости аллелей 1	G – 41,38			G – 84,48			G – 46,55			C – 37,93		
Частота встречаемости аллелей 2	C – 58,62			C – 15,52			A – 53,45			T – 62,07		

Таблица 6

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT и SKA 2 у мужчин в ГЛССРС (%)

	HTR1A G/G	HTR1A G/C	HTR1A C/C	BDNF G/G	BDNF G/A	BDNF A/A	COMT G/G	COMT G/A	COMT A/A	SKA 2 C/C	SKA 2 C/T	SKA 2 T/T
Частота встречаемости генотипа	26,3	50	23,7	73,7	23,7	2,6	23,7	68,4	7,9	13,2	28,9	57,9
Частота встречаемости аллелей 1	G – 51,3			G – 85,5			G – 57,9			C – 27,6		
Частота встречаемости аллелей 2	C – 48,7			A – 14,5			A – 42,1			T – 72,4		
ГЛССРС – ГС	$\chi^2 - 2,8$ $p - 0,09$			$\chi^2 - 0,03$ $p - 0,87$			$\chi^2 - 1,7$ $p - 0,19$			$\chi^2 - 1,6$ $p - 0,21$		

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности при $p < 0,05$; * – наличие достоверных различий.

При определении частоты встречаемости генотипов гена COMT установлено, что самая высокая частота встречаемости была выявлена для генотипа G/A как у мужчин, так и у женщин, причем не было отмечено существенной разницы в показателях частоты как между мужчинами и женщинами, так и между исследуемыми группами (табл. 4–9).

Среди изученных генотипов гена SKA2 установлена самая высокая встречаемость генотипа T/T у

мужчин и женщин ГС и ГЛССРС (62,5% у жен. и 41,4% у муж. в ГС и 52,8% у жен. и 57,9% у муж. в ГЛССРС). В ГЛИВСС процент встречаемости этого генотипа был намного ниже (22,2% у жен. и 33,3% у муж.), самым высоким по проценту встречаемости в ГЛИВСС был генотип C/T (66,7% у жен. и 50% у муж.).

В процессе проведения исследования были выявлены различия и по встречаемости аллелей изученных генов.

Таблица 7

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у женщин в ГЛССРС (%)

	HTR1A G/G	HTR1A G/C	HTR1A C/C	BDNF G/G	BDNF G/A	BDNF A/A	COMT G/G	COMT G/A	COMT A/A	SKA 2 C/C	SKA 2 C/T	SKA 2 T/T
Частота встречаемости генотипа	22,2	33,3	44,4	66,7	27,8	5,6	25	52,8	22,2	11,1	36,1	52,8
Частота встречаемости аллелей 1	G – 38,9			G – 80,6			G – 51,4			C – 29,2		
Частота встречаемости аллелей 2	C – 61,1			A – 19,4			A – 48,6			T – 70,8		
ГЛССРС – ГС	$\chi^2=1,09$ p=0,3			$\chi^2=0,00$ p=0,95			$\chi^2=0,31$ p=0,58			$\chi^2=0,11$ p=0,74		

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности при p<0,05; * – наличие достоверных различий.

Таблица 8

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у мужчин ГЛИВСС (в %)

	HTR1A G/G	HTR1A G/C	HTR1A C/C	BDNF G/G	BDNF G/A	BDNF A/A	COMT G/G	COMT G/A	COMT A/A	SKA 2 C/C	SKA 2 C/T	SKA 2 T/T
Частота встречаемости генотипа	13,3	53,3	33,3	67	30	3	26,7	40	33,3	16,7	50	33,3
Частота встречаемости аллелей 1	G – 40			G – 81,7			G – 46,7			C – 41,7		
Частота встречаемости аллелей 2	C – 60			A – 18,3			A – 53,3			T – 58,3		
ГЛИВСС – ГС	$\chi^2=0,1$ p=0,75			$\chi^2=0,17$ p=0,68			$\chi^2=0,0$ p=0,99			$\chi^2=0,17$ p=0,68		
ГЛИВСС – ГЛССРС	$\chi^2=4,08$ p=0,04*			$\chi^2=0,37$ p=0,54			$\chi^2=1,7$ p=0,19			$\chi^2=2,95$ p=0,09		

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности при p<0,05; * – наличие достоверных различий при p<0,05.

Таблица 9

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у женщин ГЛИВСС (%)

	HTR1A G/G	HTR1A G/C	HTR1A C/C	BDNF G/G	BDNF G/A	BDNF A/A	COMT G/G	COMT G/A	COMT A/A	SKA 2 C/C	SKA 2 C/T	SKA 2 T/T
Частота встречаемости генотипа	11,1	22,2	66,7	100	0	0	11,1	55,5	33,3	11,1	66,7	22,2
Частота встречаемости аллелей 1	G – 22,22			G – 100			G – 38,89			C – 44,44		
Частота встречаемости аллелей 2	C – 77,78			A – 0			A – 61,11			T – 55,56		
ГЛИВСС – ГС	$\chi^2=0,04$ p=0,85			$\chi^2=3,70$ p=0,05*			$\chi^2=0,08$ p=0,77			$\chi^2=1,40$ p=0,24		
ГЛИВСС – ГЛССРС	$\chi^2=1,75$ p=0,9			$\chi^2=4,14$ p=0,04*			$\chi^2=0,9$ p=0,34			$\chi^2=1,25$ p=0,26		

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности; * – достоверные различия (p<0,05).

Встречаемость аллеля G гена HTR1A у женщин ГС составила 25%, в ГЛССРС – 38,9%, в ГЛИВСС – 22,2%, встречаемость аллеля С была намного выше – 75%, 61,1% и 77,8%. У мужчин частота встречаемости аллеля G составила в ГС – 41,4%, в ГЛССРС – 51,3%, в ГЛИВСС – 40%. Встречаемость аллеля С гена HTR1A у мужчин в данных группах составила 58,6%, 48,7% и 60% соответственно, полученная разница между группами по встречаемости аллеля С была статистически достоверной между ГЛИВСС и ГЛССРС (табл. 4–9).

Встречаемость аллелей G и A гена BDNF в ГС составила 81,2% и 18,7% соответственно у женщин и 84,5% против 15,5% у мужчин. В ГЛССРС частота встречаемости вышеуказанных аллелей составила 80,6% и 19,4% соответственно у женщин и 85,5% против 14,5% у мужчин. В ГЛИВСС у женщин частота встречаемости аллеля G составила 100%, а аллеля А составила 0%, полученная разница была статистически достоверной. У мужчин данной группы частота аллеля G была на уровне 81,7%, а аллеля А – 18,3%, полученные различия не были статистически достоверными (табл. 4–9).

Частота встречаемости аллелей G и A гена COMT не различалась как между мужчинами и женщинами, так и между исследованными группами.

Частота встречаемости аллелей С и Т гена SKA2 как между мужчинами и женщинами, так и между ГС и ГЛИВСС различалась. Так, в ГС встречаемость аллелей С и Т у женщин составила 25% и 75% соответственно, у мужчин – 37,9% и 62,1%. В ГЛССРС встречаемость данных аллелей составила 29,2% и 70,8% у женщин и 27,6% и 72,4% у мужчин. В ГЛИВСС данные показатели определялись, как 44,4% и 55,6% соответственно у женщин и 41,7% и 58,3% у мужчин, однако статистически достоверных различий в частоте встречаемости аллелей С и Т между изученными группами выявлено не было (табл. 4–9).

Таким образом, были получены достоверные отличия по частоте встречаемости аллеля G гена BDNF у лиц женского пола ГЛИВСС по сравнению с лицами женского пола ГС и ГЛССРС ($p=0,05$). У мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля С гена HTR1A была достоверно выше, чем в ГЛССРС у лиц мужского пола ($p=0,04$).

В дальнейшем все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на две группы: лица с мотивацией на совершение суицида 8 и более баллов и лица с мотивацией на совершение суицида менее 8 баллов.

Анализ полученных данных с применением коэффициента корреляций Спирмена выявил зависимое от пола различное значение взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с выраженностью мотивации на совершение суицида. У женщин отмечалось наличие выраженной взаимосвязи частоты встречаемости генотипа C-T (0,33) гена SKA2

и пограничный уровень взаимосвязи для частоты встречаемости аллеля G гена BDNF (0,28) (рис. 1).

У мужчин статистически значимой взаимосвязи частота встречаемости аллелей генов SKA2, гена BDNF, гена HTR1A не отмечалась (рис. 2).

В случае отсутствия гендерных различий статистически значимых взаимосвязей между частотой встречаемости аллелей генов и уровнем мотивации на совершение суицида выявлено не было (рис. 3), что могло быть обусловлено преобладанием лиц мужской популяции в исследовательских группах (лица мужского пола в исследовательских группах составляли от 50% в ГЛССРС до 77,55% в ГЛИВСС и ГС) (рис. 2).

Результаты

Проведенный анализ выявил достоверные отличия по частоте встречаемости аллеля G гена BDNF у лиц женского пола ГЛИВСС по сравнению с лицами женского пола ГС и ГЛССРС ($p=0,05$). У мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля С гена HTR1A

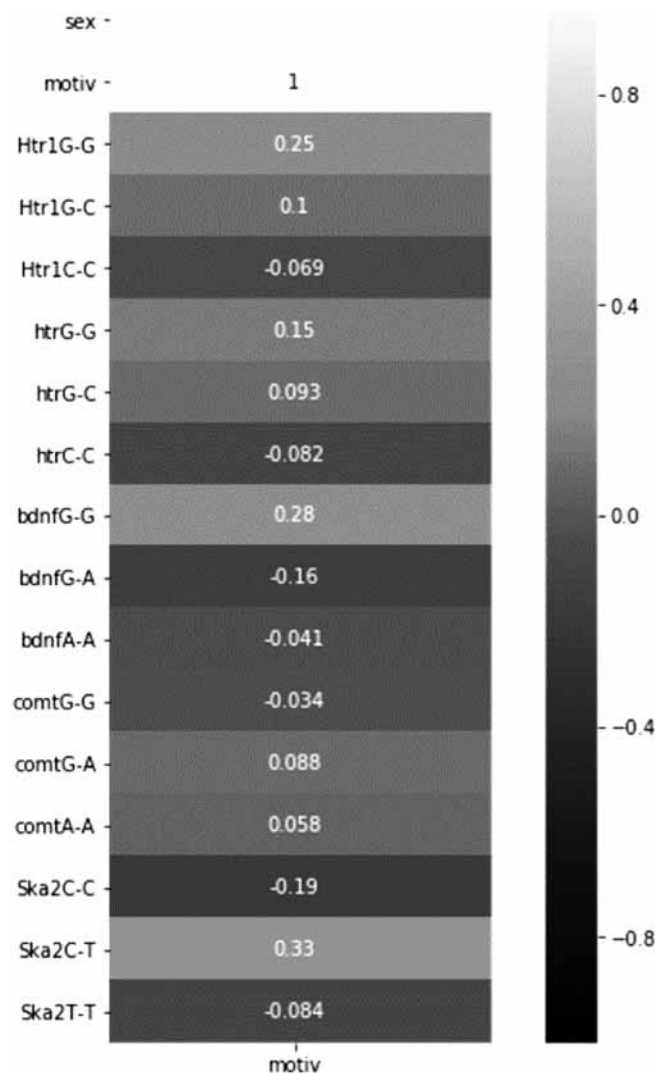


Рис. 1. Показатели взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с наличием мотивации на совершение суицида у лиц женского пола

была достоверно выше, чем частота встречаемости данного аллеля у лиц мужского пола ГЛССРС ($p=0,04$).

Использование языка программирования Python позволило выявить значимость частоты встречаемости генотипа С-Т гена SKA-2 ($r=-0,33$) для формирования суицидального поведения у лиц женского пола, что сочеталось с пограничным уровнем взаимосвязи для повышенной частоты встречаемости аллеля G гена BDNF (0,28).

Обсуждение

Использование различных подходов к статистической обработке полученных данных позволило подтвердить участие различных генетических факторов в формировании суицидального поведения в зависимости не только от пола, но и от выраженности суицидальных тенденций, что ранее отмечалось в научной литературе [1].

Применение непараметрических методов статистической обработки выявило достоверные отличия по частоте встречаемости аллеля G гена BDNF у

лиц женского пола ГЛИВСС по сравнению с лицами женского пола ГС и ГЛССРС ($p=0,05$). Данный генотип гена BDNF в настоящее время рассматривается как один из возможных маркеров суицидального риска [8, 10, 11]. У мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля С гена HTR1A была достоверно выше, чем частота встречаемости данного аллеля у лиц мужского пола ГЛССРС ($p=0,04$), что подтвердило данные ранее проведенных исследований [2, 4, 9]. Однако данная закономерность не нашла своего подтверждения у лиц, относящихся к японской [15, 16] и татарской [2] этническим группам.

Статистически значимых отличий по частоте встречаемости аллеля С гена HTR1A и с лицами мужского пола ГС выявлено не было, при этом выраженность депрессивной симптоматики в группах, несмотря на различия в абсолютных значениях (ГЛИВС – 22,4 балла, ГС – 18,6 балла), статистически значимо не различалась.

Между ГЛИВС и ГЛССРС не было выявлено статистически значимых различий по факторам

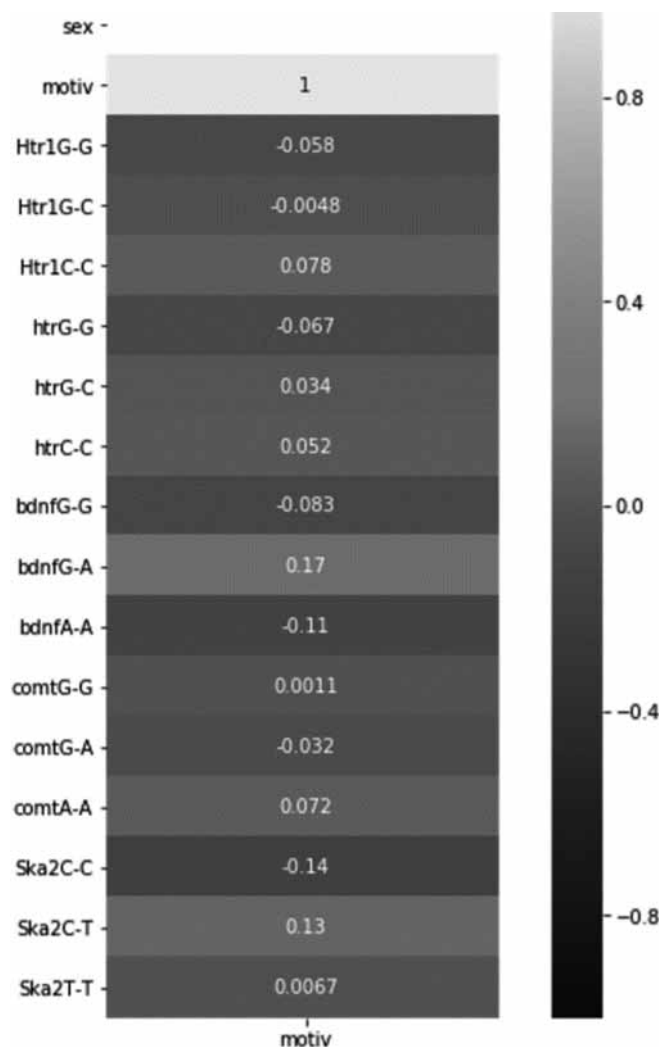


Рис. 2. Показатели взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с наличием мотивации на совершение суицида у лиц мужского пола

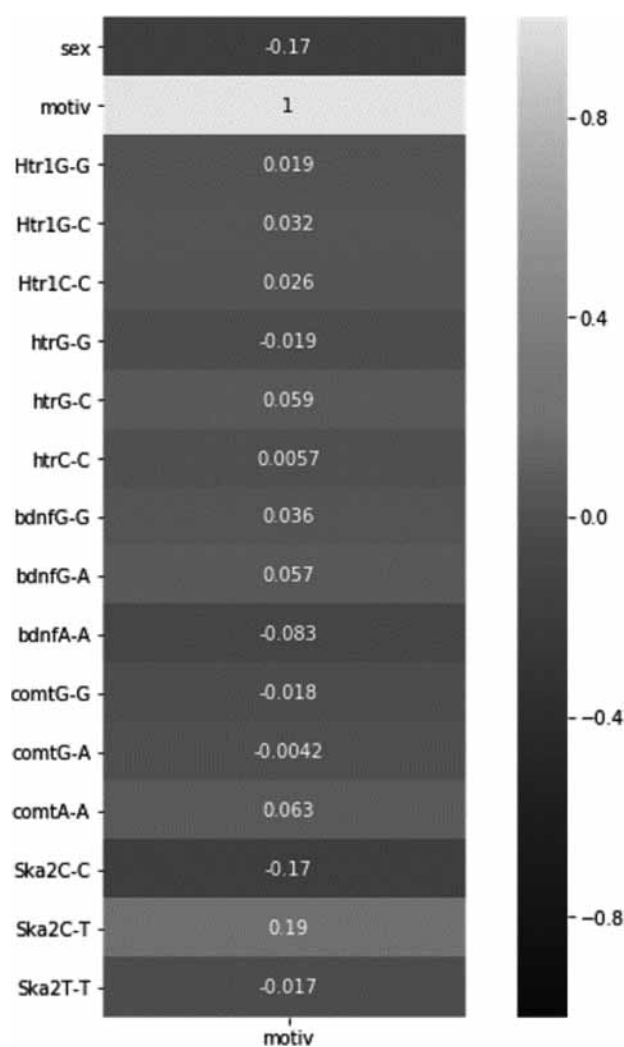


Рис. 3. Показатели взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с наличием мотивации на совершение суицида

социального риска (отсутствие работы, проживание в одиночестве), однако данные группы статистически значимо различались по выраженности мотивации на совершение суицида и выраженности депрессивной симптоматики. При этом количество лиц с диагностированным расстройством настроения в группах было незначительно (ГЛИВС – 1 случай или 3,3% лиц мужского пола, ГЛССРС – 2 или 5% лиц мужского пола), что может свидетельствовать о преобладающем значении транзиторных расстройств депрессивного спектра для лиц, склонных к суицидальному поведению. Согласно данным психологической аутопсии [11] от 29 до 88% самоубийц выявляли депрессивную симптоматику, что значительно превышает показатель риска суицида у психиатрических пациентов с тяжелыми депрессивными расстройствами (15%) [11]. Кроме того, исследователи отмечают среди лиц, совершивших самоубийство, преобладание эмоционально-лабильных расстройств личности [6], что в ситуации стресса на фоне развившихся депрессивных нарушений может обуславливать формирование неосознаваемых деструктивных реакций, приводящих к суициду.

В настоящее время также установлено, что полиморфизм локуса rs6295 гена рецептора 1A серотонина (HTR1A) ассоциирован не только с суицидальным поведением, но и с чертами тревожности и склонности к депрессии [18].

Применение языка программирования Python позволило выявить генотип, взаимосвязанный с выраженной мотивацией на совершение суицида, вне зависимости от группы суицидального риска (ГЛИВС и ГЛССРС). Наличие данной взаимосвязи было статистически значимо только для лиц женского пола и обусловлено наличием повышенной частоты встречаемости аллелей С-Т гена SKA2 (0,33). Также отмечался пограничный уровень взаимосвязи для генотипа G-G гена BDNF (0,28) (рис. 2).

Ген SKA2 активен в префронтальной коре головного мозга, где он снижает реакцию мозга на кортизол (гормон стресса), нейтрализуя таким образом негативные эмоции. Замедленная дезактивация кортизола проявляется повышенными значениями кортизолемии, обуславливая гиперактивацию ГГНС, что

характерно для лиц, склонных к парасуицидам [5]. В настоящее время ген SKA2 рассматривается в качестве одного из биологических маркеров суицидального поведения [10].

Ген BDNF кодирует нейротрофический фактор мозга – белок человека, стимулирующий и поддерживающий развитие нейронов. BDNF модулирует синаптическую пластичность и индуцирует необходимое течение сигнальных трансдукторных реакций. Исследование когнитивных реакций в возрасте 18–72 года выявило значение полиморфизма гена BDNF для реализации префронтальной когнитивной функции [17].

Таким образом, можно утверждать, что одним из факторов, обуславливающих формирование мотивации к совершению суицида, является наличие дезорганизации когнитивных процессов в префронтальной коре головного мозга. Следует отметить, что многие авторы указывают на связь между желанием человека жить, личностью и функциями префронтальной коры [8]. Эта область мозга вовлечена в планирование сложного когнитивного поведения и принятия решений [19]. Основным назначением этой области мозга считается согласование мыслей и действий в соответствии с внутренними целями [13]. Ситуации суицидального кризиса связаны с фрустрацией индивидуально значимых жизненных целей, что обуславливает когнитивную дезорганизацию и, как результат, приводит к формированию мотивации к совершению суицида.

Полученные данные подтвердили необходимость учета не только пола, но и выраженности суицидальных тенденций при проведении молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск маркеров суицидального риска, что ранее уже отмечалось в научной литературе [1].

Выводы

Проведенное исследование показало, что для лиц женского пола с выраженной мотивацией на совершение суицида (более 8 баллов), вне зависимости от травматичности суицидальной попытки характерен выраженный уровень взаимосвязи с повышенной частотой встречаемости аллеля С-Т гена SKA2; для лиц мужского пола данная закономерность установлена не была.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиходеев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству // Экологическая генетика. 2007. Т. 5, № 4. С. 22–43.
2. Халилова З.Л. Анализ ассоциаций генов, участвующих в реализации стресс-реакции, с суицидальным поведением: Автореф. канд. биол. наук. Уфа. 2013. 22 с.
3. Хуснутдинова Э.К., Гайсина Д.А., Халилова З.Л. Генетические факторы риска суицидального поведения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 1. С. 87–91.
4. Bahram Samadi Rad, Asghar Ghasemi, Morteza Seifi, Ali Samadikuchaksarae, Fatemeh Baybordi, Nasim Danaei. Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population // Psychiatry Clin. Neurosci. 2012. Vol. 66. P. 337–343.
5. Calati R. et al. Candidate biomarkers of suicide crisis syndrome: what to test next? A concept paper // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2019. Nov 29 pii: pyz063. DOI:10.1093/ijnp/pyz063
6. Cheng A., Mann A., Chan K. Personality disorder and suicide and suicide. A case control study // Br. J. Psychiatry. 1997. Vol. 170. P. 441–446.
7. Davidovskiy S.V. Features of suicidal behavior among residents of Minsk // «Zdravookhraneniya». 2016. N 3. P. 72–77.
8. DeYoung C.G., Hirsh J.B., Shane M.S., Papademetris X., Rajeevan N., Gray J.R. Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five // Psychol. Sci. 2010. Vol. 21. N 6. P. 820–828.
9. Dwivedi Y. «The Neurobiological Basis of Suicide». University Boca Raton (FL): CRC Press Taylor & Francis, 2012. 482 p.
10. Kaminsky Z.A., Brown T., Newcomer A. et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors // Am. J. Psychiatry. 2014. Vol. 171. N 12. P. 1287–1296.
11. Lonnqvist J.K. Psychiatric aspects of suicidal behavior: depression // The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide / K.Hawton, K.van Heeringen (Eds.). New York, NY: Wiley, 2000.
12. Ludwig B., Roy B., Wang Q., Birur B., Dwivedi Y. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. Front. Neurosci. 2017. doi: 10.3389/fnins.2017.00074
13. Miller E.K., Freedman D.J., Wallis J.D. The prefrontal cortex: categories,

- concepts and cognition // *Philosoph. Transactions Royal Soci. London. Series B., Biological Sciences.* 2002. Vol. 357. N 1424. P. 1123–1136.
14. Mirkovic B., Laurent C., Podlipski M.-A., Frebourg T., Cohen D., Gerardin P. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions // *Front. Psychiatry* 2016. 7:158. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00158
 15. Nishiguchi N., Shirakawa O., Ono H., Nishimura A., Nishida H., Ueno Y., Maeda K. Lack of an association between 5-HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 114. N 4. P. 423–425.
 16. Ohtani M., Shindo S., Yoshioka N. Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese // *Tohoku J. Exp. Med.* 2004. Vol. 202. N 2. P. 123–133.
 17. Rybakowski J., Borkowska A., Skibinska M., Szczepankiewicz A. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66. P. 337–343.
 18. Strobel A., Gutknecht L., Rothe C. et al. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits // *J. Neural. Transm.* 2003. Vol. 110: N 12. P. 1445–1453.
 19. Yang Y., Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 174. N 2. P. 81–88.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЯЗЫКА ПРОГРАММИРОВАНИЯ PYTHON У ЛИЦ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, СОВЕРШИВШИХ СУИЦИДАЛЬНУЮ ПОПЫТКУ

С.В. Давидовский, Л.И. Данилова, Ж.А. Ибрагимова, С.А. Костюк, С.И. Марчук, Ю.В. Мещеряков, А.И. Старцев, А.Л. Стефанин, А.С. Бабенко

Цель: провести анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у лиц, совершивших суицидальную попытку используя язык программирования Python.

Материал и методы: на основе анализа 15 996 случаев парасуицида и 2 355 случаев суицида были сформированы две исследовательские группы: лица, использовавшие высокотлетальные способы самоповреждения (далее – ГЛИВСС), и лица, использовавшие различные способы самоповреждения (далее – ГЛСССР). В группу сравнения вошли лица, суицидальных попыток не совершавшие. В процессе проведения исследования оценивались социально-демографические факторы и частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2, которые рассматриваются в качестве генетических маркеров суицидального риска. Выделение ДНК проводилось с помощью набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы. При анализе полученных данных использовался язык программирования Python.

Результаты: у лиц женского пола вне зависимости от группы

суицидального риска выявлена взаимосвязь частоты встречаемости аллелей С-Т гена SKA2 ($r=-0,33$) с выраженной мотивацией на совершение суицида и пограничный уровень взаимосвязи ($r=-0,28$) для генотипа G-G гена BDNF.

При анализе исследовательских групп с использованием непараметрического метода статистического анализа (критерий χ^2 Пирсона) выявлено, что в ГЛИВСС частота встречаемости аллеля G гена BDNF у женщин достоверно выше, чем у женщин в ГС ($p=0,04$) и ГЛСССР ($p=0,05$), у мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля C гена HTR1A достоверно выше, чем у мужчин ГЛСССР ($p=0,04$).

Выводы: для лиц женского пола с генотипом C-T гена SKA2 установлено наличие взаимосвязи с мотивацией на совершение суицида ($r=0,33$) и пограничный уровень взаимосвязи ($r=-0,28$) для генотипа G-G гена BDNF вне зависимости от группы суицидального риска.

Ключевые слова: парасуицид, суицид, ген HTR1A, ген BDNF, гена SKA2.

ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 GENES USING THE PYTHON PROGRAMMING LANGUAGE IN URBAN POPULATIONS WHO HAVE MADE A SUICIDAL ATTEMPT

S. Davidouski, L. Danilova, S. Kastsiuk, J. Ibragimova, S. Marchur, Y. Meshcheriakov, A. Startsev, A. Stefanin, A. Babenka

Object of study. 15 996 cases of suicide attempts and 2355 cases of suicides were analyzed, which allowed to identify two research groups. The individuals, who have suicide attempts (GSA) and individuals who have high-lethal suicide attempts (GSAHL). The comparison group included individuals with a diagnosis of adjustment disorder. Methods: Genotyping was carried out and socio-economic status was determined. DNA extraction was carried out using a set of NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) according to the manufacturer's protocol. Each patient's DNA sample was analyzed for the corresponding polymorphism by the method of allelic discrimination using polymerase chain reaction (PCR). To analyze the obtained data, the Python programming language was used. Results: Regardless of the suicidal risk group in females correlation was found between the frequency of occurrence

of C-T alleles of the SKA2 gene ($r=-0.33$) with pronounced motivation for committing suicide and a borderline level of relationship ($r=-0.28$) for the G-G genotype of the BDNF gene. In women of GSAHL the frequency of occurrence of the allele G of the BDNF gene was significantly higher than in the group of women with a diagnosis of adjustment disorder ($p = 0.04$) and in the group of individuals, who had suicide attempts ($p = 0.05$). In men of GSAHL the frequency of occurrence of the allele C of the HTR1A gene was significantly ($p=0.04$) higher. Conclude: in women of GSAHL correlation was found between the frequency of occurrence of C-T alleles of the SKA2 gene ($r=-0.33$) with pronounced motivation for committing suicide and a borderline level of relationship ($r=-0.28$) for the G-G genotype of the BDNF gene.

Key words: parasuicide, suicide, gen HTR1A, gen BDNF, gen SKA 2

Давидовский Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и медицинской психологии БелМАПО; e-mail: davidouski@yandex.ru

Данилова Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии БелМАПО e-mail: larisa.dan@gmail.com

Ибрагимова Жанна Аркадьевна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимических методов исследования НИЧ БГМУ; e-mail: lbmibgmu@mail.ru

Марчук Светлана Ивановна – старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования; e-mail: lbmibmu@mail.ru

Бабенко Андрей Сергеевич – кандидат химических наук, доцент кафедры биоорганической химии БГМУ; e-mail: labmdbt@gmail.com

Костюк Светлана Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. Лабораторией ПЦР диагностики; e-mail: s.kostuk@mail.ru

Старцев Александр Иванович – директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Минск; e-mail: a_stai1sev@tut.by

Мещеряков Юрий Владимирович – старший преподаватель, курса экономики здравоохранения БелМАПО.

Стефанин Александр Леонидович – кандидат экономических наук, ассистент, курс экономики здравоохранения; e-mail: A.L.Stefanin@gmail.com

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТРЕВОЖНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

М.Г. Узбекиов¹, Т.И. Сырейщикова², Н.М. Максимова¹, Н.В. Смолина¹,
Г.Е. Добрецов³, В.В. Бриллиантова¹, С.Н. Шихов¹

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

²Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН

³Научный и клинический центр физико-химической медицины ФМБА, Москва

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире и одной из основных причин потери трудоспособности [12]. За последние 10 лет каждый год около 5–7% людей в мировой популяции переносят большой депрессивный эпизод. Есть предположение, что в будущем один из шести человек в той или иной степени будет страдать от депрессии [13]. Депрессия – это также фактор риска многих серьезных соматических заболеваний. Она усугубляет их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти [3, 12].

Все это указывает на необходимость всестороннего исследования депрессий и ее патогенетических механизмов. При этом чрезвычайно важным является разработка подходов к прогнозу и оценке эффективности терапии депрессий.

В связи со сказанным выше отметим, что важным звеном нарушения молекулярных процессов при развитии патологических процессов в организме могут быть конформационные изменения белков, то есть ориентация белковой молекулы в пространстве [2]. Примером служат прионы – белки с нарушенной конформацией, которые приводят к психическим расстройствам [8].

Недавно полученные нами данные [4] показали, что при стрессе, шизофрении и ряде других патологических состояниях изменяются конформация и, соответственно, физико-химические свойства транспортного белка крови – альбумина. Напомним, что альбумин – главный (до 50% по массе) белок плазмы крови, выполняющий в организме важные функции. Альбумин, благодаря своим уникальным свойствам, сопрягает в организме множество метаболических процессов [1].

Однако до настоящего времени не решен вопрос: отражает ли нормальная концентрация альбумина в крови при патологических состояниях способность

молекулы альбумина выполнять все свои функции? Для ответа на этот вопрос требуется создать новую технологию анализа структурных изменений в молекулах альбумина, которая была бы, с одной стороны, высокочувствительной и, с другой стороны, достаточно простой для использования клиническими лабораториями.

Такие изменения могут быть выявлены при помощи различных биофизических методов: кристаллографических методов, методом ядерной магнитной спектроскопии, методом нерадиоактивного переноса энергии, методами равновесного диализа и ультрафильтрации, а также методом флуоресцентной спектроскопии [4]. Последний метод является наиболее информативным. В таких исследованиях важную роль играют специфические молекулярные флуоресцентные зонды. Зонды представляют собой аналоги естественных лигандов и лекарственных соединений и служат в качестве маркеров связывающих центров на белковой молекуле. Флуоресценция зондов чрезвычайно чувствительна к минимальным изменениям как конформации, так и физико-химических свойств белков [9]. Знание молекулярных процессов, связанных с конформационными изменениями молекулы альбумина при психических заболеваниях, будет способствовать улучшению диагностических процедур, установлению тяжести заболевания, прогнозу и оценке эффективности фармакотерапии.

Ранее нами были выявлены значительные биохимические нарушения у больных тревожной депрессией. Было установлено нарушение обмена моноаминов и кортизола, нарастание выраженности эндогенной интоксикации [6, 14].

В настоящей работе мы хотели бы представить некоторые данные нашей поисковой работы по изучению конформационных нарушений молекулы альбумина у больных тревожной депрессией в

процессе антидепрессивной терапии. Характерной особенностью работы является использование разрешенной во времени субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии, позволяющей регистрировать малые локальные изменения и избирательно следить за состоянием связывающих центров альбумина.

Материалы и методы

Было обследовано 10 больных с тревожной депрессией. Состояние больных в соответствии с критериями МКБ-10 [15] оценивалось как депрессивный эпизод средней степени тяжести (F32.1) и рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести (F33.1). Наличие тревоги в структуре депрессии было основным показанием для включения в исследование. Состояние больных оценивалось клинико-психопатологическим методом, а также с помощью психометрического анализа выраженности депрессии с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS-21) [10] и шкалы тревоги Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS) [11]. Психотерапия проводилась препаратом золофт (генерическое название – сертралин). Доза составляла 50 мг/сут, в качестве монотерапии. Пациенты обследовались при поступлении и через 2 недели от начала терапии.

В исследование не включались депрессивные расстройства, коморбидные с расстройствами галлюцинаторно-бредового регистра, хроническим алкоголизмом, наркоманиями, психическими расстройствами, связанными с органическим поражением ЦНС. До начала обследования больные не должны были получать психотерапию в течение минимум 2-х недель. Контрольная группа состояла из 10 здоровых добровольцев без соматической и психической патологии.

Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и решением локального этического комитета МНИИП (№ 16, 13.03.2017).

Было обследовано 8 женщин и 2 мужчин. Возраст: от 18 до 50 лет. Длительность заболевания – от 2 недель до 10 лет. Длительность текущего депрессивного эпизода – в среднем $6,3 \pm 0,43$ месяца. F.32.1 – 4 пациента; F.33.1 – 6 пациентов.

Для исследования конформационных изменений в молекуле альбумина был применен метод затухания флуоресценции зонда K-35, связанного с альбумином сыворотки крови больных [9]. Зонд K-35 (dimethylaminonaphthalic acid N-carboxyphenylimide, CAPIDAN) был синтезирован и любезно предоставлен профессором Б.М.Красовицким и его коллегами из Института монокристаллов Национальной Академии Наук Украины (Харьков).

В экспериментах сыворотка разбавлялась в 20 раз фосфатным буферным раствором, pH 7,4, 10 mM, содержащим 137 mM хлорида натрия. Конечная концентрация зонда CAPIDAN составляла 29,4 мкМ. Измерение затухания флуоресценции зонда CAPIDAN, связанного с сывороточным альбумином, проводили в нано- и пико-секундном диапазонах на лазерной установке, созданной в Физическом институте им. П.Н.Лебедева РАН. Источник света – LED (Laser Emission Diode) фирмы «Pico-Quant» с длиной волны излучения 405 нм или 459 нм и максимальной частотой импульсов 10 MHz при максимальной оптической мощности 30 μW. Ранее было показано, что зонд CAPIDAN является специфическим лигандом молекулы альбумина; в сыворотке крови не менее 95% зонда было связано с альбумином [4]. Установка – термостатирована, оснащена набором интерференционных фильтров для регистрации излучения в диапазоне 450–650 нм, а также поляризаторами излучения. Флуоресценцию регистрировали при 535 нм. Детектором фотонов служил фотоэлектронный умножитель Hamamatsu (PMA-182). Для коррелированного во времени счета одиночных фотонов флуоресценции применялась PCI-Board TimeHarp200 (фирма «PicoQuant»). Время – амплитудный конвертор содержит 4 096 каналов регистрации фотонов с шириной канала в 33 пикосекунды. Длительность импульсов возбуждающего излучения была около 700 пикосекунд, интервал повторения им пульсов – 100 нс. Время измерения одной пробы составляло 10 минут. На базе персонального компьютера типа AMD Sempron были автоматизированы как процесс измерения, так и обработка экспериментальных данных (программы TimeHarp и FluoFit фирмы «Pico-Quant») [5].

Полученные данные анализировались программой FluoFit (Picoquant), осуществляющей деконволюцию экспериментального закона затухания нелинейным методом наименьших квадратов и использующей χ^2 критерий. Лучшие параметры фитирования соответствовали минимуму χ^2 . Было получено, что наиболее точно интенсивность флуоресценции зонда $F(t)$ может быть представлена суммой трех экспоненциальных слагаемых: $F(t) = A_1 \cdot \exp(-t/\tau_1) + A_2 \cdot \exp(-t/\tau_2) + A_3 \cdot \exp(-t/\tau_3)$, где A_i – амплитуды, соответствующие трем связывающим центрам молекулы альбумина со временами затухания флуоресценции τ_i .

Различия между параметрами затухания флуоресценции в различных группах анализировались с помощью критерия Вилкоксона и рассматривались как достоверные при $p < 0,02$.

Результаты работы и их обсуждение

До начала терапии средний балл по шкале Гамильтона для оценки депрессии составлял – 24,3, а по шкале Гамильтона для оценки тревоги – 30,8.

На фоне проводимой терапии к концу 2 недели у абсолютного числа пациентов отмечалось значи-

тельное улучшение в состоянии. Средний балл по шкале Гамильтона для оценки депрессии составил – 6,3, по шкале Гамильтона для оценки тревоги – 5,5.

Теория взаимодействия зонда CAPIDAN с альбумином была описана ранее [4, 5]. Конформационные изменения в молекуле альбумина проявляются в различной интенсивности флуоресценции зондов, локализованных на различных связывающих центрах. Следует отметить, что соответствующие вариации во временных жизненных циклах флуоресценции не превышают 10–15%. Эксперименты с пробами альбумина сыворотки человека выявили различное влияние ионного состава раствора на структуру альбумина в сыворотке крови здоровых добровольцев и больных. Было проведено измерение кривых затухания флуоресценции при трех различных величинах ионной силы растворов. Наилучшие и наиболее стабильные результаты были получены при ионной силе раствора около 0,6 М (ионы KCl).

Результатом измерения и анализа затухания флуоресценции зонда CAPIDAN были характеристики трех центров связывания на молекуле альбумина в контрольных пробах с амплитудами A_1 , A_2 и A_3 , соответствующие трем временам затухания флуоресценции – 9, 3 и 1 наносекундам.

Наиболее выраженные результаты были получены при исследовании связывающего центра с амплитудой A_1 (9 наносекунд). В настоящей работе мы представим результаты, полученные при исследовании этого центра. Величины затухания флуоресценции для центра с амплитудой A_1 у контрольной группы и больных с тревожной депрессией до начала терапии достоверно различались – $p=0,02$ (по тесту Wilcoxon для независимых выборок). Так величины для центра с амплитудой A_1 для контрольной группы и больных с тревожной депрессией до начала терапии составляли $52,2 \pm 1,4$ и $42,5 \pm 2,2$ условных единиц, соответственно $p=0,02$. Через две недели фармакотерапии различия между величинами амплитуд A_1 у контрольной группы и у больных, прошедших терапию, были недостоверными: $52,2 \pm 1,4$ и $48,8 \pm 2,4$ условных единиц, соответственно $p=0,24$. (Связывающие центры с амплитудами A_2 и A_3 дали схожие результаты). То есть, лечение приблизило закон затухания флуоресценции зонда CAPIDAN в сыворотках больных депрессией к затуханию в сыворотках контрольной группы.

Полученные данные указывают, что антидепрессивная фармакотерапия способствует восстановлению конформации молекулы альбумина у больных тревожной депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. (Ред.) Альбумин сыворотки крови в клинической медицине // М.: Ириус, 1994. С. 226.
2. Лопухин Ю.М., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. Конформационные изменения молекулы альбумина: новый тип реакции на патологический процесс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 7. С. 4–8.
3. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 11. С. 3–10.
4. Смолина Н.В., Сырейщикова Т.И., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды как источник клинически значимой информации // Монография. Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии / Под ред. А.И. Григорьевой и Ю.А. Владимировой. М.: «МАКС ПРЕСС», 2015. Т. 2. С. 293–327.
5. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н. Нарушение конформации альбумина сыворотки у больных меланхолической депрессией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 1. С. 56–59.
6. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия // Российский психиатрический журнал. 2018. № 2. С. 31–39.
7. Узбеков М.Г., Смолина Н.В., Миссионник Э.Ю., Молодецких А.В., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. Нарушение конформации связывающих центров сывороточного альбумина при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 5. С. 67–70.
8. Aguzzi A., Baumann F., Bremer J. The prion's elusive reason for being // Ann. Rev. Neurosci. 2008. Vol. 31. P. 439–477.
9. Dobretsov G., Syreishchikova T., Smolina N.V., Uzbekov M.G. CAPIDAN, a fluorescent reporter for detection of albumin drug-binding site changes // Human Serum Albumin (HAS / Ed.: Travis Stokes. Nova Science Publishers. 2015. Chapter 7. P. 129–171.
10. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry. 1960. Vol. 23. P. 56–62.
11. Hamilton M. Diagnosis and Rating of Anxiety // Br. J. Psychiatry. 1969. Vol. 3. P. 76–79.
12. Kessler R.C., Ustun T.B. (Eds.) The WHO World Mental Health Surveys. Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. NY.: Cambridge University Press, 2008.
13. Spinney L. European Brain Policy Forum 2009: depression and the European society // Eur. Psychiatry. 2009. Vol. 24. P. 550–551.
14. Uzbekov M., Misionzhnik E., Maximova N., Vertogradova O. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2006. Vol. 21. P. 109–115.
15. World Health Organization, International Classification of Diseases and Related Problems. (10th Ed.). Clinical Modification. WHO. Geneva. Switzerland, 2015.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТРЕВОЖНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

М.Г. Узбеков, Т.И. Сырейщикова, Н.М. Максимова, Н.В. Смолина, Г.Е. Добрецов, В.В. Бриллиантова, С.Н. Шихов

Исследовались конформационные нарушения молекулы альбумина у больных тревожной депрессией в процессе антидепрессивной терапии (препарат – золофт/сертралин) путем использования разрешенной во времени субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии. Объектом исследования служили 10 больных с тревожной депрессией и 10 здоровых добровольцев без соматической и психической патологии. На фоне проводимой терапии к концу 2 недели у абсолютного числа пациентов отмечалось значительное улучшение в состоянии. Величины затухания флуоресценции в контрольной группе и у больных тревожной депрессией

до начала терапии достоверно различались: $52,2 \pm 1,4$ и $42,5 \pm 2,2$ условных единиц, соответственно $p=0,02$. Через две недели фармакотерапии различия между контрольной группой и группой больных, прошедших терапию, были недостоверными: $52,2 \pm 1,4$ и $48,8 \pm 2,4$ условных единиц, соответственно $p=0,24$. Полученные данные указывают, что антидепрессивная фармакотерапия способствует восстановлению конформации молекулы альбумина у больных тревожной депрессией.

Ключевые слова: конформация, альбумин, лазерная субнаносекундная флуоресценция, тревожная депрессия, сертралин.

CONFORMATIONAL CHANGES OF BLOOD SERUM ALBUMIN MOLECULE IN PATIENTS WITH ANXIOUS DEPRESSION

**M.G. Uzbekov, T.I. Syrejshchikova, N.M. Maximova, N.V. Smolina,
G.E. Dobretsov, V.V. Brilliantova, S.N. Shikhov**

There were investigated conformational disturbances of albumin molecule in patients with anxious depression under antidepressive therapy (sertraline) using time resolved subnanosecond fluorescence spectroscopy. There were investigated 10 patients with anxious depression and 10 healthy volunteers (control). Values of fluorescence decay in control group and in patients with anxious depression before therapy differed significantly: 52.2 ± 1.4 and 42.5 ± 2.2 arbitrary units, respectively, ($p=0.02$). Patient's state improved significantly after 2

weeks of the therapy and differences in values of fluorescence decay between these two groups (control and patients after therapy) were insignificant: 52.2 ± 1.4 and 48.8 ± 2.4 arbitrary units, respectively, ($p=0.24$). Our data point out that antidepressive pharmacotherapy promotes the recovery of albumin conformation in patients with anxious depression.

Key words: conformation, albumin, laser subnanosecond fluorescence, anxious depression, sertraline.

Узбеков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@gmail.com

Сырейщикова Татьяна Ивановна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Физического института им. П.Н.Лебедева РАН; e-mail: syrej@lebedev.ru

Максимова Натэлла Маратовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: dr.maximova@bk.ru

Смолина Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: esmolina@mail.ru

Добрецов Геннадий Евгеньевич – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Научного и клинического центра физико-химической медицины ФМБА; e-mail: gdobretsov@mail.ru

Бриллиантова Варвара Витальевна – младший научный сотрудник лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: varvara-bf@list.ru

Шихов Сергей Николаевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: shelst@mail.ru

АТИПИЧНАЯ ДЕПРЕССИЯ (АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ АТИПИЧНЫХ СИМПТОМОВ С СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПЕРЕМЕННЫМИ)

И.А. Лапин, Т.А. Рогачева

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

В 1959 году С.D.West и P.J.Dally [35] предложили использовать термин «атипичная депрессия» (АД) для описания уникального депрессивного симптомокомплекса, характеризующегося отсутствием клинических признаков, обычно наблюдаемых при классической меланхолии, таких как чувство вины, раннее пробуждение, потеря веса и улучшение настроения в вечерние часы. Данное расстройство было нечувствительным к имипрамину, а положительный эффект при лечении достигался применением ИМАО (ингибиторы моноаминоксидазы) – ипрониазида. С течением лет накопленные эмпирические данные позволили говорить о связи АД с биполярным аффективным расстройством, раннем возрасте начала, хроническом течении, более высокой распространённости расстройства среди женщин (соотношение муж. к жен. достигает 1:4), высокой коморбидности АД с тревожными расстройствами (до 70%), сравнительно легкой тяжести атипичного симптомокомплекса (превалирует в амбулаторной практике, где его распространённость составляет до 40%) и высокой частоте суицидальных попыток при нем (инцидентность достигает 30%) [20, 22, 30]. Сегодня спецификатор атипичных признаков DSM-5 применим для рекуррентных депрессий, биполярных аффективных расстройств и дистимии, включает в себя временное улучшение настроения, как реакцию на позитивные события, а также 2 и более из следующих проявлений: слишком острую реакцию на критику или какой-либо отказ, «свинцовый паралич» (хроническое ощущение слабости, либо тяжести, обычно в конечностях), гиперсомнию, увеличение веса или повышение аппетита. Несмотря на имеющееся обилие литературных данных, связь отдельных атипичных симптомов с социально-демографическими факторами и другими проявлениями депрессивного симптомокомплекса остаются малоизученными.

Цель и задачи исследования: выявить взаимосвязи отдельных атипичных симптомов с социально-

демографическими факторами и клиническими проявлениями депрессивного симптомокомплекса.

Материал и методы исследования

Обследовано 82 стационарных и амбулаторных больных клиники Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России (19 муж. и 63 жен., средний возраст $26,5 \pm 8,6$) с легкими и умеренными АД в структуре депрессивного эпизода (ДЭ; $n=17$), рекуррентного депрессивного (РД; $n=38$) и биполярного аффективного 2 типа расстройств (БАР II; $n=27$) (F31.30; F31.31; F31.6; F32.00; F32.01; F32.10; F32.11; F33.00; F33.01; F33.10; F33.11 по МКБ-10, средний балл по HDRS (*Шкала Гамильтона для оценки депрессии* – Hamilton psychiatric rating scale for depression) [17] = $16,3 \pm 4,5$; по HARS (*Шкала тревоги Гамильтона* – The Hamilton Anxiety Rating Scale) [18] = $19,6 \pm 6,4$). Средний возраст на момент начала заболевания у больных с ДЭ составил $22,3 \pm 6,6$ лет, у пациентов с БАР II – $18,6 \pm 6,5$, РД – $20,5 \pm 7,1$. Средняя длительность заболевания в структуре ДЭ – $7,8 \pm 5,1$ месяцев, в структуре БАР II – $7,2 \pm 7,5$ лет, РД – $5,7 \pm 5,4$ лет. Среднее число перенесенных в анамнезе аффективных эпизодов в структуре БАР II – $11,7 \pm 9,7$, РД – $6,2 \pm 10,1$; их средняя продолжительность для БАР II – $2,8 \pm 3,9$ месяцев, для РД – $3,3 \pm 4,6$ месяцев. Средняя продолжительность текущего эпизода АД в структуре БАР II – $2, \pm 3,6$, РД – $8,3 \pm 9,7$ месяцев.

Критерии включения: наличие атипичного депрессивного симптомокомплекса согласно критериям DSM-5, оцениваемого в 10–27 баллов по HDRS.

Критерии исключения: лица моложе 18 и старше 45 лет, беременные и кормящие женщины, пациенты с психотическими и психоорганическими нарушениями, декомпенсацией острой либо хронической соматической патологии.

В работе использовались: клинко-психопатологический, клинко-анамнестический, психо-

метрический с использованием диагностических шкал, нейрофизиологический и клинико-статистический методы исследования. Клинико-психопатологическая оценка психического состояния дополнялась использованием краткого структурированного диагностического интервью (MINI Mini International Neuropsychiatric Interview 7.0.2 for DSM-5) [29], клинических шкал: депрессии Гамильтона 17 пунктов (HDRS) [16] и тревоги Гамильтона (HARS) [16]; выраженность атипичных депрессивных симптомов оценивалась согласно «Опроснику симптомов депрессии» Inventory of Depressive Symptomatology - (IDS-C) [12], смешанных черт – «Клинико-административной шкале мании» The Clinician Administered Rating Scale for Mania (CARS-M) [6]. Выраженность факультативных депрессивных симптомов, не нашедших свое отражение в психометрических инструментах (навязчивости в сфере мышления, деперсонализационные и дисморфофобические нарушения) оценивались в баллах от 0 до 5 (где 0 – отсутствие нарушений, 5 – крайняя выраженность расстройств). Интенсивность суицидального мышления оценивалась согласно разделу «интенсивность суицидальных идей» Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (Columbia Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS) [3, 25]. Для объективной оценки выраженности резидуально-органической почвы и ее вклада в клиническую картину АД использовались показатели спектральной (СМ) и процентной (ПМ) мощности альфа- и тета-ритмов по 14 стандартным отведениям и расчетные индексы: альфа/тета, левое/правое полушарие, передние/задние корковые зоны. ЭЭГ регистрировалось по стандартной методике «10–20», монополярно, от 14 накожных отведений, референт – объединенные ушные клипсы. Спектральные характеристики рассчитывались по системе «Brainsys» (Россия).

Для изучения взаимосвязей между выраженностью атипичных симптомов с другими проявлениями депрессивного симптомокомплекса (по HDRS, HARS и IDS-5), смешанными чертами (по CARS-M), интенсивностью суицидального мышления (по C-SSRS) и спектральными характеристиками альфа- и тета-ритмов использовали корреляционный анализ Спирмена. Анализ, направленный на выявление вклада отдельных атипичных симптомов и спектральных характеристик ЭЭГ на тяжесть депрессии, тревоги, продолжительность текущего депрессивного эпизода проводили с использованием множественной линейной регрессии, для этого показатели выраженности отдельных симптомов и спектральные характеристики ЭЭГ приводились к нормальному распределению путем логарифмирования. Для выделения симптомов, более других связанных с тяжестью, длительностью АД и интенсивностью суицидального мышления, проводили пошаговый регрессионный анализ. Для выявления клинической

неоднородности АД и выделения различных вариантов симптомокомплекса проводили факторный анализ данных психометрических шкал по методу главных компонент с применением (Varimax) вращения, максимизирующего дисперсию. Данные обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования

Атипичия депрессивного симптомокомплекса была ассоциирована с ранним возрастом начала аффективной патологии – средний возраст начала заболевания составил $20,7 \pm 7,3$ лет, причем более чем у половины (52,44%) заболевание начиналось в возрасте до 20 лет, возраст начала процесса отрицательно коррелировал с выраженностью сонливости ($R = -0,323$ – $p = 0,003$) и чувствительности к отторжению ($R = -0,322$ – $p = 0,003$), то есть чем раньше дебют, тем больше выраженность гиперсомнии и чувствительности к отторжению.

Продолжительность болезни, число перенесенных аффективных эпизодов, их средняя продолжительность и продолжительность текущего депрессивного эпизода оказались не связаны с тяжестью АД (по HDRS) и выраженностью тревоги при ней (по HARS). С числом перенесенных аффективных эпизодов коррелировала продолжительность заболевания ($r = 0,66$ – $p = 0,0001$), то есть чем больше продолжительность заболевания, тем больше эпизодов. Изучение течения возвратных форм (исключая лиц с единственным депрессивным эпизодом) выявило, что в 100% ($n = 65$) случаев заболевание начиналось с АД. В большинстве случаев пациенты сообщали о чередовании АД с типичными формами депрессии, доля которых повышалась по мере увеличения длительности заболевания, только эпизоды АД отмечены у 41,5% ($n = 27$) пациентов. У ряда больных регистрировались включения в АД типичных депрессивных симптомов. Так эпизодические ранние пробуждения с последующим засыпанием наблюдались у 32 (39%) больных, ухудшение состояния в утренние часы – у 27 (32,9%), преходящая витальность – у 37 (45,1%), снижение аппетита и/или хотя бы минимальная потеря веса – у 14 (17,1%), «чистые» (без меланхолический включений) АД зарегистрированы у 26 (31,7%) обследованных.

Анализ частоты встречаемости отдельных атипичных симптомов в структуре АД показал, что реактивность настроения (обязательный критерий DSM-5) присутствует у всех больных с атипичной депрессией ($n = 82$ – 100%), повышенная сонливость (сон более 10 часов в сутки) – у 70 – 85,4%, повышение аппетита – у 69 – 84,1%, увеличение веса (более 2 кг за последний месяц) – у 65 – 79,3%, хроническая слабость или ощущение тяжести в конечностях («свинцовый паралич») – у 58 – 70,7%, чувствительность к отторжению (не ограничивающаяся эпизодами расстройств настроения) – у 77 – 93,9%. Атипичные симптомы коррелировали между

собой. Так гиперсомния была связана с «свинцовым параличом» ($R=0,44 - p<0,001$), то есть чем более выраженными были проявления тяжести в конечностях, тем больше была сонливость больного; увеличение веса с повышением аппетита ($R=0,86; -p<0,001$) и выраженностью симптомов «свинцового паралича» ($R=0,233 - p=0,035$), то есть чем больше прибавка массы тела, тем более выражены гиперфагия и тяжесть в конечностях. Частота встречаемости отдельных атипичных симптомов не зависела от диагноза, в рамках которого была диагностирована АД. Были найдены различия в выраженности отдельных атипичных симптомов. Так у лиц с БАР выраженность чувствительности к отторжению была ниже, чем у пациентов с ДЭ ($p=0,035$) или пациентов с РД ($p=0,023$). С выраженностью атипичных симптомов не коррелировали: общая продолжительность заболевания и число перенесенных аффективных эпизодов.

Повышенная сонливость была связана с воспитанием в условиях неполной семьи ($U=296,5; Z=1,977 - p=0,048$), с относительно гармоничной личностной структурой ($U=343,5; Z=3,542 - p=0,000$), с наличием детей ($U=202,5; Z=2,286 - p=0,022$). Лица с расстройством личности по типу избегания, наоборот, характеризовались более низкой сонливостью ($U=408; Z=2,144 - p=0,032$). Симптом отрицательно коррелировал с общей выраженностью тревожной симптоматики (по HARS; $R=-0,25 - p=0,02$), с интенсивностью психической и соматической тревоги (HDRS, пункт 10; $R=-0,249 - p=0,024$ и HDRS, пункт 11; $R=-0,3 - p=0,006$), интрасомнии (HDRS, пункт 5; $R=-0,267 - p=0,015$), то есть чем больше сонливость, тем меньше тревога и менее беспокойный сон в течение ночи. Положительные корреляции были обнаружены между сонливостью и общими соматическими симптомами (HDRS, пункт 13; $R=0,339 - p=0,002$), то есть чем больше сонливость, тем существеннее тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил. Прослежены корреляции между выраженностью сонливости и электроэнцефалографическими проявлениями резидуально-органической почвы (снижением средней по всему конвексу и по правому полушарию спектральной мощности альфа ритма; $R=-0,223 - p=0,044$ и $R=-0,229 - p=0,039$, соответственно).

Реактивность настроения была выше у лиц: с наследственной отягощенностью по психопатии ($U=392; Z=2,169 - p=0,03$) и БАР ($U=542; Z=2,652 - p=0,008$), неблагополучием во время внутриутробного развития ($U=231; Z=2,906 - p=0,004$), с различными нарушениями раннего развития ($U=503,5; Z=3,035 - p=0,002$), с ростом в условиях конфликтных взаимоотношений в семье ($U=608; Z=1,995 - p=0,046$), с дисгармонией воспитания по типу антагонистических тенденций ($U=201; Z=4,027 - p=0,000$), с наличием коморбидного с депрессией

расстройства личности ($U=320; Z=2,799 - p=0,005$), в частности, с пограничным расстройством ($U=486,5; Z=2,086 - p=0,037$), с наличием в структуре депрессивного эпизода смешанных признаков ($U=263,5; Z=3,017 - p=0,003$). Симптом положительно коррелировал с выраженностью: интрасомнии (HDRS, пункт 5; $R=0,304 - p=0,006$), ажитации (HDRS, пункт 9; $R=0,31 - p=0,005$), раздражительности ($R=0,253 - p=0,022$), импульсивности ($R=0,312 - p=0,004$), слезливости ($R=0,356 - p=0,001$), депрессивных руминаций ($R=0,298 - p=0,007$), навязчивых сомнений ($R=0,269 - p=0,014$), речевого напора и ассоциативного ускорения (симптомов, входящих в спецификатор смешанных признаков DSM-5; $R=0,377 - p<0,001$ и $R=0,311 - p=0,004$, соответственно), то есть чем больше реактивность настроения, тем выше интенсивность интрасомнии, ажитации, раздражительности, импульсивности, слезливости, депрессивных руминаций, навязчивых сомнений, речевого напора и ассоциативного ускорения. Отрицательные взаимосвязи были обнаружены между выраженностью признака и желудочно-кишечными соматическими симптомами (HDRS, пункт 12; $R=-0,384 - p=0,000$), а также с потерей в массы тела (HDRS, пункт 16; $R=-0,248 - p=0,025$), то есть чем больше реактивность настроения, тем меньше утрата аппетита и меньше потеря веса.

Повышение аппетита и увеличение веса были выше у пациентов, перенесших ранние (до 12 лет) и поздние (позже 12 лет) тяжелые инфекции и интоксикации ($U=1,5; Z=2,999 - p=0,003$ и $U=115; Z=2,088 - p=0,037$ соответственно), коррелировало с проявлениями постсомнии (HDRS, пункт 6; $R=0,266 - p=0,016$) и психомоторной заторможенности (HDRS, пункт 8; $R=-0,22 - p=0,047$), то есть чем больше повышение аппетита, тем более выражены ранние пробуждения и психомоторная заторможенность. Гиперфагия отрицательно коррелировала с желудочно-кишечными соматическими симптомами (HDRS, пункт 12; $R=-0,318 - p=0,004$) и потерей в весе (HDRS, пункт 16; $R=-0,395 - p=0,000$).

Интенсивность «свинцового паралича» была выше у больных с СДВГ (Синдром дефицита внимания и гиперактивности) в анамнезе, нежели чем у пациентов без подобного расстройства ($U=186,5; Z=2,163 - p=0,03$), прослежена связь указанных нарушений с астенодинамической картиной депрессии ($U=63; Z=2,056 - p=0,04$). Симптом отрицательно коррелировал с тревожным настроением (HARS, пункт 1; $R=-0,264 - p=0,016$), психической тревогой (HDRS, пункт 10; $R=-0,244 - p=0,027$), дереализационными нарушениями ($R=-0,336 - p=0,002$), а положительно с инсомнией (HARS, пункт 4; $R=0,272 - p=0,014$), интрасомнией (HDRS, пункт 5; $R=0,219 - p=0,048$), выраженностью общих соматических симптомов (HDRS, пункт 13; $R=0,802 - p=0,000$) и депрессии (по суммарному баллу HDRS; $R=0,263 - p=0,017$),

то есть чем интенсивнее проявления «свинцового паралича», тем меньше тревога и дереализация, но более выражены нарушения сна, общие соматические симптомы и тяжелее АД.

Чувствительность к отторжению была выше у лиц, перенесших неблагополучие во время внутриутробного развития ($U=288,5$; $Z=2,141$ – $p=0,032$), с патологией родов ($U=349$; $Z=3,084$ – $p=0,002$), с различными нарушениями раннего развития ($U=479$; $Z=3,279$ – $p=0,001$), с дисгармонией воспитания ($U=493$; $Z=2,181$ – $p=0,029$), с расстройством личности ($U=306$; $Z=2,972$ – $p=0,003$), в частности, с патологией личности по типу избегания ($U=404,5$; $Z=2,247$ – $p=0,025$) и зависимого расстройства личности ($U=132,5$; $Z=2,693$ – $p=0,007$), с низким образовательным уровнем ($U=189$; $Z=3,194$ – $p=0,001$), у курящих ($U=230,5$; $Z=2,294$ – $p=0,022$), у пациентов с утяжелением депрессии в вечерние часы ($U=586,5$; $Z=2,139$ – $p=0,032$), с суицидальными попытками в анамнезе ($U=224,5$; $Z=2,024$ – $p=0,043$). Наоборот, чувствительность к отторжению была ниже у лиц с биполярным расстройством ($U=317$; $Z=2,065$ – $p=0,039$) и у лиц со смешанным депрессивным эпизодом в структуре биполярного аффективного расстройства ($U=201$; $Z=1,993$ – $p=0,046$). Симптоматика оказалась связанной с интрасомнией (HDRS, пункт 5; $R=0,275$ – $p=0,012$), критичностью к болезни (HDRS, пункт 17; $R=0,271$ – $p=0,014$), слезливостью ($R=0,269$ – $p=0,015$), выраженность дисморфофобических нарушений ($R=0,295$ – $p=0,007$), отрицательно коррелируя с потерей массы тела (HDRS, пункт 16; $R=-0,241$ – $p=0,029$), то есть чем больше чувствительность к отторжению, тем больше выраженность интрасомнии, слезливости, дисморфофобии, меньше критичность к проявлениям заболевания, больше прибавка массы тела.

Факторный анализ позволил выделить 4 варианта атипичного депрессивного симптомокомплекса: I фактор, объясняющий 16,2% общей дисперсии, можно было охарактеризовать как вариант АД с превалированием соматического компонента тревоги, мышечных и генитальных нарушений (высокие факторные нагрузки по HARS, пункт 7 – 0,72; HARS, пункт 12 – 0,747; HDRS, пункт 11 – 0,768, HDRS, пункт 14 – 0,712); II фактор, объясняющий 9,8% дисперсии, характеризовал АД со снижением активности, преобладанием астенического симптомокомплекса (HDRS, пункт 7 – 0,714); III фактор (9,4% дисперсии) – АД с сохраняющимися, несмотря на дневную сонливость, трудностями засыпания и жалобами на беспокойный ночной сон (HARS, пункт 4 – 0,884, HDRS, пункт 4 – 0,749, HDRS-5 – 0,77); IV (10,3% дисперсии) – АД с преобладанием в клинической картине психической тревоги, субъективного напряжения и раздражительности (HARS, пункт 1 – 0,706, HDRS, пункт 10 – 0,72).

Для оценки влияния выраженности атипичных симптомов на тяжесть АД и выраженность тревоги

мы провели серию регрессионных анализов методом множественной линейной регрессии, в которых зависимыми переменными были нормально распределенные суммарные оценки по 17 пунктам шкалы HDRS и HARS, а независимыми – длительность АД и нормализованные путем логарифмирования показатели выраженности атипичных симптомов, в качестве ковариант вводили пол, возраст, возраст начала заболевания, логарифмированные спектральные показатели ЭЭГ. В результате было обнаружено, что при учете социально-демографических переменных, возраста начала заболевания и спектральных показателей альфа- и тета-ритмов, только «свинцовый паралич» является значимым предиктором тяжести АД, объясняя от 7 до 8% общей дисперсии. Ни один из атипичных признаков не являлся значимым предиктором тревожных нарушений. Кроме того, было выяснено, что с тяжестью АД и выраженностью тревоги при ней не коррелируют выраженность резидуально-органической почвы (по показателям спектральной и процентной мощности тета- и альфа-ритмов). Пошаговый регрессионный анализ позволил выделить 3 симптома (2 из них – статистически значимы), более других связанных с тяжестью АД, влияние их на выраженность депрессии было разнонаправленным. Так «свинцовый паралич» ($Beta=0,322\pm 0,108$; $t=2,968$ – $p=0,004$) утяжелял, а сонливость ($Beta=-0,234\pm 0,108$; $t=-2,155$ – $p=0,034$) облегчала депрессию; уровень значимости третьего признака – чувствительности к отторжению, соответствовал $p=0,226$.

Продолжительность АД была связана с возрастом начала заболевания ($R=-0,276$ – $p=0,012$), выраженностью мышечных соматических симптомов (по HARS, пункт 7, $R=0,221$ – $p=0,046$), вегетативными нарушениями (по HARS, пункт 13, $R=0,26$ – $p=0,019$), общими соматическими симптомами (по HDRS, пункт 13, $R=0,332$ – $p=0,002$), критичностью к болезни (по HDRS, пункт 17, $R=0,296$ – $p=0,007$), выраженностью «свинцового паралича» ($R=0,304$ – $p=0,006$), то есть чем раньше начало, больше выраженность мышечных симптомов, вегетативных нарушений, общих соматических симптомов, меньше критика к заболеванию и больше «свинцовая» тяжесть в конечностях, тем более длительно течет АД. Прослежены отрицательные корреляции между продолжительностью АД и работоспособностью/активностью (по HDRS, пункт 7, $R=-0,239$ – $p=0,03$), потерей массы тела (по HDRS, пункт 16, $R=-0,232$ – $p=0,036$), то есть чем больше активность больного и потеря массы тела, тем меньше продолжительность АД. Регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной использовалась длительность АД, обнаружил значимую связь продолжительности эпизода с двумя проявлениями атипичной депрессии: выраженностью «свинцового паралича» и чувствительности к отторжению. Вклад «свинцового паралича» в дисперсию признака составил 14,4%, чувствитель-

ности к отторжению – 5%. Мы повторили анализ, дополнительно вводя в уравнение в качестве ковариант пол, возраст, возраст начала заболевания, логарифмированные спектральные показатели альфа-и тета-ритмов, выраженность других атипичных симптомов, тяжесть депрессии и тревоги, однако в этом случае только «свинцовый паралич» оставался значимым предиктором хронизации процесса. Использование в качестве ковариант показателей тяжести депрессии и тревоги (по суммарному баллу HDRS и HARS) не выявило значимого влияния этих переменных на продолжительность АД.

Пошаговый регрессионный анализ влияния атипичных симптомов, тяжести депрессии (по HDRS) и тревоги (по HARS), возраста начала АД, органически-неполноценной почвы на длительность АД выявил два признака, более других связанных с длительным течением, один из них – «свинцовый паралич» был статистически достоверным ($Beta=0,544 \pm 0,107$; $t=2,061$ – $p=0,044$), второй – «спектральная мощность тета-ритма по левому полушарию», по уровню значимости соответствовал $p=0,142$. При униполярной депрессии атипичия депрессивного симптомокомплекса оказалась связана с хроническим безремиссионным течением. Так депрессивные эпизоды продолжительностью более 2 лет регистрировались у 13 пациентов с АД в структуре РД, что соответствует 61,9% от всех случаев униполярной депрессии.

Отмечены множественные корреляции нарушений, входящих в симптомокомплекс АД со смешанными чертами. Так речевой напор коррелировал с чувствительностью к отторжению ($R=0,295$ – $p=0,007$), то есть чем больше разговорчивость больного, тем выше его чувствительность к отторжению; полет идей с реактивностью настроения ($R=0,256$ – $p=0,02$) и чувствительностью к отторжению ($R=0,342$ – $p=0,002$), то есть чем больше выраженность симптома, тем выше реактивность настроения и чувствительность к отторжению; повышение энергии с реактивностью настроения ($R=0,225$ – $p=0,042$), то есть чем больше повышение энергии, тем выше реактивность; рискованное поведение с повышенной сонливостью ($R=0,288$ – $p=0,009$), то есть чем чаще больной включался в потенциально опасные предприятия, тем, как это ни парадоксально, выше сонливость (скорее всего, в данном случае мы сталкиваемся с ограниченностью диагностических критериев, возможно, больной испытывает не сонливость, как таковую, а желание забыться, сбегать в мир грез от субъективно тягостных переживаний, в этом случае корреляция двух защитных симптомов выглядит достаточно оправданной).

У 12 пациентов (14,6% от всех обследованных) в анамнезе выявлены суицидальные попытки, у 14 (17,1%) – самоповреждения. Разделение больных на группы в зависимости от возраста начала заболевания (до 20 лет и старше 20 лет) показало, что

подавляющее число аутоагрессивных действий было совершено лицами с ранним началом заболевания. Так у 11 (26,2%) пациентов из данной группы в анамнезе регистрировались суицидальные попытки, у 12 (28,6%) – самоповреждения, причем у 7 (16,7%) – неоднократные самоповреждения; у пациентов в группе «с поздним началом» суицидальная попытка в анамнезе выявлена у 1 больной (2,5%; $p=0,003$), самоповреждения – у 2 (5%; $p=0,006$), неоднократные самоповреждения – у 1 (2,5%; $p=0,033$). Интенсивность суицидального мышления (по C-SSRS) была выше в группе с ранним началом ($U=630,5$; $Z=2,046$ – $p=0,041$). Прослежены статистически значимые корреляции возраста начала болезни с интенсивностью суицидального мышления ($R=-0,303$ – $p=0,006$) и с числом аутоагрессивных действий в анамнезе (самоповреждения+суицидальные попытки; $R=-0,374$ – $p=0,0005$), то есть чем раньше дебют, тем выше интенсивность суицидального мышления, больше актов аутоагрессии. Лица с суицидальной попыткой в анамнезе отличались от пациентов без суицидальной попытки большей тяжестью АД (по HDRS; $U=188$, $Z=2,437$ – $p=0,015$), большей выраженностью депрессивных руминаций ($U=200,5$; $Z=2,26$ – $p=0,024$), импульсивности ($U=220,5$; $Z=1,98$ – $p=0,048$), дисморфофобических нарушений ($U=272$; $Z=2,422$ – $p=0,015$), более высокой чувствительностью к отторжению ($U=224,5$; $Z=2,024$ – $p=0,043$). Прослежена связь интенсивности суицидального мышления (по C-SSRS), а также числа аутоагрессивных поступков в анамнезе с тяжестью текущего депрессивного эпизода ($R=0,431$ – $p=0,000$ и $R=0,238$ – $p=0,031$, соответственно), выраженностью навязчивостей в сфере мышления ($R=0,31$ – $p=0,005$), интенсивностью душевной боли ($R=0,221$ – $p=0,046$) и количеством факультативных симптомов ($R=0,289$ – $p=0,008$). Реактивность настроения положительно коррелировала с выраженностью суицидальных намерений (по HDRS, пункт 3; $R=0,223$ – $p=0,044$). Слезливость ($R=0,22$ – $p=0,045$), дисморфофобия ($R=0,348$ – $p=0,001$) и депрессивные руминации ($R=0,284$ – $p=0,01$) были связаны с числом аутоагрессивных действий в анамнезе.

Пошаговый регрессионный анализ социально-демографических и клинических переменных позволил выделить 4 признака, более других связанные с интенсивностью суицидального мышления: тяжесть депрессии (по HDRS; $Beta=0,494 \pm 0,09$, $t=5,511$ – $p=0,000$), импульсивность ($Beta=0,418 \pm 0,088$, $t=4,759$ – $p=0,000$), количество факультативных симптомов ($Beta=0,341 \pm 0,092$, $t=3,699$ – $p=0,000$). Регрессионная модель объясняла 60,4% дисперсии, переменные, связанные с ранним началом заболевания, выраженностью атипичных признаков и факультативных симптомов (корреляции с которыми описаны выше), оказались менее информативными и не вошли в модель.

Выводы и обсуждение

Хотя атипичная депрессия встречается относительно редко в психиатрическом стационаре, она является достаточно распространенным явлением в амбулаторной практике, где ее встречаемость среди всех депрессивных расстройств по данным литературы достигает 40% [5, 11, 23, 27]. Проведенное исследование подтвердило высокую распространенность атипичных депрессий среди женщин, соотношение лиц мужского пола к женскому составило 1:3,3, по данным ряда авторов [10, 11, 34] указанное соотношение достигает значений 1:4. Однако, отсутствие взаимосвязей выраженности атипичных симптомов и тяжести депрессии с полом, указывает на то, что гендерные различия могут быть артефактом и быть связанными, например, с легкой тяжестью расстройства. Множество исследований [5, 10, 11, 20, 22, 30] констатирует высокую коморбидность атипичной депрессии с тревожными расстройствами. В нашем исследовании корреляции между выраженностью тревоги и отдельными атипичными симптомами (сонливости, «свинцового паралича») были отрицательными, а при регрессионном анализе ни один из атипичных признаков не являлся значимым предиктором выраженности тревожных нарушений. Исходя из этих предпосылок можно утверждать, что высокая тревога – не патогномичное проявление атипичной депрессивного симптомокомплекса, скорее это функция раннего начала заболевания.

Исследование подтвердило, что АД связана с ранним возрастом начала аффективной патологии – средний возраст обследованных составил $20,7 \pm 7,3$ лет, причем более чем у половины (51,2%) заболевание начиналось до 20 лет, что согласуется с имеющимися эпидемиологическими данными [26, 32–34] и предложением J.W.Stewart [31] использовать «начало заболевания до 20 лет», как диагностический критерий атипичной депрессии.

Большое количество публикаций [5, 7, 11, 24] указывает на высокую частоту АД у пациентов с БАР (до 2/3 случаев). В нашей работе доля лиц с БАР II составила 32,9% (1/3 обследованных). Расхождение данных объясняется «мягкостью» диагностических критериев БАР в процитированных работах, с включением случаев инверсии аффекта под влиянием антидепрессантов либо кратковременных эпизодов гипомании (продолжительностью от нескольких часов до 4 дней). Важно отметить, что средний возраст начала АД был сопоставим с пиком частоты начала БАР, который в среднем приходится на 21 год [2].

Проведенное исследование показало, что продолжительность болезни, число перенесенных аффективных эпизодов, средняя длительность депрессивных эпизодов в прошлом и текущего эпизода АД не связаны с тяжестью АД и выраженностью тревоги при ней. Линейный регрессионный анализ показал, что на тяжесть атипичной депрессии

влияет лишь один из атипичных симптомов – «свинцовый паралич», объясняя от 7 до 8% дисперсии. Анализ влияний отдельных атипичных симптомов на длительность АД обнаружил значимую связь признака с выраженностью «свинцового паралича» и чувствительности к отторжению, эти же переменные были отмечены в исследовании М.А.Posternak и М.Zimmerman [26]. Мы показали, что «свинцовый паралич» – более стабильный предиктор хронизации, его влияние сохраняется при учете поправок на пол, возраст, возраст начала заболевания, выраженность депрессии, тревоги, других атипичных симптомов и резидуально-органической почвы. Надежность чувствительности к отторжению как предиктора хронического течения АД зависела от возраста начала заболевания, выраженности органически-неполноценной почвы и других атипичных симптомов (повышенного аппетита и прибавки массы тела). По результатам пошагового регрессионного анализа «свинцовый паралич» – наиболее значимый предиктор хронизации, превосходящий по вкладу чувствительность к отторжению, тяжесть депрессии и тревоги, возраст начала заболевания и выраженность резидуально-органической почвы. В работе показано, что длительность АД, наоборот, снижается при сохранной активности больного по отношению к работе/хобби.

Выявлено, что социально-демографические и клинические корреляты различаются для каждого из атипичных симптомов, так:

- сонливость оказалась связана с «свинцовым параличом», с более ранним возрастом начала заболевания, выраженностью резидуально-органической почвы и более низкой тревогой (что может указывать на сонливость как защитный симптом);

- реактивность настроения – с наследственной отягощенностью по аффективной патологии, психопатизацией (в частности, с пограничным расстройством личности), с наличием в структуре депрессивного эпизода смешанных черт;

- повышение аппетита и увеличение веса – с ранними тяжелыми инфекциями и интоксикациями, которые, видимо, влияют на формирование реактивности гипоталамо-гипофизарной оси и резистентность к лептину;

- «свинцовый паралич» – с астенодинамической картиной депрессии, СДВГ, прибавкой массы тела, более выраженной тяжестью АД и в то же время с более низкой тревогой;

- чувствительность к отторжению – с неблагополучием во время беременности и родов, с различными нарушениями раннего развития, с дисгармониями воспитания, расстройством личности (в частности, избегания и зависимого), более ранним возрастом начала заболевания, наличием в клинике прибавки массы тела и дисморфобических нарушений.

По мнению исследователей [11, 19, 28, 30] различная чувствительность атипичных симптомов

к социально-демографическим и клиническим переменным может быть связана с различными подтипами расстройств настроения, в структуре которых они регистрируются. Наше исследование частично подтверждает эту гипотезу. Так, от диагноза зависела выраженность чувствительности к отторжению, которая была ниже у пациентов с БАР II по сравнению с пациентами с ДЭ или РД. Значимых различий в тяжести и частоты представленности других атипичных симптомов в зависимости от диагноза, в рамках которого диагностировалась атипичная депрессия, не выявлено.

АД неоднородна по своей феноменологии, факторный анализ позволил выделить 4 варианта симптомокомплекса: 1) с превалированием соматического компонента тревоги, мышечных и генитальных нарушений; 2) с преобладанием астенического симптомокомплекса со снижением активности; 3) с сохраняющимися, несмотря на дневную сонливость, трудностями засыпания и жалобами на беспокойный ночной сон; 4) с преобладанием в клинической картине психической тревоги, субъективного напряжения и раздражительности. Учитывая, что два из выделенных фактора напрямую связаны с тревогой, астенодинамические нарушения косвенно отражают выраженность «свинцового паралича», а кластер с инсомнией может является промежуточным в спектре АД—классическая меланхолия, либо отражать проявления все той же тревоги. Полученные данные выглядят согласованными с представлениями J.R.Davidson и соавт. [13] о существовании двух типов АД: с преобладанием симптомов тревоги или инвертированных соматовегетативных нарушений.

Рассматривая клинику и коморбидность АД с другими патологическими состояниями следует отметить высокую частоту перекрывающихся диагностических критериев, так в симптомокомплексе АД существенное место занимают личностные особенности больного, в виде повышенной чувствительности к отторжению (их имели 93,9% обследованных), что существенно сближает АД с личностными расстройствами (пограничным, зависимым, избегания), чувствительность к отторжению часто сопровождается социофобическими переживаниями (коморбидность с социальной фобией по данным J.Angst и соавт. [7] составляет 25%). В свою очередь симптоматика «свинцового паралича» (зарегистрированная в 70,7% случаев) сближает АД с неврастенией (коморбидность с которой достигает уже до 54% [7]), повышение массы тела (выявленное у 79,3% пациентов) с эндокринопатиями и расстройствами пищевого поведения. Все это плюс относительная легкость (неочевидность) расстройства может приводить к гиподиагностике АД. Анализ анамнестических данных красноречиво указывает на то, что в ряде случаев больные вообще не попадают в поле зрения психиатра, длительное время лечатся у терапевтов, эндокринологов, неврологов, что мешает им

получить адекватную тимоаналептическую терапию и существенно ухудшает прогноз.

Анализ течения заболевания, в структуре которого регистрировалась АД, выявил, что в 100% случаев дебют связан с развитием АД, депрессивные эпизоды с проявлениями только атипичи повторялись у 41,5% пациентов, в большинстве случаев пациенты сообщали о чередовании АД с типичными формами депрессии, доля которых повышалась по мере увеличения длительности заболевания. Кроме того в рассмотренной выборке АД у ряда больных регистрировались включения в атипичный симптомокомплекс типичных депрессивных проявлений: эпизодические ранние пробуждения с последующим засыпанием наблюдались у 39% обследованных, ухудшение состояния в утренние часы – у 32,9%, преходящая витальность – у 45,1%, снижение аппетита и/или хотя бы минимальная потеря веса – у 17,1%, «чистые» без меланхолический включений АД зарегистрированы у 31,7% выборки. Все это говорит о высокой доле смешанных (АД и меланхолия) форм и клинической нестабильности данного подтипа депрессии с течением времени. Изучение данных литературы по этому вопросу показало их согласованность с результатами нашего исследования, оказалось, что у одной трети пациентов с АД с течением времени появляется типичный вегетативный синдром (с потерей аппетита и/или веса, бессонницей) [9], стойкое чередование только атипичных форм присутствует в 22–29% случаев [8, 21]. У большинства пациентов в клинической картине наблюдаются смешанные признаки АД и меланхолии, доля депрессий с чисто атипичными признаками составляет 15–30% [15].

Отдельный интерес представляют взаимоотношения атипичных симптомов с включениями смешанных черт: речевой напор коррелировал с чувствительностью к отторжению, полет идей – с реактивностью настроения и чувствительностью к отторжению, повышение энергии – с реактивностью настроения, рискованное поведение – с повышенной сонливостью.

По многочисленным литературным данным [10, 13, 14, 20, 22, 30] АД сочетается с высоким суицидальным риском. По данным J.Angst [10] инцидентность по суициду может достигать 34,6%. В нашем исследовании доля лиц с суицидальной попыткой в анамнезе среди пациентов с АД составила 14,6%, что соответствует суицидальному риску при депрессиях в целом, оцениваемому в 10–15% [1]. Однако разделение выборки на группы в зависимости от возраста начала заболевания показало, что в группе лиц с ранним началом инцидентность по суициду составляет уже 26,2%, в сравнении с 1–2% в основной популяции [16]. С интенсивностью суицидального мышления (по C-SSRS) и числом аутоагрессивных действий в анамнезе (самоповреждения+суицидальные попытки) коррелировал ранний возраст начала АД. Чувствительность к отторжению была связана с

суицидальной попыткой в анамнезе, а реактивность настроения положительно коррелировала с выраженностью суицидальных намерений в текущем депрессивном эпизоде (по HDRS, пункт 3). Прослежена связь интенсивности суицидального мышления (по C-SSRS), а также числа аутоагрессивных поступков в анамнезе с тяжестью АД, выраженностью депрессивных руминаций, импульсивности, душевной боли, дисморфофобических и ипохондрических нарушений, количеством факультативных симптомов, наличием диссоциации депрессивного симптомокомплекса (сочетание тоскливого ведущего аффекта с психомоторным возбуждением). По результатам пошагового регрессионного анализа более других с интенсивностью суицидального мышления оказались связаны тяжесть АД, импульсивность, количество факультативных симптомов и низкое число депрессивных эпизодов (отчасти отражающее их большую продолжительность).

Выделение АД в качестве отдельной диагностической категории исторически было связано с

уникальным профилем реактивности на тимоаналептическую терапию (сниженный эффект от ТЦА по сравнению с ИМАО и СИОЗС). Данное исследование показало, что клиническая значимость атипичного симптомокомплекса выходит за рамки чувствительности к антидепрессантам и связано с прогнозом аффективного расстройства в целом. Очерчена необходимость клинической настороженности по АД, которая, несмотря на свою сравнительную легкость, утяжеляет прогноз, благодаря высокому суицидальному риску, склонности к раннему дебюту, а в рамках униполярной депрессии – к хроническому безремиссионному течению. Усложнение клинической картины при атипичной депрессии помимо инвертированных соматовегетативных нарушений связано с проявлениями гиперреактивности (психомоторного возбуждения, ассоциативного ускорения, гневливости, слезливости, импульсивности) и с более частыми включениями в депрессивный симптомокомплекс смешанных черт и дисморфофобических факультативных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войцех В.Ф. Суицидология. М.: Миклош, 2007.
2. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011.
3. Цукарзи Э.Э. Суицид: оценка рисков и первая помощь. Определение уровня суицидального риска с помощью Колумбийской Шкалы Оценки Тяжести Суицида (C-SSRS) // Современная Терапия психических расстройств. 2011. № 2. С. 30–40.
4. Akiskal H.S., Benazzi F. Atypical depression: A variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? // J. Affect. Dis. 2005. Vol. 84. P. 209–217.
5. Akiskal H.S. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM IV // J. Clin. Psychopharmacol. 1996. Vol. 16. P. 4S–14S.
6. Altman E.G., Hedeker D.R., Janicak P.G., Peterson J.L., Davis J.M. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): Development, Reliability, and Validity // Biol. Psychiatry. 1994. Vol. 36. P. 124–134.
7. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V. et al. Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipolar disorders and hypomania // J. Affect. Dis. 2003. Vol. 73. P. 133–146.
8. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Rössler W. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality // Acta Psychiatr. Scand. 2007. Vol. 433. P. 72–84.
9. Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2006. Vol. 256. P. 44–54.
10. Angst J., Gamma A., Sellaro R. et al. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study // J. Affect. Dis. 2002. Vol. 72. P. 125–138.
11. Benazzi F. Prevalence of bipolar disorder in atypical depression // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999. Vol. 249. P. 62–65.
12. Corbule E., Legrand J.M., Duret C., Charles G., Guefi J.D. IDS-C and IDS-SR: Psychometric properties in depressed in-patients // J. Affect. Dis. 1999. Vol. 56. P. 95–101.
13. Davidson J.R., Miller R.D., Turnbull C.D., Sullivan J.L. Atypical depression // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39. P. 527–534.
14. Davidson J.R., Thase M.E. A history of the concept of atypical depression // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. e03.
15. Gold P.W., Chrousos G.P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states // Mol. Psychiatry. 2002. Vol. 7. P. 254–275.
16. Guse S.B., Robins E. Suicide and primary affective disorder // Br. J. Psych. 1970. Vol. 117. P. 437–448.
17. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg Psychiatr. 1960. Vol. 23. P. 56–62.
18. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. P. 50–55.
19. Lam R.W., Stewart J.N. The validity of atypical depression in DSM IV // Compr. Psychiatry. 1996. Vol. 37. P. 375–383.
20. Łojko D., Rybakowski J.K. Atypical depression: current perspectives // Neuropsychiatric Dis. Treatment. 2017. Vol. 13. P. 2447–2456.
21. Melartin T., Leskelä U., Rytsälä H., Sokero P., Lestelä-Mielonen P., Isometsä E. Comorbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder // Psychol. Med. 2004. Vol. 34. P. 1443–1452.
22. Nelson E.B., McElroy S.L. Atypical depression Puzzled? How to piece together symptoms and treatments // Curr. Psychiatry. 2003. Vol. 2. P. 12–19.
23. Nierenberg A.A., Alpert J.E., Pava J. et al. Course and treatment of atypical depression // J. Clin. Psychiatry. 1989. Vol. 59. P. 5–9.
24. Perugi G., Akiskal H.S., Lattanzi L., Ceconi D. et al. The high prevalence of soft bipolar II features in atypical depression // Compr. Psychiatry. 1998. Vol. 39. P. 63–71.
25. Posner K., Oquendo M.A., Gould M., Stanley B., Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of Suicidal Events in the FDA's Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164. P. 1035–1043.
26. Posternak M.A., Zimmerman M. Symptoms of atypical depression // Psychiatry Res. 2001. Vol. 104. P. 175–181.
27. Quitkin F.M. Depression with atypical features: Diagnostic validity, prevalence, and treatment. Primary Care Companion // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 4. P. 94–99.
28. Rabkin J.G., Quitkin F.M., McGrath P.J. et al. Should atypical depression be included in DSM-IV? // American Psychiatric Association. DSM IV Source Book. Vol. 2. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc., 1996. P. 239–260.
29. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavys J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10 // J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59. P. 22–33.
30. Singh T., Williams K. Atypical Depression. Psychiatry (Edgmont). 2006. Vol. 4. P. 33–39.
31. Stewart J. Atypical depression: history and future // Psychiatr. Ann. 2014. Vol. 44. P. 557–562.
32. Stewart J.W., McGrath P.J., Quitkin F.M. Do age of onset and course of illness predict different treatment outcome among DSM IV depressive disorders with atypical features? // Neuropsychopharmacology. 2002. Vol. 26. P. 237–245.
33. Stewart J.W., Quitkin F.M., McGrath P.J., Klien D.F. Defining the boundaries of atypical depression: Evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions // J. Affect. Dis. 2005. Vol. 86. P. 161–167.
34. Thase M.E. Antidepressant treatment of atypical depression. Abstract. San Diego, CA: American Psychiatric Association Annual Meeting, 1997. P. 73.
35. West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndromes // Br. Med. J. 1959. Vol. 1. P. 1491–1494.

АТИПИЧНАЯ ДЕПРЕССИЯ (АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ АТИПИЧНЫХ СИМПТОМОВ С СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПЕРЕМЕННЫМИ)

И.А. Лапин, Т.А. Рогачева

Атипичная депрессия, несмотря на свою сравнительную легкость, утяжеляет прогноз, благодаря высокому суицидальному риску, склонности к раннему дебюту, а в рамках униполярной депрессии – к хроническому безремиссионному течению с формированием клиники двойной депрессии. Усложнение клинической картины при атипичной депрессии помимо инвертированных соматовегетативных нарушений связано с проявлениями гиперреактивности (психомоторного возбуждения, ассоциативного ускорения, гневливости, слезливости, импульсивности) и с более частыми включениями в депрессивный симптомокомплекс смешанных черт и дисморфобических факультативных нарушений. Клиническая картина атипичной депрессии неоднородна, выделено 4 варианта симптомокомплекса: 1) с превалированием соматического компонента тревоги; 2) с преобладанием астенодина-

мического симптомокомплекса; 3) с инсомнией; 4) с преобладанием психической тревоги, напряжения и раздражительности. Отмечена высокая доля смешанных с меланхолическими симптомами форм и клиническая нестабильность с течением времени (с повышением доли типичных депрессий по мере увеличения длительности заболевания). С высоким суицидальным риском при атипичной депрессии связаны чувствительность к отторжению, тяжесть атипичного депрессивного симптомокомплекса, импульсивность и количество факультативных симптомов.

Ключевые слова: атипичная депрессия, гиперсомния, гиперфагия, ожирение, «свинцовый паралич», реактивность настроения, чувствительность к отторжению, биполярное расстройство, хроническое течение, суицидальный риск.

ATYPICAL DEPRESSION (ANALYSIS OF LINKS BETWEEN INDIVIDUAL ATYPICAL SYMPTOMS AND SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL VARIABLES)

I.A. Lapin, T.A. Rogachyova

Atypical depression, despite its relative mildness, can worsen the prognosis due to high risk for suicide and early onset, and when it occurs in framework of unipolar depression, it shows an association with chronic course without remission and the clinical picture of double depression. The complexity of the clinical picture in atypical depression includes besides inverted somato-vegetative disturbances also features of hyperresponse (psychomotor agitation, accelerated associations, anger, tears, impulsiveness) and frequent mixed characteristics and additional dysmorphic elements. Clinical picture of atypical depression is heterogenic and shows four variants of symptom complex: (1) with prevalent somatic component of

anxiety; (2) with prevalent astheno-dynamic symptoms; (3) with insomnia; (4) with prevalent mental anxiety, tension and irritation. The authors also mention a high proportion of mixed forms with melancholic symptoms and clinical instability in time (with increasing rate of typical depression in long-term perspective). High suicidal risk in atypical depression is associated with rejection sensitivity, severity of atypical depressive symptom complex, impulsiveness and multiple additional symptoms.

Key words: atypical depression, increased sleep, increased appetite, obesity, leaden paralysis, reactive mood, rejection sensitivity, bipolar disorder, chronic course, suicidal risk.

Лапин Игорь Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии мозга ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, заведующий отделением инструментальной диагностики Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: igor_lapin@mail.ru

Рогачева Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: 32316@mail.ru

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

С.А. Галкин¹, О.В. Рощина¹, С.Н. Васильева¹,
Г.Г. Симуткин¹, С.А. Иванова^{1, 2}, Н.А. Бохан^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья,
Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук

² Сибирский государственный медицинский университет

Депрессивные расстройства относятся к наиболее распространенным психическим нарушениям [3]. В настоящее время депрессия занимает второе место в мире среди всех медицинских причин инвалидности и смертности [11]. Существование нейрокогнитивных изменений при депрессивных расстройствах в течение продолжительного времени было дискуссионным, спорными оставались и причины когнитивных дисфункций [4]. Также в настоящее время остается не до конца ясным, являются ли нарушения когнитивной сферы следствием структурных дегенеративных изменений в головном мозге, или же они являются вторичными по отношению к изменениям настроения [4, 23]. Согласно последним данным когнитивный дефицит не является вторичным по отношению к расстройствам настроения, а представляет стойкий компонент депрессии [18, 22]. При этом нарушения когнитивного функционирования оказывают существенное влияние не только на качество жизни пациентов, но и на риск рецидива депрессии [22]. Пациенты с депрессивными расстройствами сообщают о нарушении в различных областях когнитивной сферы: снижение внимания, исполнительных функций, памяти и скорости обработки информации [18, 21]. Эти нарушения часто имеют тенденцию сохраняться даже во время ремиссии депрессивных симптомов (когнитивная дисфункция присутствует в 85–94% случаев во время депрессивного эпизода и в 39–44% во время ремиссии) [18].

Депрессивные расстройства и когнитивные дисфункции могут быть проявлениями общих структурных, биохимических и нейрофизиологических изменений в центральной нервной системе (ЦНС) [10]. Согласно данным нейровизуализации при депрессии наблюдаются изменения в гиппокампе, миндалине, префронтальной коре и передней поясной извилине [6]. Эти различные области головного мозга отвечают за высшие психические

функции: внимание, память, мышление, речь и т.д. [20]. Помимо структурных изменений в ЦНС, в литературе встречается множество данных относительно электрофизиологических нарушений функции мозга при психических расстройствах [1, 5, 15]. В настоящее время большое внимание уделяется поиску нейробиологических коррелятов при депрессивных расстройствах с помощью метода компьютерной электроэнцефалографии (кЭЭГ), о чем свидетельствует значительный рост исследований в этом направлении, как в России, так и за рубежом. КЭЭГ предоставляет надежную информацию о функциональной активности головного мозга в норме и патологии за счет высокого временного разрешения.

Таким образом, когнитивный дефицит и депрессивные расстройства являются сопутствующими нарушениями психосоциального функционирования, и разработка оптимальных критериев диагностики этих изменений служит первостепенной задачей в современном здравоохранении.

Цель исследования: оценить изменения когнитивного функционирования и биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с депрессивными расстройствами.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в группе пациентов с депрессивными расстройствами (n=60) до начала лечения и контрольной группе психически и соматически здоровых лиц (n=40), соответствующих по полу и возрасту обследуемой группе больных (табл. 1). Пациенты с текущей депрессией имели следующие диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32.0–1, n=27, 45%), рекуррентное депрессивное расстройство (F33.0–1, n=18, 30%), дистимия (F34.1, n=15, 25%). Формирование групп и клиническая верификация диагноза выполнены на базе отделения аффективных состояний НИИ психического

здоровья ТНИМЦ. Исходя из литературных данных о различных профилях электрофизиологических показателей у правой и левой, в группу участников исследования отбирались правши по опроснику латеральных признаков. Средняя давность аффективного расстройства у пациентов составила $8,91 \pm 2,51$ лет. Критерии включения: верифицированный диагноз аффективного расстройства по МКБ-10, информированное согласие на участие в исследовании, возраст 25–50 лет. Критерии исключения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, черепно-мозговых травм любой степени тяжести, умственная отсталость, эпилепсия, отказ от участия в исследовании.

Таблица 1

Половозрастные характеристики исследуемой выборки

Группа	Пол				Возраст, лет Me [Q1; Q3]
	Мужчины		Женщины		
	%	Абс.	%	Абс.	
Здоровые лица (n=40)	40	16	60	24	36 [29; 43]
Пациенты (n=60)	20	12	80	48	42 [30; 46]

Примечания: Me – медиана, Q₁ и Q₃ – верхний и нижний квартили.

ЭЭГ регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Неврополиграф». Электроды располагались в соответствии с международной системой 10–20 в точках Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6. В качестве референта использовались объединенные электроды, расположенные на мочках ушей, заземляющий – в отведении Fpz. Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Параметры полос пропускания составляли соответственно 0,5 Гц и 30 Гц, частота квантования – 250 Гц. ЭЭГ регистрировалась (фоновая запись) в покое при закрытых глазах в течение 2-х минут. Коррекция артефактов проводилась путем обнуления независимых компонент ЭЭГ (ICA) [8]. Дополнительно с помощью автоматической процедуры из дальнейшего анализа исключались эпохи, в которых наблюдались чрезмерно большие потенциалы (более 100 мкВ), высокоамплитудные медленные колебания в диапазоне от 0,53 до 1 Гц (амплитуда более 50 мкВ) или высокоамплитудные колебания в диапазоне от 20 до 30 Гц (амплитуда более 35 мкВ). Сигналы обрабатывались с помощью быстрого преобразования Фурье, анализировались значения абсолютной спектральной мощности (мкВ²) и когерентности θ – (4–7 Гц), α – (8–13 Гц) и β – (14–30 Гц) ритмов. Длительность анализируемого участка ЭЭГ равнялась длительности всей эпохи. После регистрации ЭЭГ участники выполняли когнитивные тесты.

Исследование уровня внимания и когнитивного контроля проводилось с использованием теста Go/No-go [12]. Требовалось нажать на кнопку при предъявлении стимула Go и удержания (подавления) этой

реакции при предъявлении стимула No-go. Время предъявления стимула Go – 500 мс, интервал между стимулами 800 мс.

Оценка уровня пространственной рабочей памяти осуществлялась с помощью теста Corsi (Corsi Block-Tapping) [14]. На экране компьютера предъявлялось 9 кубиков, которые по очереди загорались желтым цветом. Задача участника исследования – запомнить и воспроизвести эту последовательность. Проба начиналась с последовательности из двух кубиков, при правильном ответе длина последовательности увеличилась. Проба прекращалась в случае двух подряд ошибочных воспроизведений последовательности.

Для оценки когнитивной гибкости использовался модифицированный тест Струпа (Stroop effect) [24]. Участник исследования выбирал цвет, которым написаны слова, не взирая при этом на значение этих слов. Количество слов 20. Оценивалось время, которое затрачивал каждый участник на выполнение теста.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10. Данные представлены в виде Median [Q1; Q3]. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения. Использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Для выявления взаимосвязей когнитивных показателей с нейрофизиологическими данными проводился корреляционный анализ Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Анализ массива полученных данных выявил статистически значимые различия между пациентами с депрессивными расстройствами и здоровой группой контроля по когнитивным и ЭЭГ параметрам.

Когнитивное функционирование. При анализе результатов когнитивного тестирования были выявлены статистически значимые различия по всем тестам между группой пациентов с депрессивными расстройствами и здоровыми лицами (табл. 2).

Таблица 2

Результаты тестов в исследуемых группах

Тест		Me [Q1; Q3]		p
		Пациенты	Контроль	
Go/No-go	ошибки на сигнал Go	6 [2; 9]	1 [1; 5]	0,0014
	ошибки на сигнал No-go	1 [1; 3]	0 [0; 1]	0,00005
Corsi (max. последовательность)		5 [4; 6]	6 [5; 7]	0,0084
Струпа (с)		90 [68; 103]	62 [56; 76]	0,00048

Примечания: p – уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна-Уитни.

**Коэффициенты корреляции Спирмена
когнитивного функционирования
и общей когерентности
у пациентов с депрессивными расстройствами**

Когерентность	Тесты			
	Go/No-go		Corsi (max. последовательность)	Струпа (время)
	ошибки Go	ошибки No-go		
Альфа-ритм	-0,2948* p=0,038	-0,2652* p=0,044	0,1022 p=0,205	-0,1541 p=0,115
Бета-ритм	-0,2213* p=0,049	-0,1827 p=0,193	0,2630* p=0,024	-0,0226 p=0,891
Тета-ритм	-0,1841 p=0,248	-0,052 p=0,745	0,1216 p=0,129	-0,2345* p=0,038

Примечания: p – уровень статистической значимости коэффициента ранговой корреляции Спирмена, * – p<0,05.

Таблица 3

Параметры общей когерентности

Ритмы ЭЭГ	Me [Q1; Q3]		p
	Контроль	Пациенты	
Альфа-ритм	0,31 [0,19; 0,48]	0,26 [0,14; 0,4]	0,000001
Бета-ритм	0,17 [0,11; 0,27]	0,14 [0,08; 0,24]	0,000061
Тета-ритм	0,29 [0,16; 0,44]	0,25 [0,14; 0,41]	0,014851

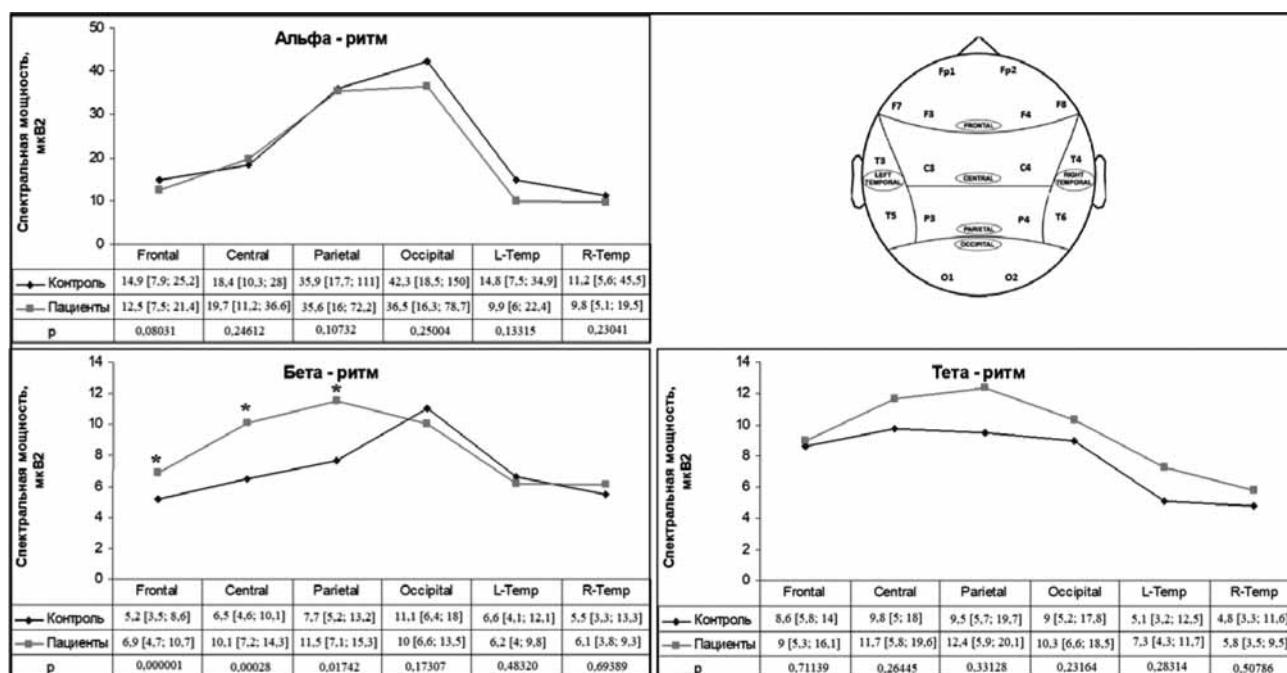
Примечания: p – уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна-Уитни.

При этом были выявлены статистически значимые корреляции между значениями общей когерентности и результатами когнитивных тестов у пациентов с депрессивными расстройствами (табл. 4).

Обсуждение

Проведено комплексное исследование когнитивных функций и электроэнцефалографических параметров у пациентов с депрессивными расстройствами.

Полученные результаты показывают, что пациенты с депрессивными расстройствами имеют свой уникальный профиль биоэлектрической активности головного мозга, который характеризуется избытком бета-активности во фронтальной, центральной и теменной коре, что согласуется с ранее полученными данными [2, 5]. Эти изменения могут быть отражением процессов нарастания коркового возбуждения и



Спектральная мощность ЭЭГ

Примечания: p – уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна-Уитни.

дефицита избирательного торможения [17]. При этом некоторые авторы отмечают рост альфа-активности при депрессии [5], однако наши данные этого не подтвердили. Что касается медленноволновой активности, то здесь литературные данные неоднозначны. Согласно ряду авторов, для депрессии типичным является возрастание низкочастотных ритмов [19]. Другие исследователи указывают на отсутствие различий пациентов от нормы по медленноволновой активности [25]. Наши данные показали увеличение спектральной мощности тета-активности у пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с контролем, однако статистической значимости не выявлено ($p > 0,05$). Когерентность является количественным показателем синхронности изменения биопотенциалов между различными корковыми участками, тем самым отражая интегративную деятельность мозговых структур [7]. Снижение когерентности при депрессивных расстройствах во всех частотных диапазонах ЭЭГ может указывать на наличие патопластических (нейродегенеративных) изменений в головном мозге в виде изменения соотношения белого вещества (проводящая система) и серого (тела нейронов). Данные МРТ-исследований подтверждают эти изменения [13]. Таким образом, можно предположить, что нейродегенеративные изменения в головном мозге, которые наблюдаются у пациентов с депрессивными расстройствами [13, 16], сопровождаются одновременным снижением когерентности (функциональной связности) нейронов и нарастанием коркового возбуждения (увеличение высокочастотной активности).

Ухудшение когнитивных функций у пациентов с депрессией, согласно ряду авторов, может быть неоднородным, в некоторых случаях избирательным [22]. Наиболее частыми когнитивными нарушениями при депрессии являются: снижение памяти [2], внимания и зрительно-моторной координации [10], обучения, речевой беглости [21] и т.д. Полученные данные показывают «многогранное» изменение когнитивного функционирования при депрессивных расстройствах в виде ухудшения исполнительных функций и когнитивного контроля (пациенты совершили значительно больше ошибок в задаче Go/No-go), снижении внимания (значительные трудности преодоления эффекта Струпа), снижении уровня пространственной рабочей памяти (тест Corsi). Когнитивный контроль опре-

деляет объем и качество обработки информации, отвечает за исполнительное функционирование и тесно связан с уровнем внимания у человека [9]. Во время когнитивного тестирования ответы на сигналы были отсрочены, по-видимому, вследствие дополнительных усилий со стороны пациентов с депрессивными расстройствами. Субъективно пациенты с депрессией сообщали о трудности в поддержании концентрации, а также о проблемах с разделением и переключением внимания в тестах Струпа и Go/No-go. Нарушения запоминания и воспроизведения информации также часто сопровождается депрессией [10, 21]. Нарушения памяти могут быть вызваны расстройствами внимания и «проактивным» торможением [21]. На физиологическом уровне снижение объема кратковременной памяти у пациентов с депрессивными расстройствами может быть следствием уменьшения межнейронных связей (синапсов) в коре головного мозга и гиппокампе, что подтверждается нейродегенеративной теорией развития депрессивных расстройств [16]. Наши данные согласуются с этим предположением, поскольку были обнаружены корреляции между когнитивными нарушениями и снижением общей когерентности у пациентов с депрессией. Структурные изменения головного мозга у пациентов с депрессивными расстройствами согласно данным МРТ включают в себя: уменьшение объема фронтальной коры, гиппокампа и миндалины [6, 16]. У пациентов с депрессией также обнаруживается снижение целостности белого вещества в лобной коре и лимбической системе [13].

Заключение

Приведенные данные убедительно показывают, что депрессивные расстройства тесно связаны с изменениями когнитивного функционирования и электрофизиологическими нарушениями в коре головного мозга. Эти нарушения, очевидно, отражают изменения нейроанатомических структур, лежащих в основе патогенеза депрессивных расстройств. Полученные данные могут быть использованы для оценки терапевтического вмешательства в динамике и прогноза депрессивных расстройств.

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания, тема №0550-2019-0007 (номер государственной регистрации АААА-А19-119020690013-2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин С.А., Савочкина Д.Н., Невидимова Т.И. Нейрофизиологические корреляты алкогольной зависимости // Наркология. 2019. № 4. С. 44–48.
2. Галкин С.А., Пешковская А.Г., Симуткин Г.Г., Васильева С.Н., Рощина О.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. № 10. С. 56–61.
3. Краснов В.Н. Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины // Российский психиатрический журнал. 2011. № 6. С. 8–10.
4. Краснов В.Н., Алфимова М.В., Мельникова Т.С., Фролов А.М. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы) // Доктор.ру. 2013. № 5. С. 70–76.
5. Лапин И.А., Алфимова М.В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. № 4. С. 81–89.
6. Лебедева Н.Н., Майорова Л.А., Самотаева И.С. Функциональный коннектом: сети покоя (resting state networks) при некоторых неврологических и психиатрических состояниях // Успехи физиологических наук. 2017. № 3. С. 29–44.

7. Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. № 1. С. 90–94.
8. Монахова Ю.Б., Цикин А.М., Муштакова С.П. Метод независимых компонент как альтернатива методу главных компонент и дискриминантным алгоритмам в обработке спектрометрических данных // Журнал аналитической химии. 2015. № 9. С. 925–932.
9. Пешковская А.Г., Галкин С.А. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости и его нейрокорреляты // Вопросы наркологии. 2018. № 12. С. 65–80.
10. Табеева Г.Р. Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 20. С. 28–37.
11. Узбекиев М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. № 1. С. 77–94.
12. Ahmadi A., Pearson G., Meda S., Dager A., Potenza M., Rosen R., Austad C., Raskin S., Fallahi C., Tennen H., Wood R., Stevens M. Influence of alcohol use on neuronal response to Go/No-Go task in college drinkers // Neuropsychopharmacology. 2013. N. 11. P. 2197–2208.
13. Ancelin M., Carriere I., Chaudieu I. Lifetime major depression and grey-matter Nume // J. Psychiatry Neurosci. 2019. N. 1. P. 45–53.
14. Brunetti R., Gatto C., Delogu F. eCorsi: implementation and testing of the Corsi block-tapping task for digital tablets // Front. Psychol. 2014. N. 5. P. 939.
15. Chandra S., Asheeb A., Issac T.G. Role of electroencephalography in the diagnosis and treatment of neuropsychiatric border zone syndromes // Indian J. Psychol. Med. 2017. N. 3. P. 243–249.
16. Duman R.S., Aghajanian G., Krystal J. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants // Nat. Med. 2016. N. 3. P. 238–249.
17. Eugène F., Joormann J., Gotlib I.H. Neural correlates of inhibitory deficits in depression // Psychiatry Res. 2010. N. 1. P. 30–35.
18. Galecki P., Talarowska M., Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression // Med. Sci. Monit. 2015. N. 21. P. 1535–1547.
19. Newson J.J., Thiagarajan T.C. EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies // Front. Hum. Neurosci. 2019. N. 5. P. 1362.
20. Pandya M., Altinay M., Anand A. Where in the brain is depression // Curr. Psychiatry Rep. 2012. N. 6. P. 634–642.
21. Papakostas G.I. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice // J. Clin. Psychiatry. 2014. N. 1. P. 8–14.
22. Perini G., Ramusino M.C., Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019. N. 15. P. 1249–1258.
23. Savitz J., Solms M., Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion // Bipolar Dis. 2005. N. 7. P. 216–235.
24. Scarpina F., Tagini S. The Stroop color and word test // Front. Psychol. 2017. N. 8. P. 557.
25. Tesler N., Gerstenberg M., Huber R. Increased frontal sleep slow wave activity in adolescents with major depression // Neuroimage Clin. 2016. N. 10. P. 250–256.

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

С.А. Галкин, О.В. Рощина, С.Н. Васильева, Г.Г. Симуткин, С.А. Иванова, Н.А. Бохан

Когнитивный дефицит и депрессивные расстройства являются сопутствующими нарушениями психосоциального функционирования, и разработка оптимальных критериев диагностики этих изменений служит первоочередной задачей в современном здравоохранении.

Цель исследования: оценить изменения когнитивного функционирования и биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с депрессивными расстройствами.

Материал и методы. Исследование проведено в группе пациентов с депрессивными расстройствами (n=60) до начала лечения и контрольной группе психически и соматически здоровых лиц (n=40). ЭЭГ регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Неврополиграф». Анализировались значения абсолютной спектральной мощности (мкВ²) и когерентности θ – (4–7 Гц), α – (8–13 Гц) и β – (14–30 Гц) ритмов. Для оценки когнитивного функционирования использовались компьютеризированные тесты Струпа, Go/No-go и Corsi.

Результаты. У пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению со здоровой группой контроля выявлено статистически значимо большее количество ошибок в тесте Go/No-go, меньше максимально правильной воспроизведенной последовательности в тесте Corsi, а также большее время на выполнение теста Струпа. Анализ спектральной мощности ЭЭГ выявил статистически значимые различия между группой пациентов с депрессивными расстройствами и контролем только в бета-диапазоне. Анализ общей когерентности выявил статистически значимо более низкие значения когерентности у пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Приведенные данные объективно показывают, что депрессивные расстройства тесно связаны с изменениями когнитивного функционирования и электрофизиологическими нарушениями в коре головного мозга.

Ключевые слова: когнитивный дефицит, электроэнцефалография, депрессия, диагностика.

NEUROCOGNITIVE CHANGES IN DEPRESSIVE DISORDERS

S.A. Galkin, O.V. Roshchina, S.N. Vasilyeva, G.G. Simutkin, S.A. Ivanova, N.A. Bokhan

Cognitive deficits and depressive disorders are concomitant disorders of psychosocial functioning, and the development of optimal criteria for the diagnosis of these changes is a primary task in modern health care.

Aim of the study. To evaluate changes in cognitive functioning and bioelectric activity of the brain in patients with depressive disorders.

Material and methods. The study was conducted in a group of patients with depressive disorders (n=60) before treatment and a control group of mentally and somatically healthy individuals (n=40). EEG was recorded using a computer electroencephalograph “Neuropoly”. The values of absolute spectral power (mkv²) and coherence of θ – (4–7 Hz), α – (8–13 Hz) and β – (14–30 Hz) rhythms were analyzed. Computerized tests of Stroop, Go/No-go, and Corsi were used to assess cognitive functioning.

Results. Patients with depressive disorders showed a statistically

significantly higher number of errors in the Go/No-go test, less than the most correct sequence reproduced in the Corsi test, and a longer time to complete the Scab test compared to the healthy control group. Analysis of the EEG spectral power revealed statistically significant differences between the group of patients with depressive disorders and the control only in the beta range. The analysis of General coherence revealed statistically significantly lower coherence values in patients with depressive disorders compared to the control group.

Conclusion. These data objectively show that depressive disorders are closely related to changes in cognitive functioning and electrophysiological disorders in the cerebral cortex.

Key words: cognitive deficit, electroencephalography, depression, diagnostics.

Галкин Станислав Алексеевич – аспирант, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; e-mail: s01091994@yandex.ru
Рощина Ольга Вячеславовна – младший научный сотрудник, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ
Васильева Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ
Симуткин Герман Геннадьевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ
Иванова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ
Бохан Николай Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии, наркологии с курсом мед. психологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ОБОСТРЕНИЙ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.В. Моисейчева, И.Л. Степанов

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

Депрессией, по результатам различных эпидемиологических исследований, страдают от 5% до 20% населения [2, 4, 5, 13]. При этом замечено, что депрессия чаще других психопатологических синдромов сосуществует с рядом соматических заболеваний. В большинстве работ рассматриваются, как правило, депрессии на фоне обострений соматической патологии, упуская из виду общую отягощенность соматической сферы заболеваниями, находящимися в стадии ремиссии.

По данным ряда исследований, больные большой депрессией являются активными потребителями услуг общемедицинской сети. При невыборочном обследовании пациентов общесоматической поликлиники (исключая больных с транзиторными инфекционными заболеваниями) у 68% выявлены депрессивные расстройства различной нозологической принадлежности легкой и умеренной тяжести [9]. Пациенты, страдающие депрессией, чаще обращаются за помощью в общемедицинские учреждения (более шести визитов к специалистам в течение шести месяцев) по сравнению с группой пациентов без психических расстройств, причем риск высокого потребления общемедицинской помощи у мужчин больше в 1,5 раза, а у женщин – в 3 раза [22]. В британском исследовании среди больных, посещающих врачей-соматологов, выявлена высокая частота депрессии (59%), наличие которой повышало в 17 раз вероятность частых посещений [14]. В ходе отечественного исследования в рамках программы «КОМПИАС» также выявлена связь депрессии и обращаемости пациентов за общемедицинской помощью. Депрессивные состояния встречались у 45,2% амбулаторных и у 48,3% госпитализированных больных. У пациентов, однократно обратившихся в поликлинику в течение года, расстройства депрессивного спектра выявлялись в 33% случаев, обратившихся более пяти раз – в 62%. Депрессии обнаружены у 41% никогда не госпитализировавшихся больных и у 63% больных, госпитализировавшихся более

двух раз в течение года [6]. Вероятно, причина кроется в негативном взаимовлиянии аффективного расстройства и хронического соматического заболевания, проявляющегося утяжелением симптоматики, отрицательным воздействием на течение как психической, так и соматической патологии, и, как следствие, увеличением потребности в лечении и обращении за медицинской помощью. Сочетание депрессии и стабильной стенокардии повышает риск развития осложнений сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, остановка сердца, реваскуляризация) в 2,9 раза [15, 20]. В последних проспективных исследованиях у больных с сахарным диабетом при анализе развития сосудистых и трофических осложнений соответствующие показатели возрастали, в отличие от пациентов без депрессии [17, 25].

Клинические проявления депрессий у пациентов с соматическими заболеваниями разнообразны и порой атипичны. Так больные с кардиоваскулярной патологией отмечают множественные астенические нарушения (упадок сил, быструю утомляемость, снижение энергетического потенциала, страдают гиперестезией к резким звукам и свету), клиническую картину дополняют подавленность и идеаторно-моторная заторможенность [7]. Некоторые симптомы депрессии непосредственно влияют на течение соматического заболевания. В ходе шестилетнего исследования Р.В.Ноен и соавт. выявили, что утомляемость, нарушение сна и аппетита, наблюдаемые при депрессии, повышали риск сердечно-сосудистых нарушений на 34, 26 и 46% соответственно [16]. При обследовании больных депрессией выявляется в 2–3 раза больше соматических симптомов по сравнению с контрольными пациентами без депрессии [1, 19]. Наиболее часто отмечают: повышенная утомляемость, вялость, разбитость, упадок сил, снижение трудоспособности и активности, раздражительность, нарушения сна, вегетативные нарушения (головокружение, сердцебиение, потливость, одышка, нехватка

воздуха, диспепсические расстройства, перебои в сердце), трудности при концентрации внимания, сексуальные дисфункции, изменение аппетита и массы тела, плохое самочувствие, сопровождающееся неприятными телесными ощущениями, хронический болевой синдром [3, 8, 10, 11, 24].

Пациенты с психическими расстройствами и отягощенностью соматической сферы заболеваниями значительно увеличивают затраты медицинского обслуживания у данного контингента больных: увеличивается продолжительность и частота госпитализаций [12, 21, 23]. Представляется важным отметить снижающуюся в результате сосуществования аффективного расстройства и соматической патологии эффективность медицинской помощи и связанное с этим возрастание экономических и социальных последствий [18]. Вышеперечисленное определяет большое практическое значение исследования депрессивных расстройств у больных с сопутствующей соматической патологией.

Цель исследования: выявление клинико-психопатологических особенностей депрессивного состояния больных с предшествующей потребностью в общемедицинской помощи по поводу сопутствующей соматической патологии, компенсированной на момент обследования.

Материал и методы

В исследование вошли 100 больных депрессией в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (F31 – 22 чел., F32 – 17 чел., F33 – 61 чел.): 78 женщин и 22 мужчины в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – 42,02 года). Обследовались пациенты на клинической базе специализированного отделения расстройств аффективного спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии Минздрава России (в настоящее время филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России) и одной из общемедицинских городских поликлиник Москвы.

Изученная выборка формировалась на основании констатации на момент обследования: 1) текущего депрессивного эпизода; 2) наличия компенсированной соматической патологии. Критерии исключения: депрессии психотического уровня; коморбидность депрессивного расстройства с другим психическим заболеванием, с органическим поражением ЦНС, с хроническим алкоголизмом, токсикоманией, различными зависимостями от ПАВ.

На основании данных анамнеза, собранных со слов больных и их родственников, из амбулаторных карт и выписок истории болезни, собраны сведения об имеющихся у обследуемых пациентов соматических заболеваниях (на момент первого депрессивного эпизода и на момент проведения обследования при текущем депрессивном эпизоде). Также за период 1,5 года до настоящего обследования получены сведения об обострениях соматических болезней и обра-

щениях по их поводу в медицинские учреждения. В дальнейшем зафиксированные соматические заболевания учитывались и как отдельное нозологическое заболевание, и как патология, развившаяся в рамках определенной системы организма в соответствии с основными разделами МКБ-10. Таким образом, все зарегистрированные соматические заболевания распределились по следующим системам органов: кровообращения (БОК), пищеварительной (БОП), дыхательной (БОД), мочеполовой (БМПС), опорно-двигательной (БОДС), эндокринной (БЭС), болезни органов зрения (БОЗ) и слуха (БОС).

Подробное клинико-психопатологическое обследование проводилось на этапе обращения пациента за амбулаторной помощью к врачу-психиатру или при поступлении пациента на стационарное лечение, затем на момент окончания наблюдения (через 4–6 нед.) при редукции симптоматики, «выходе» из депрессии. Оценка динамики выраженности симптомов и структуры депрессии у пациентов проводилась с использованием шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-21) и клинико-психопатологической карты, разработанной в группе исследования депрессий отделения расстройств аффективного спектра.

Для статистической обработки данных применялся непараметрический метод сравнения для независимых групп – тест Манна-Уитни. Для сравнения распределений объектов двух групп использовали критерий Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для больных депрессией с соматическими заболеваниями в стадии ремиссии в данной выборке наиболее характерными являлись женский пол, трудоспособный возраст, высокий уровень образования, наибольшая представленность рекуррентного типа депрессивного расстройства.

Собранные данные об имеющейся соматической патологии позволили дифференцировать пациентов на две категории и сформировать две группы: больные с обострениями соматических заболеваний и обращениями по этому поводу в медицинские учреждения за период полутора лет до настоящего обследования и больные ни разу не обратившиеся за общемедицинской помощью в обозначенный период. Группа без обращений (29 чел.) в основном включала пациентов, у которых соматическая патология не имела актуальности, хронические заболевания протекали за исследуемый период без эпизодов обострения, а также несколько человек, которые самостоятельно справлялись с симптомами заболевания за короткое время.

Пациенты групп с обращениями за медицинской помощью и без обращений в общемедицинские учреждения в связи с обострениями соматических заболеваний за период полутора лет до обследо-

вания достоверно не отличались по социально-демографическим показателям, за исключением возраста: больные, нуждающиеся в общемедицинской помощи, были старше. Следует упомянуть о тенденции к достоверным значениям (при $p < 0,06$) преобладания в группе с обращениями пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, а без обращений – с биполярным расстройством.

Для статистической обработки применялся непараметрический метод сравнения для независимых групп – тест Манна-Уитни. Были выявлены различия в клинической картине депрессии в этих группах (табл. 1). В частности, в группе с обращениями за медицинской помощью к соматологам (71 чел.) достоверно более выражены физическая истощаемость, чрезмерная озабоченность здоровьем, соматическая тревога (сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сердцебиения, головные боли, гипервентиляция, одышка, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение), моторная заторможенность, слабость, вялость, повышенное артериальное давление, задержка стула, выраженность телесных ощущений. Пациенты были с большим количеством соматических заболеваний, более поздним началом аффективного расстройства. В группе без обращений к соматологам отмечено более выраженное чувство вины, снижение самооценки, обсессивно-компульсивные симптомы, тенденция к пониженному давлению ($p < 0,061$). Собственно аффективный (тоска, тревога, апатия, дисфория) и волевой компоненты депрессивного синдрома по своей выраженности у данных групп не различались.

На «выходе» из депрессии при сравнении групп следует отметить сохранение у пациентов с обращениями за общемедицинской помощью соматической тревоги с физиологическими проявлениями (сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сердцебиения, головные боли, гипервентиляция, одышка, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение) ($p < 0,05$), общих «соматических» симптомов (чувство утраты энергии, упадок сил, тяжесть в теле) ($p < 0,05$), чрезмерной озабоченности здоровьем ($p < 0,05$).

Анализ жалоб на неприятные телесные ощущения позволил выявить некоторые особенности у больных данных групп. Группа пациентов без обращений характеризовалась наименьшей представленностью ощущений по всем областям тела, за исключением грудной клетки и головы. Для сопоставления двух рядов выборочных значений по частоте встречаемости признака использовался критерий Фишера, при значении $p < 0,05$. По локализации достоверные отличия в преобладании жалоб на неприятные телесные ощущения в группе пациентов с обострениями соматической патологии и обращениями за врачебной помощью отмечены в области спины ($p < 0,05$), живота ($p < 0,03$), мигрирующих телесных ощущений ($p < 0,05$).

При оценке сведений о чувственном характере ощущений в данных группах следует отметить достоверно большую выраженность жалоб на чувство сдавления ($p < 0,02$) и алгические ощущения ($p < 0,01$) в группе с обострениями соматической патологии (рис. 2).

Таблица 1

Клинико-психопатологические особенности депрессивного состояния у пациентов с обращениями и без обращений за общемедицинской помощью по поводу соматического заболевания

Психопатологические симптомы и признаки	Пациенты с обострениями-обращениями по поводу соматических заболеваний (за 1,5 года до настоящего обследования) N=71	Пациенты без обращений по поводу соматических заболеваний (регистрация патологии в анамнезе) (за 1,5 года до настоящего обследования) N=29
Соматическая тревога	$p < 0,01$	
Слабость, вялость	$p < 0,05$	
Физическая истощаемость	$p < 0,01$	
Моторная заторможенность	$p < 0,05$	
Чувство вины		$p < 0,05$
Снижение самооценки		$p < 0,05$
Повышение АД	$p < 0,05$	
Выраженность телесных ощущений	$p < 0,001$	
Обсессивно-компульсивные симптомы		$p < 0,05$
Запоры	$p < 0,001$	
Чрезмерная озабоченность здоровьем	$p < 0,01$	
Количество систем,отягощенных соматическими заболеваниями	$p < 0,01$	
Общее количество соматических заболеваний	$p < 0,001$	

Рис. 1. Распределение телесных ощущений по локализации в группах в соответствии с обращаемостью пациентов за медицинской помощью по поводу обострений соматической патологии за период полутора лет (в %)

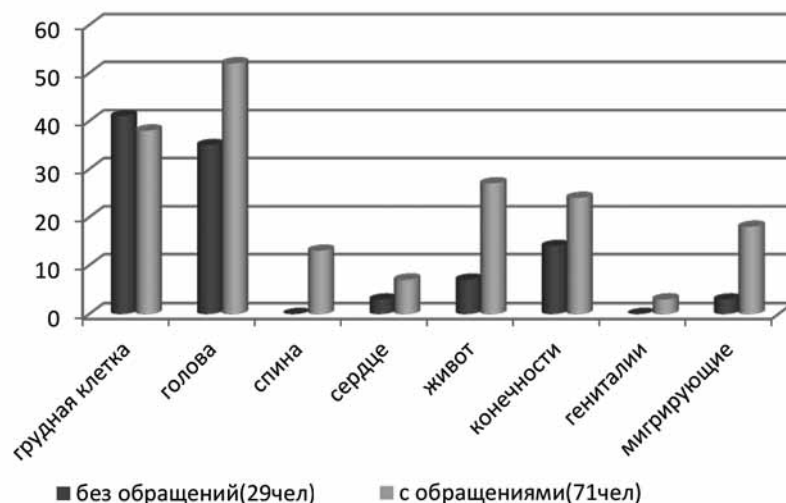


Рис. 2. Характеристика соматических жалоб в группах пациентов в соответствии с обострениями соматической патологии за 1,5 года и обращаемостью по данному поводу за медицинской помощью (%)

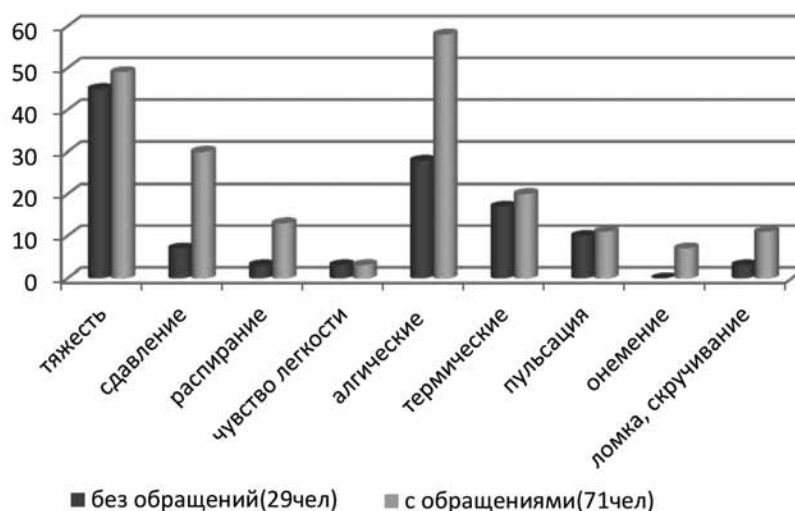
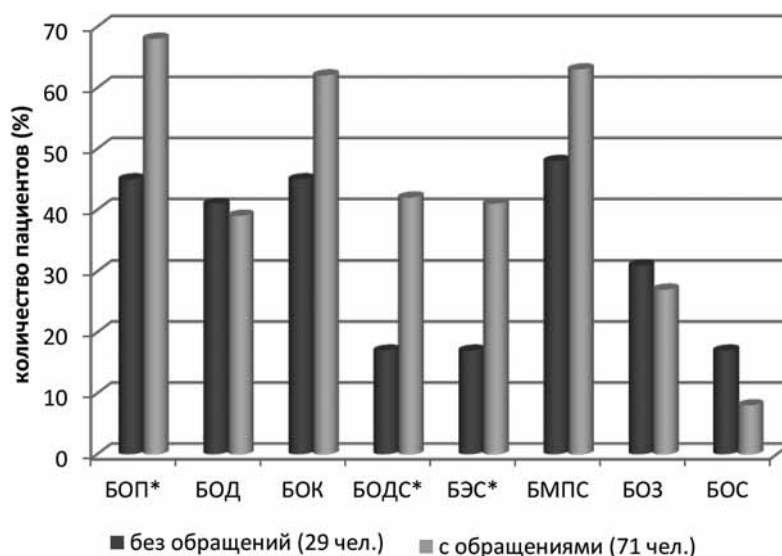


Рис. 3. Встречаемость соматической патологии на момент обследования у пациентов всей выборки с учетом обострений соматических заболеваний и обращений по данному поводу за медицинской помощью (в %) за период полутора лет

Примечания: * – достоверные различия, БОП – болезни органов пищеварения, БОД – болезни органов дыхания, БОК – болезни органов кровообращения, БОДС – болезни опорно-двигательной системы, БЭС – болезни эндокринной системы, БМПС – болезни мочеполовой системы, БОЗ – болезни органов зрения, БОС – болезни органов слуха.



У пациентов, включенных в исследование, фиксировались обострения хронических соматических болезней. На рис. 3 показаны результаты по представленности соматической патологии в группах, сформированных на основании обострений соматических заболеваний и потребности в общемедицинской помощи.

В группе пациентов с обострениями соматических заболеваний, повлекших за собой необходимость получения медицинской помощи, соматическая пато-

логическая патология была выявлена у 71 человека (24,5%), что свидетельствует о значительной распространенности соматической патологии в данной группе.

логия была представлена болезнями органов пищеварения (68%), болезнями мочеполовой системы (63%), болезнями органов кровообращения (62%), болезнями опорно-двигательной системы (42%), болезнями эндокринной системы (41%), болезнями органов дыхания (39%), болезнями органов зрения (27%), болезнями органов слуха (8%). Отягощенность соматической сферы больных, у которых за период полутора лет до момента обследования обращений к врачам-соматологам отмечено не было (29 чел.), представлена следующими заболеваниями: болезнями мочеполовой системы (48% пациентов), болезнями органов пищеварения (45%), болезнями органов кровообращения (45%), болезнями органов дыхания (41%), болезнями органов зрения (31%), болезнями опорно-двигательной системы (17%), болезнями эндокринной системы (17%), болезнями органов слуха (17%). Для сравнения распределений объектов групп применялся критерий Фишера, достоверность различий подразумевало значение $p < 0,05$.

Установлены статистически достоверные различия у пациентов этих групп: преобладание болезней органов пищеварения, опорно-двигательной и эндокринной систем (при $p < 0,05$) в группе с обострениями и обращениями за медицинской помощью по поводу соматической патологии. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, прибегающих к медицинской помощи специалистов по поводу соматических заболеваний, отмечалась в целом большая отягощенность соматической сферы.

Заключение

Наличие компенсированной соматической патологии («соматически отягощенной почвы»), протекающей с обострениями и обращениями в общемедицинские учреждения в предшествующий депрессивному состоянию период, привносит ряд особенностей в клиническую картину депрессии. Так у пациентов с обращениями по поводу обострений соматического заболевания при сравнении с группой без обращений достоверно чаще выявлялись симптомы астенического и «соматического» круга, в частности, слабость, утомляемость, физические проявления тревоги с неприятными телесными ощущениями и фиксацией на своем соматическом здоровье. В структуре депрессии с увеличением соматической отягощенности всё больше появляется соматоформных симптомов, астении, ипохондрических проявлений, соматовегетативных наслоений и других атипичных черт. Возможно предположить, что данная симптоматика

в свою очередь «ориентирует» больных на поиск помощи у врачей-соматологов.

Анализ телесных ощущений у пациентов в зависимости от обострений соматических заболеваний и обращений по данному поводу в медицинские учреждения за период полутора лет до настоящего обследования показал наибольшую распространенность телесных болезненных проявлений у пациентов, обращавшихся за общемедицинской помощью, в частности, достоверно чаще в области спины, живота и мигрирующих, по характеру алгические и с чувством сдавления. Объяснением тенденции в преобладании телесных ощущений в области грудной клетки у пациентов, не обращавшихся в врачам-соматологом, может быть большая распространенность в группе биполярного аффективного расстройства с присущей «классической» депрессии витальности ощущений.

При изучении распространенности соматической патологии выявлен ряд особенностей среди пациентов с более тяжелым течением соматических заболеваний, с обострениями болезней и необходимостью прибегать к медицинской помощи врачей-соматологов в отличие от пациентов без актуальной соматической патологии за указанный период в полтора года. Достоверно чаще обращались к врачам-соматологам больные, соматическая отягощенность которых характеризовалась прежде всего наличием заболеваний органов пищеварения, опорно-двигательной и эндокринной систем.

Подход, основанный на оценке взаимосвязей соматической патологии, представленной лишь одной отдельно взятой системой, и аффективного расстройства, целесообразен и широко используется в исследованиях в рамках отдельных дисциплин, но имеет определённые ограничения широкого применения в повседневной врачебной практике, где пациент приходит к психиатру со всем комплексом имеющихся заболеваний. Выявление и дифференциация остаточных проявлений соматической патологии на стадии ремиссии у больных с текущим депрессивным эпизодом и их влияние на клиническую картину и течение депрессии, представляют определённые сложности не только в квалификации соматического и психического статуса пациента, но и в назначении адекватной терапии. В связи с этим, обозначенные выше особенности клинической картины депрессии у больных с сопутствующей соматической патологией имеют важное практическое значение не только для оценки депрессивного состояния пациента, но и для выработки эффективной лечебно-реабилитационной тактики ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. 296 с.
2. Бобров А.С. Эндогенная депрессия: 2-е изд., доп. и перераб. Иркутск: Папирус, 2010. 370с.
3. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «КОМПАС») // Consilium Medicum. 2004. № 2. С. 154–158.
4. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства. Диагностика, систематика, семиотика, терапия. 2-е изд., исправл. и доп. Томск: Сибирский издательский дом, 2001. 130 с.
5. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: 2011, 431 с.
6. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробизев М.Ю.,

- Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004. № 1. С. 48–54
7. Ромасенко Л.В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 3. С. 8–10.
 8. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 434 с.
 9. Степанов И.Л. Диагностика и лечение депрессий в общесоматической (поликлинической) практике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1991. 24 с.
 10. Степанов И.Л., Моисейчева О.В. Клинико-психопатологическая характеристика единичных и повторных депрессивных эпизодов у пациентов с компенсированной соматическойотягощенностью // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. № 4. С. 11–16.
 11. Табеева Г.Р., Вейн А.М. Фармакотерапия депрессии // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 1. С. 57–61.
 12. Albert N.M., Fonarow G.C., Abraham W.T., Gheorghiad M., Greenberg B.H., Nunez E., O'Connor C.M., Stough W.G., Yancy C.W., Young J.B. Depression and Clinical Outcomes in Heart Failure: An OPTIMIZE-HF Analysis // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. P. 366–373.
 13. Angst J. Epidemiology of Depression // Psychopharmacol. 1992. Vol. 106. P. 71–74.
 14. Dowrick C.F., Bellon J.A., Gomez M.J. GP frequent attendance in Liverpool and Granada: the impact of depressive symptoms // Br. J. Gen. Pract. 2000. Vol. 50. P. 361–365.
 15. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and Anxiety as Predictors of 2-Year Cardiac Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. Vol. 65. P. 62–71.
 16. Hoen P.W., Whooley M.A., Martens E.J., Na B., Van Melle J.P., de Jonge P. Differential Associations Between Specific Depressive Symptoms and Cardiovascular Prognosis in Patients With Stable Coronary Heart Disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. P. 838–844.
 17. Katon W., Russo J., Lin E.H., Heckbert S.R., Ciechanowski P., Ludman E.J., Von Korff M. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up // Psychosomatics. 2009. Vol. 50. P. 570–579.
 18. Katon W. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illnesses // Dialogues Clin. Neurosci. 2011. Vol. 13. P. 7–23.
 19. Kroenke K., Spitzer R.L., deGruy F.V., Hahn S.R., Linzer M., Williams J.B., Brody D., Davies M. Multisomatoform disorder. An alternative to undifferentiated somatoform disorder for the somatizing patient in primary care // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. Vol. 54. P. 352–358.
 20. Ormel J., Petukhova M., Chatterji S., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Angermeyer M.C., Bromet E.J., Burger H. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world // Br. J. Psychiatry. 2008. Vol. 192. P. 368–375.
 21. Sayers S.L., Hanrahan N., Kutney A., Clarke S.P., Reis B.F., Riegel B. Psychiatric comorbidity and greater hospitalization risk, longer length of stay, and higher hospitalization costs in older adults with heart failure // J. Am. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55. P. 1585–1591.
 22. Simon G.E. Psychiatric disorder and functional somatic symptoms as predictors of health care use // Psychiatr. Med. 1992. Vol. 10. P. 49–59.
 23. Vamos E.P., Mucsi I., Keszei A., Kopp M.S., Novak M. Comorbid Depression Is Associated With Increased Healthcare Utilization and Lost Productivity in Persons With Diabetes: A Large Nationally Representative Hungarian Population Survey // Psychosom. Med. 2009. Vol. 71. P. 501–507.
 24. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R., Bhugra D.K., Furukawa T.A. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity // J. Psychosom. Res. 2008. Vol. 64. N 4. P. 357–362.
 25. Williams L.H., Rutter C.M., Katon W.J., Reiber G.E., Ciechanowski P., Heckbert S.R., Lin E.H., Ludman E.J., Oliver M.M., Young B.A., Von Korff M. Depression and incident diabetic foot ulcers: a prospective cohort study // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. P. 748–754.

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ОБОСТРЕНИЙ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.В. Моисейчева, И.Л. Степанов

Цель исследования: выявление клинико-психопатологических особенностей депрессивного состояния больных с предшествующей потребностью в общемедицинской помощи по поводу сопутствующей соматической патологии, компенсированной на момент обследования

Материал и методы. Обследованы 100 больных депрессией (в соответствии с диагностическими критериями аффективного расстройства МКБ-10) с соматическими заболеваниями в стадии ремиссии. Основными методами исследования были клинико-психопатологический, психометрический, клинико-анамнестический, статистический.

Результаты. Проведено описательное, открытое, клиническое исследование депрессивного состояния у больных с аффективным расстройством с учетом их обращаемости за медицинской помощью к врачам-соматологам в период, предшествующий текущей депрессии. В структуре депрессии с накоплением в анамнезе соматической отягощенности

увеличивается представленность соматовегетативных наслоений и других атипичных черт. Пациенты с обращениями за медицинской помощью имели значительно большую отягощенность соматическими заболеваниями органов пищеварения, опорно-двигательной и эндокринной систем.

Заключение. Анализ особенностей клинической картины депрессии с учетом структурных и динамических характеристик сопутствующей соматической патологии как «соматически отягощенной почвы» имеет важное практическое значение для оценки собственно депрессивного состояния пациента, прогноза обращаемости за медицинской помощью и для выработки персонализированной лечебно-реабилитационной тактики ведения пациента.

Ключевые слова: клинико-психопатологические особенности депрессии, соматическая патология, потребность в общемедицинской помощи.

CLINICO-PSYCHOPATHOLOGICAL PICTURE OF DEPRESSION WITH REGARD FOR PREVIOUS EXACERBATIONS OF PHYSICAL DISORDERS

O.V. Moiseycheva, I.L. Stepanov

Goal: detection of clinico-psychopathological features of depression in patients with previous need for general health care because of concurrent physical disorder though in remission at the moment of investigation.

Design: descriptive and open clinical investigation. Material and methods: 100 depressive patients (according to ICD-10 diagnostic criteria) with physical disorders in stage of remission. Principal methods of investigation: clinico-psychopathological, psychometric, clinico-historical and statistical. Results: this research focused on characteristics of depressive condition in patients with affective disorder, with regard for their medical needs in the period preceding current depressive episode. The findings suggest an increase

of somato-vegetative and other atypical features in the structure of depression in patients with the history of somatic disorders. The patients who sought medical care also showed more obvious burden of physical disorders in gastrointestinal, musculoskeletal and endocrine systems. Conclusion: Analysis of the clinical picture of depression with regard for structural and dynamic characteristics of concurrent physical disorders as a 'somatic ground' is important for evaluation of the depressive condition, prognosis of health care use by the patient and development of personalized treatment and rehabilitation plan.

Key words: clinico-psychopathological features of depression, physical disorders, patients' health care needs.

Моисейчева Ольга Викторовна – научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии (отделение расстройств аффективного спектра) Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: moisej-olga@yandex.ru

Степанов Игорь Львович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии (отделение расстройств аффективного спектра) Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: stig2006@rambler.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССТРОЙСТВ ПСИХОТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA РЕЦЕПТОРАМ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Мурашко, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, В.А. Спектор

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

Этиология и патогенез психических и, в частности, психотических расстройств в настоящее время остается предметом активного изучения. Крупномасштабные генетические исследования последних десятилетий не дали однозначного ответа на данный вопрос, выявив более 100 полиморфных локусов, ассоциированных с шизофренией [19]. Одним из значимых исследовательских достижений стало выявление связи шизофрении с полиморфными вариантами генов, ответственных за иммунный ответ [19], что, в совокупности с данными об измененном уровне цитокинов у пациентов с психозом [25], возродило интерес к нейроиммунологическим гипотезам развития психотических расстройств [8]. Отдельное внимание исследователей привлекли такие аутоиммунные факторы, как антитела к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам, которые могут быть причиной развития аутоиммунных энцефалитов, протекающих с психическими нарушениями. Антитела к N-метил-D-аспаратным (NMDA) рецепторам считаются наиболее распространенными и релевантными с психиатрической точки зрения [30].

Анти-NMDA рецепторный энцефалит

Анти-NMDA рецепторный энцефалит – заболевание, в патогенезе которого основную роль играют антитела к NR1 субъединице NMDA рецепторов [15]. Он развивается чаще у молодых пациентов (преимущественно женщин), ранее не страдавших психическими расстройствами [50], в значительной части случаев связан с опухолевым процессом (преимущественно тератомами яичников) [16] и характеризуется комплексной нейропсихиатрической симптоматикой, имеющей схожесть с таковой при расстройствах психотического спектра, что может вызывать диагностические ошибки, хотя лечение при анти-NMDA рецепторном энцефалите отличается [14].

Для анти-NMDA рецепторного энцефалита характерно острое начало с неспецифической гриппоподобной

симптоматикой [28]. Уже в первые недели заболевания у подавляющего большинства пациентов развивается психопатологическое расстройство, нередко психотические состояния с персекуторным бредом, слуховыми и/или зрительными галлюцинациями, ажитацией, тревогой и различными аффективными нарушениями в сочетании с когнитивными расстройствами, что может служить поводом для госпитализации в психиатрический стационар [5, 14, 20]. На фоне традиционной антипсихотической терапии удается купировать психомоторное возбуждение, однако остальная симптоматика обычно плохо поддается терапии. Более того, назначение антипсихотической терапии при анти-NMDA рецепторном энцефалите сопряжено с более высоким риском развития экстрапирамидных побочных эффектов, а также злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) [32, 54].

У небольшой части пациентов заболевание ограничивается психическими нарушениями [5, 29], но в большинстве случаев прогрессирует с нарастанием кататонических проявлений (с колебаниями состояния от ступора до возбуждения), появлением двигательных расстройств (стереотипии, гиперкинезы) и нарушением вегетативных функций (изменения температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений) [28, 53], что определяет трудности дифференциальной диагностики данного состояния с ЗНС [2, 3]. При угнетении сознания могут нарушаться витальные функции с развитием центральной гиповентиляции, что может приводить к летальным исходам и требует госпитализации в отделения интенсивной терапии [1, 2, 48]. Кроме того, на протяжении всего заболевания возможно развитие труднокурабельных генерализованных и парциальных судорожных приступов (в ряде случаев – эпилептического статуса) [14, 48].

Наиболее важным критерием постановки диагноза считается определение антител к NMDA рецепторам в спинномозговой жидкости. Выявление антител в

сыворотке крови требует проведения подтверждающих тестов из-за большего риска ложно-положительных результатов. При подозрении на анти-NMDA рецепторный энцефалит также важным считается выявление характерных изменений при электроэнцефалографии и/или магнитно-резонансной томографии [14].

Лечение при анти-NMDA рецепторном энцефалите состоит из иммунотерапии и удаления опухоли, в случае выявления. Иммунотерапия первой линии включает в себя применение метилпреднизолона, внутривенного введения иммуноглобулинов и применение плазмафереза как в виде монотерапии, так и в сочетаниях. При неэффективности в течение 10 дней переходят к препаратам второй линии: ритуксимаб, циклофосфамид (при необходимости в сочетании) [43]. На фоне терапии у примерно 80% пациентов достигается значительное улучшение и благоприятный исход [51]. Кроме того, есть данные об эффективности электросудорожной терапии, особенно у пациентов с выраженными кататоническими расстройствами [55].

Процесс восстановления во многом представляет собой обратное развитие симптоматики и требует госпитализации в течение 3–4 месяцев [48]. При этом, около 85% пациентов при выписке из больницы имеют когнитивные (нарушения памяти, исполнительных функций) и поведенческие нарушения, которые требуют дальнейшей реабилитации [28].

Патогенетические механизмы

Кроме возможности анти-NMDA рецепторного энцефалита «мимикрировать» под психотические расстройства, отмечаются аналогии в патогенетических механизмах данных расстройств. Известно, что блокада NMDA рецепторов при приеме антагонистов NMDA рецепторов вызывает развитие позитивной, негативной и нейрокогнитивной симптоматики, сходной с таковой при шизофрении [31]; предполагается, что гипофункция NMDA рецепторов может привести к вторичному нарушению регуляции дофамина [24]. Антитела к NMDA рецепторам вызывают обратимую интернализацию рецепторов, что приводит к уменьшению синаптической пластичности и их гипофункции [37]. Это в целом согласуется с глутаматной теорией развития шизофрении, предполагающей, согласно современным представлениям, скорее гипофункцию NMDA рецепторов, чем снижение продукции глутамата [11, 41].

Исследования антител к NMDA рецепторам при расстройствах психотического спектра

Исследования, посвященные изучению распространенности антител к NMDA рецепторам у пациентов с психотическими расстройствами, имеют неоднородные результаты. В то время как одни авторы сообщают о выявленных антителах у 10–20% таких пациентов [26, 49], другие не находят ни одного пациента с положительным тестом на антитела к NMDA рецепторам [10, 17]. Более того, в некоторых работах антитела к NMDA

рецепторам выявляют у здоровых лиц, иногда с той же распространенностью, что и в группе пациентов [13]. Такие различия могут быть связаны с рядом факторов, например, дизайном исследований, особенностями выборок, методами обнаружения антител и другими.

Среди методов обнаружения антител выделяются исследования с использованием культур клеток (cell-based assays, CBA) и, реже, иммуноферментный анализ (ИФА), результаты которых интерпретируются, соответственно, качественно и количественно. Авторы, изучавшие распространенность антител с помощью живых CBA, чаще сообщали о большем числе положительных случаев, в то время как работы, в которых применялись фиксированные CBA, чаще не обнаруживали положительных результатов. Кроме того, часть исследователей использовали CBA, определяющие антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA рецепторов; в таких случаях процент положительных случаев обычно несколько выше, чем при использовании методов, определяющих антитела исключительно к NR1 субъединице [неопубликованные данные]. С одной стороны, предполагается, что использование живых CBA, определяющих антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA рецепторов, увеличивает риск ложноположительных результатов, в частности из-за возможного обнаружения антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов, клиническое значение которых неизвестно [22]. С другой стороны, имеются данные о патогенности антител, обнаруженных при помощи живых CBA, определяющих антитела к NR1/NR2 субъединицам, и которые не выявляются при помощи фиксированных CBA, определяющих антитела исключительно к NR1 субъединице. Более того, J. Jezequel и соавт. [26] установили, что антитела, выявленные таким образом у пациентов (но не у здоровых лиц), вызывали дезорганизацию и гипофункцию NMDA рецепторов. ИФА считается наименее специфичным методом из указанных, но предоставляет количественные результаты, что дает возможности для динамической оценки состояния в связи с уровнем антител [18]. Согласно современным представлениям любой из указанных методов требует подтверждения методами иммуногисто- и иммуноцитохимии, а в случае ИФА и методами CBA [18].

Большинство проведенных исследований были одномоментными, только в редких случаях представлена информация о последующем наблюдении за пациентами, «положительными» на антитела к NMDA рецепторам. Согласно проведенным исследованиям, обнаружение антител к NMDA рецепторам не означает обязательного развития анти-NMDA рецепторного энцефалита; указывается на возможную роль в возникновении заболевания нарушений гематоэнцефалического барьера [21, 40]. При этом, случаи анти-NMDA рецепторного энцефалита отмечаются исключительно в группах пациентов с психотическими расстройствами, положительных на антитела, но не в группах контроля [47, 49].

Особенности клинических характеристик пациентов, положительных на антитела, но без признаков анти-NMDA рецепторного энцефалита, в сравнении с пациентами без антител к NMDA рецепторам изучались в единичных исследованиях с неоднозначными результатами [33, 46, 52]. Отдельные данные позволяют предполагать связь уровня антител с остротой психотических расстройств по аналогии с увеличением уровня антител при обострении анти-NMDA рецепторного энцефалита и его снижением в ремиссии, что также может повлиять на показатели распространенности [45]. К сожалению, многие исследования не предоставляют информацию о клинических особенностях пациентов на момент взятия биоматериала для анализа на антитела, что определяет необходимость более детального изучения связи клинической картины психотических расстройств с антителами к NMDA рецепторам.

В лечении пациентов с психотическими расстройствами с антителами к NMDA рецепторам без клинических признаков энцефалита в основном используется традиционная антипсихотическая терапия, что подтверждается рядом исследований [45, 55], хотя риск возникновения экстрапирамидных побочных эффектов может возрасти [7]. Однако в отдельных случаях (чаще при неэффективности антипсихотической терапии) описано применение иммунотерапии у таких пациентов, на фоне которой наблюдалось значительное улучшение состояния [34, 57]. Данных о применении иммунотерапии у пациентов с психотическими расстройствами с антителами к NMDA рецепторам, конечно, недостаточно на настоящий момент, однако ее назначение может рассматриваться в случаях резистентности к антипсихотической терапии [12].

Истинная распространенность антител к NMDA рецепторам среди пациентов с психотическими расстройствами остается неизвестной, также как и особенности клинической картины и течения психотических расстройств у пациентов с антителами в связи с особенностями дизайна, выборок, методов проведенных исследований, хотя выявление таких пациентов и верная терапевтическая тактика в случае развития анти-NMDA рецепторного энцефалита повысит качество оказания медицинской помощи и может спасти жизни пациентов.

Цель исследования: определение клинко-психопатологических особенностей и эпидемиологических характеристик психотических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA рецепторам

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости антител к NMDA рецепторам и их уровень в крови у пациентов с расстройствами психотического спектра (шизофрения и расстройства шизофренического спектра, аффективные психозы), а также у здоровых лиц.

2. Установить особенности клинических проявлений и течения психотических расстройств в зави-

симости от наличия и уровня антител к NMDA рецепторам в крови.

3. Соотнести клинические характеристики расстройств с уровнем антител к NMDA рецепторам в крови.

4. Разработать алгоритм для дифференциальной диагностики психотических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA рецепторам.

Материал исследования

В исследование планируется включить не менее 96 пациентов (достаточный размер выборки при уровне значимости 5% и доверительном интервале 10%), проходящих стационарное лечение на базе отделений Московского НИИ психиатрии и психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина.

В контрольную группу включаются здоровые испытуемые (не менее 96 чел.), сопоставимые с группой пациентов по полу и возрасту.

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». Исследование проводится в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), утвержденных Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379–2005).

Критерии включения пациентов:

- а) возраст: 18–40 лет;
- б) первая госпитализация в психиатрический стационар;
- в) длительность (суб)психотических симптомов не более 5 лет;
- г) пациенты с диагнозами F2x, F30.2, F32.3;
- д) суммарный балл по PANSS ≥ 60 .

Критерии исключения пациентов:

- а) невозможность дать информированное согласие;
- б) недобровольная госпитализация;
- в) отказ пациента от участия в исследовании;
- г) выявление наркотических веществ в моче;
- д) тяжелое соматическое заболевание.

Критерии включения здоровых испытуемых:

- а) возраст: 18–40 лет;
- б) отсутствие психических расстройств на момент осмотра;
- в) меньше 6 баллов по шкалам PQ-16, QIDS-SR;
- г) отсутствие тяжелых неврологических заболеваний;
- д) отсутствие тяжелых соматических заболеваний.

Методы исследования

Будут использоваться клинко-психопатологический, психометрический, иммунологический и статистический методы.

Клинические характеристики будут оцениваться с помощью клинко-психопатологического метода

с выделением ведущих характеристик и признаков психопатологических симптомов и синдромов, а также психометрического метода с использованием следующих инструментов: шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS) [27]; краткая шкала негативных симптомов (BNSS) [38]; шкалы оценки аффективной симптоматики: шкала депрессии Калгари (CDSS) [1], шкала мании Янга (YMRS) [56]; шкалы, предназначенные для оценки нейролептических побочных эффектов: шкала Симпсона-Ангуса (SAS) [23], шкала акатизии Барнеса (BARS) [6], шкала патологических непроизвольных движений (AIMS) [39]; шкала кататонии Bush-Francis (BFCRS) [9] с целью скрининга на наличие кататонических симптомов и оценки их выраженности; клиническая оценочная шкала при аутоиммунных энцефалитах (CASE) [35] – для оценки тяжести симптомов наиболее характерных для аутоиммунных энцефалитов.

Верификация отсутствия психических расстройств у контрольной группы осуществляется 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) [42] и «Продромального опросника-16» (Prodromal Questionnaire-16; PQ-16) [36], регистрирующих наличие пограничных психических расстройств.

Иммунологический анализ крови на антитела к NMDA рецепторам будет проводиться на базе отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ как методами СВА, так и ИФА с подтверждением результатов методами нейрогисто- и/или нейроцитохимии.

Статистический анализ будет проведен с использованием программного обеспечения Statistica для Windows.

Процедуры исследования

Исследуемая группа. Процедуры исследования для группы пациентов можно разделить на 4 этапа: прескрининг, скрининг, «День 1», «День 21». Исследование будет носить сплошной характер, то есть на этапе прескрининга все пациенты, госпитализированные в отделения Московского НИИ психиатрии и психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина, будут оцениваться по критериям включения/исключения на основе медицинской документации. На этапе скрининга пациенты будут подробно ознакомлены со всеми особенностями и этапами исследования, после чего им будет предложено подписать информированное согласие на участие в исследовании, утвержденное этическим комитетом учреждения. В случае согласия пациента, на данном этапе будет проводиться оценка клинического статуса, установление диагноза, забор мочи для анализа на наркотические вещества

и окончательная оценка на соответствие критериям включения/исключения. При соответствии критериям отбора (этап «День 1») каждому из пациентов будет присвоен индивидуальный регистрационный номер, после чего им будет произведен забор крови для анализа на антитела к NMDA рецепторам, а также развернутый сбор анамнестических данных и оценка по указанным психометрическим шкалам. Этапы прескрининга, скрининга и «День 1» будут проводиться в пределах одной недели от момента госпитализации. Лечение пациентов будет осуществляться в натуралистических условиях, то есть выбор терапевтической тактики не будет отличаться от принятого в повседневной психиатрической практике. С целью оценки динамики состояния и его соотношения с уровнями антител на 21 день (± 3 дня) от момента включения в исследование будет произведен повторный визит (этап «День 21»): будут проведены повторный забор крови для анализа на антитела к NMDA рецепторам и повторная оценка по психометрическим шкалам, а также изучена медицинская документация, собраны данные о проведенной фармакотерапии, данные неврологического и гинекологического (для женщин) осмотров. В связи с невозможностью проведения анализа крови на антитела к NMDA рецепторам в срок между первым и повторным визитом, повторное взятие крови будет проводиться всем пациентам, подтвердившим свое участие в исследовании.

Контрольная группа. Процедуры исследования для контрольной группы будут проводиться в 3 этапа: прескрининг, скрининг, «День 1», которые могут быть проведены в течении одного дня. Потенциальные участники исследования для включения в контрольные группы здоровых лиц будут набираться случайным образом. На этапе прескрининга они также будут подробно ознакомлены со всеми особенностями и этапами исследования, после чего им будет предложено подписать информированное согласие на участие, утвержденное этическим комитетом учреждения. В случае подписания согласия, участники контрольных групп будут оценены по скрининговым психометрическим шкалам, при соответствии критериям отбора (этап «День 1»), им будет произведен забор венозной крови для анализа на антитела к NMDA рецепторам.

После забора венозной крови (у участников обеих групп) на базе Московского НИИ психиатрии будет выделяться сыворотка, образцы будут храниться до 7 дней при температуре -40°C , после чего будут транспортироваться на базу отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ с дальнейшим хранением при температуре -80°C до момента проведения анализов.

Оценка по психометрическим шкалам и анализ на антитела к NMDA рецепторам будут осуществляться «вслепую», то есть разными специалистами, которые не будут ознакомлены с результатами полученными

каждым из них (будут предоставлены образцы крови с номерами соответствующих участников). После набора достаточного количества участников будет произведен статистический анализ полученных данных.

Заключение

Таким образом, впервые будет проведено сплошное исследование распространенности антител к NMDA рецепторам при расстройствах психотического спектра и изучена эпидемиологическая структура внутри группы пациентов с психическими расстройствами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Продольный дизайн исследования позволит

оценить влияние уровня антител в крови на течение расстройства (обострение, ремиссию), что ранее не исследовалось в больших выборках. Учитывая применение клинко-психопатологического метода и набора психометрических методик, будет детально изучена связь между клиническими особенностями психотических расстройств и уровнем антител в крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра и аффективными психозами, что, вероятно, позволит разработать алгоритм дифференциальной диагностики, а также будет способствовать более раннему выявлению таких пациентов и выбору адекватной терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чигагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017. Т. 117. № 2. С. 110–116.
2. Малин Д.И., Гладышев В.Н., Равилов Р.С. Клинико-психопатологические проявления при аутоиммунном NMDA-рецепторном энцефалите // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 2. С. 71–79.
3. Малин Д.И., Малина Д.Д. Синдром фебрильной кататонии при критических состояниях в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 1. С. 82–89.
4. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // Schizophr. Res. 1990. Vol. 3. P. 247–251.
5. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T., Leite M.I. 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.
6. Barnes T.R.E. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 154. P. 672–676.
7. Bergink V., Armangue T., Titulaer M.J., Markx S., Dalmau J., Kushner S.A. Autoimmune Encephalitis in Postpartum Psychosis // Am. J. Psychiatry. 2015. Vol. 172. P. 901–908.
8. Buckley P.F. Neuroinflammation and Schizophrenia // Curr. Psychiatry. 2019. Vol. 21. N 72. С. 19–205.
9. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination // Acta Psychiatr Scand. 1996. Vol. 93. P. 129–136. doi:10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x
10. Chen C.H., Cheng M.C., Liu C.M., Liu C.C., Lin K.H., Hwu H.G. Seroprevalence survey of selective anti-neuronal autoantibodies in patients with first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia // Schizophr Res. 2017. Vol. 190. P. 28–31. doi:10.1016/j.schres.2017.03.012
11. Chiu P.W., Lui S.S.Y., Hung K.S.Y., Chan R.C.K., Chan Q. et al. In vivo gamma-aminobutyric acid and glutamate levels in people with first-episode schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study // Schizophr Res. 2018. Vol. 193. P. 295–303. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.021
12. Colijn M.A., Ismail Z. Clinically Relevant Anti-Neuronal Cell Surface Antibodies in Schizophrenia Spectrum Disorders // Neuropsychobiology. 2019. Vol. 78. P. 70–78. doi: 10.1159/000499714
13. Dahm L., Ott C., Steiner J., Stepniak B., Teegen B. et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease // Annals of Neurology. 2014. Vol. 76. P. 82–94. doi:10.1002/ana.24189
14. Dalmau J., Armangue T., Planaguma J., Radosevic M., Mannara F. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // Lancet Neurol. 2019. Vol. 18. P. 1045–1057. doi:10.1016/S1474-4422(19)30244-3
15. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. P. 1091–8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
16. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // Lancet Neurol. 2011 Vol. 10. P. 63–74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2
17. De Witte L.D., Hoffmann C., van Mierlo H.C., Titulaer M.J., Kahn R.S., Martinez-Martinez P. Absence of N-Methyl-D-Aspartate Receptor IgG Autoantibodies in Schizophrenia // JAMA Psychiatry. 2015. Vol. 72. P. 731. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0526
18. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor 1 in health and disease // Curr Opin Neurol. 2018. Vol. 31. P. 306–312. doi:10.1097/WCO.0000000000000546
19. Foley C., Corvin A., Nakagome S. Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? // Current Psychiatry Reports. 2017. Vol. 19. №9. doi:10.1007/s11920-017-0807-5
20. Gine Servén E., Boix Quintana E., Guanyabens Busca N. et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti-NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis // Clin Case Rep. 2019. Vol. 7. P. 2456–2461. doi:10.1002/ccr3.2522
21. Hammer C., Stepniak B., Schneider A., Papiol S., Tantra M. et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity // Mol. Psychiatry. 2013. Vol. 19. P. 1143–1149. doi:10.1038/mp.2013.110
22. Hara M., Martinez-Hernandez E., Arino H., Armangue T., Spatola M. et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor // Neurology. 2018. Vol. 90. P. e1386–e1394. doi:10.1212/wnl.00000000000005329
23. 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. P. 349–2257.
24. Javitt D.C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions // Int Rev Neurobiol. 2007. Vol. 78. P. 69–108
25. Jeppesen R., Benros M.E. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders // Front Psychiatry. 2019. Vol. 10. №131. doi:10.3389/fpsy.2019.00131
26. Jezequel J., Johansson E.M., Dupuis J.P., Rogemond V., Grea H., Kellermayer B. et al. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients // Nat Commun. 2017. Vol. 8 №1791. doi:10.1038/s41467-017-01700-3
27. 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
28. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry // Curr Psychiatry Rev. 2011. Vol. 7. P. 189–193. doi:10.2174/157340011797183184
29. Kayser M.S., Titulaer M.J., Gresa-Arribas N., Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // JAMA Neurol. 2013. Vol. 70. P. 1133–1139. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3216
30. Kelleher E., Barry H., Cotter D.R., Corvin A., Murphy K.C. Autoantibodies and Psychosis // Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2019. Vol. 44. doi:10.1007/7854_2019_90
31. Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses // Arch Gen Psychiatry. 1994. Vol. 51. P. 199–214
32. Lejoste F., Thomas L., Picard G., Desestret V., Ducray F. et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016. Vol. 3. P. e280. doi:10.1212/wnl.0000000000000280
33. Lennox B.R., Palmer-Cooper E.C., Pollak T., Hainsworth J., Marks J. et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study // Lancet Psychiatry. 2017. Vol. 4 P. 42–48. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30375-3
34. Lennox B.R., Tomei G., Vincent S.A., Yeeles K., Pollard R., Palmer-Cooper E. et al. Study of immunotherapy in antibody positive psychosis: feasibility and acceptability (SINAPPS1) // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019. Vol. 90. P. 365–367. doi:10.1136/jnnp-2018-318124

35. Lim J.A., Lee S.T., Moon J. et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis // *Ann Neurol*. 2019. Vol. 85. P. 352-358. doi:10.1002/ana.25421
36. 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. P. 117-125.
37. Moscato E.H., Peng X., Jain A., Parsons T.D., Dalmau J., Balice-Gordon R.J. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Ann Neurol*. 2014. Vol. 76. P. 108-19. doi: 10.1002/ana.24195
38. 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. P. 947-959. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.05.006
39. Munetz M.R., Benjamin S. How to Examine Patients Using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *Psychiatr. Serv.* 1988. Vol. 39. P. 1172-1177.
40. Pan H., Oliveira B., Saher G. et al. Uncoupling the widespread occurrence of anti-NMDAR1 autoantibodies from neuropsychiatric disease in a novel autoimmune model // *Mol Psychiatry*. 2019. Vol. 24. P. 1489-1501.
41. Poels E.M., Kegeles L.S., Kantrowitz J.T., Slifstein M., Javitt D.C. et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery // *Mol. Psychiatry*. 2014. Vol. 19. P.20-29.
42. 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. P. 573-583.
43. Sakamoto S., Kawai H., Okahisa Y., Tsutsui K., Kanbayashi T. et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry // *Acta Med. Okayama*. 2019. Vol. 73. P. 189-195.
44. Sarkis R.A., Coffey M.J., Cooper J.J., Hassan I., Lennox B. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 31. P. 137-142.
45. Schou M.B., Saether S.G., Drange O.K., Brenner E., Crespi J. et al. A prospective three-year follow-up study on the clinical significance of anti-neuronal antibodies in acute psychiatric disorders // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 10. N 35.
46. Schou M.B., Saether S.G., Drange O.K., Krane-Gartiser K., Reitan S.K., Vaaler A.E., Kondziella D. The significance of anti-neuronal antibodies for acute psychiatric disorders: a retrospective case-controlled study // *BMC Neurosci.* 2018. Vol. 19. P. 68.
47. Scott J.G., Gillis D., Ryan A.E., Hargovan H., Gundarpi N. et al. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis // *Br. J. Psych. Open*. 2018. Vol. 4. P. 69-74.
48. Staley E.M., Jamy R., Phan A.Q., Figge D.A., Pham H. N-methyl D-aspartate receptor antibody encephalitis: A Concise Review of the Disorder, Diagnosis and Management // *ACS Chem. Neurosci.* 2019. Vol. 10. P. 132-142.
49. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G. 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.
50. Tanguturi Y.C., Cundiff A.W., Fuchs C. Anti-N-Methyl d-Aspartate Receptor Encephalitis and Electroconvulsive Therapy: Literature Review and Future Directions. // *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N Am.* 2019. Vol. 28. P. 79-89.
51. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangue T., Glaser C. 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. P. 157-165.
52. Tong J., Huang J., Luo X., Chen S., Cui Y. et al. Elevated serum anti-NMDA receptor antibody levels in first-episode patients with schizophrenia // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 81. P. 213-219.
53. Varley J.A., Webb A.J.S., Balint B., Fung V.S.C., Sethi K.D., Tijssen M.A.J. et al. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019. Vol. 90. P. 724-726.
54. Warren N., Siskind D., O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2018. Vol. 138. P. 401-408.
55. Warren N., Swayne A., Siskind D., O'Gorman C., Prain K. et al. Serum and CSF Anti-NMDAR Antibody Testing in Psychiatry // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 32. P. 154-160.
56. 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. P. 429-435.
57. Zandi M.S., Deakin J.B., Morris K., Buckley C., Jacobson L., Scoriels L. et al. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-Methyl DAspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 160. P. 193-195.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССТРОЙСТВ ПСИХОТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA РЕЦЕПТОРАМ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Мурашко, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, В.А. Спектор

В статье отражена актуальность изучения антител к NMDA рецепторам, вызывающих тяжелое заболевание – анти-NMDA рецепторный энцефалит, в рамках психиатрической практики. Представлен дизайн исследования, позволяющий оценить распространенность антител к NMDA рецепторам у пациентов с расстройствами психотического спектра, а также всесторонне изучить их связь с особенностями клини-

ческой картины и течения данных расстройств. Результаты исследования будут способствовать разработке тактики ведения пациентов с психотическими расстройствами, ассоциированными с антителами к NMDA рецепторам.

Ключевые слова: антитела, NMDA рецепторы, шизофрения, психоз, анти-NMDA рецепторный энцефалит.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PSYCHOTIC SPECTRUM DISORDERS ASSOCIATED WITH NMDA RECEPTOR ANTIBODIES: STUDY PROTOCOL

A.A. Murashko, E.M. Kiryanova, L.I. Salnikova, V.A. Spektor

The article reflects the relevance of investigating NMDA receptor antibodies that cause severe disease - anti-NMDA receptor encephalitis, from the psychiatric perspective. The study design that allows to assess the prevalence of NMDA receptor antibodies among patients with psychotic spectrum disorders, as well as to examine a link between antibodies and

clinical features and course of these disorders is presented. The results of the study will contribute to the development of management strategies for patients with psychotic disorders associated with NMDA receptor antibodies.

Key words: antibodies, NMDA receptor, schizophrenia, psychosis, anti-NMDA receptor encephalitis.

Мурашко Алексей Андреевич – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail: murashko.a@serbsky.ru

Кирьянова Елена Михайловна – старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail:

Сальникова Людмила Ивановна – старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail: salnikova.l@serbsky.ru

Спектор Валерий Андреевич – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail: spektor.v@serbsky.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПУЛЬСИВНОЙ МАСТУРБАЦИИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У МУЖЧИН

И.Ю. Кан, М.И. Ягубов

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

Зависимое поведение может являться серьезным фактором, способным приводить к социальной дезадаптации личности. К различным вариантам зависимого поведения относили пьянство, курение, стремление к алиментарным излишества, склонность к азартным играм и многое другое, которые рассматривались обычно, как «вредные привычки». В специальной литературе применяется термин «аддиктивное поведение», как один из видов девиантного поведения личности. Компulsive мастурбация это одна из форм зависимого сексуального поведения, представляющая собой совокупность повторяющихся, стереотипных действий, вызывающих нарушение социально-профессионального функционирования, тесно связанных с расстройствами настроения, тревогой, а также, по некоторым данным, с употреблением психоактивных веществ. В настоящее время compulsive мастурбация, как один из главных признаков и вариант [26] «compulsive расстройства сексуального поведения», официально войдет в новое издание «Международной классификации болезней» (ICD-11), вступающей в силу в 2022 году, под рубрикой 6C72 [20]. В течение последнего десятилетия проходили разгоряченные дебаты касательно классификации compulsive сексуального поведения как психического/поведенческого расстройства. Compulsive расстройство сексуального поведения было предложено для включения в МКБ-11 в качестве расстройства влечений [17]. Оно характеризуется стойкой повторяющейся невозможностью контролировать сильное сексуальное влечение, приводящей к повторяющемуся сексуальному поведению в течение длительного времени (шесть месяцев и дольше) и вызывающей страдания или нарушения в личностной, семейной, социальной, образовательной, трудовой или других важных сферах функционирования. Поведение соответствует одному или более из перечисленных критериев [27]: а) участие в повторяющихся сексуальных активностях, которые становятся центром

личной жизни человека до степени игнорирования ухода за собой, своим здоровьем и других интересов; б) лицо предпринимало множество неуспешных попыток контролировать или значительно уменьшить повторяющееся сексуальное поведение; с) лицо продолжает участвовать в сексуальных активностях, несмотря на неблагоприятные последствия (напр., повторяющиеся разрывы отношений, последствия для работы, негативное влияние на здоровье); или д) лицо продолжает участвовать в повторяющихся сексуальных активностях, даже если они не приносят или в небольшой степени приносят ему удовольствие. В указанном контексте продолжают споры о том, как правильно диагностировать compulsive мастурбацию, относимую некоторыми специалистами к «неконтролируемому» сексуальному поведению. До сих пор нет полной определенности, как квалифицировать данный феномен, как «пристрастие», навязчивое или импульсивное расстройство [7–10, 14, 16, 18, 19, 23, 25, 28, 29]. Некоторые ученые прямо заявляют о риске патологизации нормального сексуального поведения из-за религиозных, моралистических или негативных по отношению к сексу предубеждений [14, 21]. По мнению ряда авторов [27] вопросы о сверхпатологизации сексуального поведения четко регулируются диагностическими руководствами, предложенными для данного расстройства. Лица с высоким уровнем сексуального поведения (напр., из-за высокого сексуального влечения), не демонстрирующие нарушения контроля над их реализацией и дистресса или функционирования, не соответствуют диагнозу compulsive расстройства сексуального поведения. На примере мастурбации авторы подчеркивают, что диагноз не должен использоваться для описания высокого уровня сексуальной увлеченности и поведения среди подростков, даже если она связана со стрессом. Наряду с этим другие авторы приводят доказательства того, что compulsive расстройство сексуального поведения является важной клинической проблемой с возмож-

ными серьезными последствиями, если останется без лечения. Они утверждают, что включение этой категории в МКБ-11 предоставит лучший инструмент для устранения неудовлетворенных клинических потребностей в лечении пациентов, обращающихся за помощью, а также возможно уменьшит стыд и вину, связанную с обращением за помощью у этих лиц. Также по их мнению предложенные диагностические рекомендации подчеркивают, что диагноз компульсивного расстройства сексуального поведения не должен основываться лишь на психологическом стрессе из-за морального осуждения сексуальных влечений, побуждений или поведения. Сексуальное поведение, которое является эгодистонным, может вызвать психологический стресс; но психологический стресс из-за сексуального поведения сам по себе не служит основанием для постановки диагноза компульсивного расстройства сексуального поведения. Автор [26] делает вывод о том, что компульсивной мастурбация является в том случае, если самоудовлетворение начинает мешать повседневной жизни или превращается в навязчивую идею.

Актуальность нашего исследования обусловлена частым обращением лиц с компульсивной мастурбацией, которая является проявлением и возможно маркером различных вариантов психической патологии. По мнению ряда авторов [10, 11] компульсивное расстройство сексуального поведения, вариантом и признаком которого является компульсивная мастурбация, может затронуть 5–6% от общей численности населения. Репрезентативное исследование [12] показало, что уровень стресса, связанный с трудностью контроля сексуальных чувств, побуждений и поведения в США, еще выше. Распространенность компульсивных расстройств сексуального поведения [13] составляет 5,6% у пациентов, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, причем у мужчин она значительно выше, чем у женщин. По данным вышеупомянутого источника показатели распространенности компульсивных расстройств сексуального поведения при обсессивно-компульсивных расстройствах сопоставимы с показателями в общей популяции и в других диагностических группах. При этом компульсивные расстройства сексуального поведения при обсессивно-компульсивных расстройствах чаще сочетается с другими импульсивными, компульсивными и аффективными нарушениями, но не с поведенческими или психоактивными зависимостями. Это наблюдение по мнению авторов поддерживает концептуализацию компульсивного расстройства сексуального поведения, как компульсивно-импульсивного расстройства. По сведениям других авторов [27] в отсутствие соответствующих определений и общественных эпидемиологических данных измерение точной распространенности компульсивного расстройства сексуального поведения представляет

сложности. Эпидемиологические оценки находятся в диапазоне 3–6% у взрослых [24], хотя последние исследования дают более низкие цифры – 1–3% [22] из-за отсутствия результатов, полученных с использованием надежных и проверенных критериев. В целом данное расстройство выявляется у мужчин чаще, чем у женщин, хотя надежных данных, оценивающих половые различия, недостаточно. Помимо этого более высокая частота данного расстройства наблюдается у лиц с злоупотреблением психоактивными веществами. Среди лиц, обращающихся за медицинской помощью, наблюдается негативное влияние расстройства на трудовое функционирование, физическое и психическое здоровье и любовные отношения. Но недостаточно систематических данных касательно распространенности расстройства в разных популяциях и связанных с ними социо-культуральных и социо-демографических факторов, включая лиц, не обращающихся за медицинской помощью. Особое внимание в источнике [27] уделяется определению лиц, которые характеризуют себя как имеющие это расстройство (напр., называющие себя «сексуально озабоченными» или «порнозависимыми»). При обследовании эти лица могут и не проявлять клинических характеристик этого расстройства, хотя они все же могли бы пройти лечение от других психических проблем (напр., тревожность, депрессия). Эти лица часто испытывают такие чувства, как стыд и вину в отношении их сексуального поведения [15], но имеющиеся переживания не указывают достоверно на лежащие в их основе расстройства. Ряд специалистов обращает внимание на роль интернета и современных технологий, обеспечивающих свободный доступ к продукции сексуального содержания, в развитии зависимости от мастурбации. По их мнению [3, 4] бурное развитие порнографической индустрии дает возможность без особого труда подобрать ключи к своей сексуальности, которые заставляют затем многократно мастурбировать. Электрическая активность мозга при этом в три раза выше, чем при обычной мастурбации, а степень релаксации почти такая же, как после полового акта. При этом мастурбация становится интереснее секса. Постепенно компульсивные мастурбаторные действия у пациентов, регулярно повторяясь, становятся центром их личной жизни до степени игнорирования профессиональных и социальных обязанностей и интересов, иногда с пренебрежением к вопросам соблюдения личной гигиены. Пациенты предпринимают множество безуспешных попыток прекратить или значительно сократить навязчивые мастурбаторные акты. Но контролировать свое сексуальное поведение получается непродолжительное время, несмотря на очевидные, в том числе для самого пациента, неблагоприятные последствия (невозможность создать устойчивые взаимоотношения в паре, сложности на работе, негативное влияние на здоровье и др.).

Целью настоящего исследования является изучение клинических особенностей компульсивной мастурбации при психических расстройствах у мужчин и разработка комплекса терапевтических мероприятий.

Нами были проанализированы материалы обследования 59 пациентов мужского пола в возрасте $35,2 \pm 12,2$ лет. Признаком, по которому пациенты включались в изучаемую группу, являлось наличие у них частых, в некоторых случаях незавершенных оргазмов, субъективно неприятных, мастурбаторных действий, которым пациенты безуспешно сопротивляются. Большинство пациентов (41 чел.) на момент проведения исследования не имели сексуального партнера. В работе применялся клинко-психопатологический-сексологический метод. Для сравнения характерных клинко-психопатологических особенностей у пациентов, практикующих компульсивную мастурбацию, в рамках различных вариантов психической патологии в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 больные были распределены на четыре группы. В первую, наиболее многочисленную, группу вошли 24 пациента с шизоидным расстройством личности. У больных данной группы преобладали такие личностные черты, как замкнутость, отгороженность от окружающего, неспособность или нежелание устанавливать контакты, снижение потребности в общении. Обращало на себя внимание сочетание холодности и утонченной чувствительности, упрямства и податливости, настороженности и легковерия, апатичной бездеятельности и напористой целеустремленности, необщительности и неожиданной назойливости, застенчивости и бестактности, чрезмерных привязанностей и немотивированных антипатий, рациональных рассуждений и нелогичных поступков, богатства внутреннего мира и бесцветности его внешних проявлений. Отмечая комплекс подобных черт у пациентов можно предположить отсутствие у них «внутреннего единства» [2], особенно в периоде полового созревания и сексуальном поведении. С наступлением полового созревания все черты характера выступали с особой яркостью. Замкнутость, отгороженность от сверстников не тяготили их, они жили в своем мире, своими необычными для других интересами и увлечениями, относясь со снисходительным пренебрежением или явной неприязнью ко всему, что наполняет жизнь других подростков. Но чаще все же сами страдали от своего одиночества, неспособности к общению, невозможности найти себе друга по душе. Внешняя «асексуальность», демонстративное презрение к вопросам половой жизни нередко сочеталось с упорным онанизмом и богатыми эротическими фантазиями. Эти фантазии питались случайными сведениями и легко включали перверзные компоненты. В дальнейшем пациенты, болезненно чувствительные в компании, неспособные на флирт и ухаживание и не умеющие добиться сексуальной

близости в ситуации, где она возможна, неожиданно для других обнаруживали сексуальную активность в аутистических формах, могли часами онанировать, используя для возбуждения свои фантазии и представления, которые они не стремились раскрывать окружающим. Следует отметить, что замкнутость и скрытность составивших группу больных были обусловлены не столько их робостью или мнительностью, сколько отсутствием внутренней потребности в общении. Дисгармоничность, парадоксальность как внешнего облика и стиля поведения, так и эмоциональной жизни и психической деятельности в целом затрудняли контакты с партнером, вступление в брак. Предпочитая аутоэротические формы сексуальной активности в виде мастурбации, игнорируя принцип парности, они обычно совершенно были равнодушны к нуждам практической жизни, обыденным интересам, потребностям партнера и семьи. Вторую группу составили 12 пациентов, совершающих компульсивные мастурбаторные действия, в рамках обсессивно-компульсивного расстройства, у которых повторяющиеся мастурбаторные действия, были связаны с «непреодолимой тревогой». Эти действия, даже заканчиваясь семяизвержением и оргазмом, давали лишь «кратковременное физическое» облегчение, не приводя к сколько-нибудь стабильному «психологическому» удовлетворению и состоянию покоя. Основной мотивацией для совершения компульсивного мастурбаторного акта в этой группе оказывалось желание предотвратить «эмоциональную боль», как характеризовали это состояние пациенты, снять высокий уровень необъяснимой тревоги, а не получить удовольствие. Осознавая непродуктивность и бессмысленность этих действий, пациенты пытались сопротивляться им, но чаще всего безуспешно. В третью группу вошли 8 пациентов, у которых компульсивные мастурбаторные действия наблюдались в рамках органического расстройства личности. В основном группу составляли пациенты, имевшие в анамнезе черепно-мозговые травмы и эпилепсию. Для всей группы с органическим расстройством была характерна в той или иной степени симптоматика психоорганического синдрома. У всех больных, составляющих данную группу, имело место коммуникативная дезадаптация, сопровождающаяся партнерско-сексуальной дисгармонией. Компульсивный характер мастурбаторных актов проявлялся на фоне резких изменений эмоционального поведения от эйфории до раздражительности с кратковременными приступами злобы и агрессии. Основной мотивацией служило не получение удовольствия, а «сильная раздражительность без секса», «чувство измученности», «доминирование секса над человеком», желание испытать «какие-либо сверхсильные ощущения», чтобы справиться с апатией, которая приходила на смену эйфории, раздражительности и агрессии. Для этой группы характерно большое

количество мастурбаторных эксцессов (до 10 за сут.), в том числе незавершенных, без оргазма и семяизвержения. К четвертой группе были отнесены 15 пациентов, совершавших компульсивные мастурбаторные действия в рамках шизотипического расстройства. Отличием от сексуального поведения пациентов в других группах являлось аутохтонное начало на фоне эмоционального опустошения, что обращало на себя внимание по сравнению с эмоционально окрашенными навязчивыми симптомами в других группах. Наряду с возникшими немотивированными фобиями до начала сексуальных отношений, нередко наблюдались постоянные сомнения по поводу уже совершенных поступков, а также опасения и колебания в связи с предстоящими действиями, доходящими до уровня амбивалентности и даже амбитендентности. Больные объясняли отсутствие сексуального партнера и ограничения в завязывании отношений и регулярных сексуальных контактов в том числе страхом возможного заражения каким-либо венерическим заболеванием. Эти явления со временем становились все более инертными, содержание их – все более нелепым. Психический компонент либидо, нередко основанный на далеких от реальности эротических фантазиях, быстро ослабевал и дезактуализировался. Свойственное этим больным аутистическое фантазирование, с течением времени становилось все более абстрактным, оторванным от реальности. Возникшее при этом расстройство оргазма являлось результатом несоответствия эротических фантазий при мастурбации и ощущений при половом акте. И поэтому больные предпочитали мастурбировать, а не вступать в интимные отношения с реальными партнерами. При этом больные могли продолжать мастурбаторные действия часами без сексуального возбуждения, чтобы проверить «сохранность своей сексуальной функции» или вовсе без четкой мотивации. Цели получения удовольствия или оргазма не ставились. Элемент внутренней борьбы с этими действиями у пациентов отсутствовал. Нередко эти пациенты, отрицая у себя наличие каких-либо психических проблем, требовали вернуть им потерянную остроту ощущений. Посещая различных специалистов, медиков и парамедиков, такие больные обращались к психиатру в последнюю очередь, не находя адекватной помощи и понимания, разочаровавшись во всех предлагаемых методиках. Сексуальные нарушения у больных с шизотипическими расстройствами были связаны с нарастанием негативной симптоматики.

Терапевтическая тактика у пациентов с компульсивными мастурбаторными действиями строится с учетом определяющей роли психической патологии. Лечебные мероприятия носят комплексный характер, при этом основной акцент делается на психофармакотерапию и психотерапию.

При проведении медикаментозной терапии должен проявляться строго индивидуальный

подход к каждому пациенту с учетом особенностей проявления собственно психического расстройства, возраста, наличия отягощенности другими заболеваниями. Последовательность и объем этих мероприятий зависит от характера психической патологии. При выборе лекарственных средств учитываются клинические проявления психических расстройств. Для предупреждения отрицательного их действия на половую функцию препараты назначаются в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбираются те, которые не имеют или оказывают минимальное побочное действие на сексуальную активность. Из фармакологических препаратов чаще всего используются серотонинергические антидепрессанты, анксиолитики (главным образом бензодиазепинового ряда), ингибиторы МАО (обратимые) и триазоловые бензодиазепины. Анксиолитические препараты дают некоторое кратковременное облегчение симптомов, но их нельзя назначать более чем на несколько недель подряд. Если лечение анксиолитиками требуется на период более одного-двух месяцев, иногда помогают небольшие дозы трициклических антидепрессантов или антипсихотики. Основным звеном в схеме лечения, перекрывающимися с негативной симптоматикой или с ритуализированными мастурбаторными обсессиями, являются атипичные антипсихотики в сочетании преимущественно с антидепрессантами класса СИОЗС. Также в группе пациентов, страдающих органическим расстройством личности, медикаментозная терапия должна быть назначена с учетом и направлена прежде всего на соответствующее заболевание ЦНС. В некоторых случаях в схему лечения могут быть включены препараты, влияющие на метаболические процессы ЦНС, или бета-блокаторы (для купирования вегетативных проявлений). Назначение лекарственных препаратов в этих случаях также индивидуально для каждого пациента и зависит от патогенеза имеющегося заболевания нервной системы. Во всех группах с самого начала лечения применяется психотерапия, в ряде случаев позволяющая понять истоки и найти адекватные пути решения сексуальных проблем, подчас являющихся лишь фасадом [6], за которым скрываются глубинные страхи пациентов перед конечностью бытия, личной свободой и вытекающей из нее ответственностью за свою жизнь, возможным одиночеством и отсутствием самоочевидного смысла жизни. Активно применяется поведенческая психотерапия с элементами секс-терапии [1, 5]. Одной из главных задач специалиста в этом случае является установление плодотворного сотрудничества с больным. Необходимо внушить пациенту веру в возможность постепенной минимализации мастурбаторных актов на фоне соблюдения режима дня, оценки продуктивности потраченного времени, убедить в эффективности лечения при условии систематического соблюдения предпи-

санных назначений. Даются необходимые рекомендации по поиску реальной благожелательной партнерши. Постепенно пациенту предлагается полностью прекратить мастурбаторную активность, вытеснив ее сексуальным взаимодействием в виде секстерапевтических упражнений, а затем традиционной техники полового акта с партнершей. Важной и сложной психотерапевтической задачей является социальная реабилитация пациентов с выработкой у них соответствующих навыков общения и соблюдения парности в интимных отношениях. Социальная реабилитация представляет собой комплекс программ обучения больных способам рационального поведения как в быту, так и в интимных отношениях. Реабилитация направлена на обучение социальным навыкам правильного взаимодействия с партнершей с учетом его потребностей, интересов, возможностей, индивидуальных предпочтений не только в интимных отношениях, но и в повседневной жизни.

Такая психотерапевтическая тактика помогает пациентам лучше и правильно относиться к себе, овладевать способами решения коммуникативных проблем с партнершей, обретать веру в свои силы, нормализует сексуальные отношения в паре и в дальнейшем служит профилактикой партнерско-сексуальной дисгармонии. Помимо использования обучающих, поведенческих, способствующих социализации психотерапевтических методик, одной из задач представляется преодоление нередко имеющегося у пациента предубеждения против «вреда», наносимого психотропными средствами.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что изучение психопатологических особенностей компульсивной мастурбации у мужчин может являться важным диагностическим критерием для квалификации психической патологии и выработки адекватной терапевтической и реабилитационной программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплан Х.С. Сексуальная терапия. Иллюстрированное руководство. Пер. с англ. М.: «Класс», 1994. 160с.
2. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Л.: Медицина, 1983. 256 с.
3. Старович З. Сексуальное насилие // Психология сексуальных отклонений: Хрестоматия. Минск: Харвест, М.: АСТ, 2002. 672 с.
4. Старшенбаум Г.В. Аддиктология: Учебное пособие. Стандарт третьего поколения. СПб.: Питер, 2017. 320 с.
5. Ягубов М.И., Кан И.Ю. Феномен оргазмической ангедонии у мужчин // Лечащий врач. 2019. № 8. С. 42–44.
6. Ялом И.Д. Экзистенциальная психотерапия. Изд. «Класс», 2015. 576 с.
7. Bóthe B., Bartók R., Tóth-Király I., Reid R.C., Griffiths M.D., Demetrovics Z., Orosz G. Hypersexuality, gender, and sexual orientation: A large-scale psychometric survey study // Arch. Sexual Behav. 2018. Vol. 47. P. 2265–2276.
8. Bóthe B., Tóth-Király I., Potenza M. N., Griffiths M.D., Orosz G., Demetrovics Z. Revisiting the role of impulsivity and compulsivity in problematic sexual behaviors // J. Sex Res. 2018. Vol. 56. P. 166–179.
9. Carnes P. Out of the shadows: Understanding sexual addiction. Minneapolis, MI: CompCare Publisher. 1983.
10. Carnes P. Don't call it love: Recovering from sexual addiction. New York, NY: Bantam, 1991.
11. Coleman E. Is your patient suffering from compulsive sexual behavior? // Psychiatric Ann. 1992. Vol. 22. P. 320–325.
12. Dickenson J.A.G.N., Coleman E., Miner M.H. Prevalence of distress associated with difficulty controlling sexual urges, feelings, and behaviors in the United States // JAMA Network Open. 2018. Vol. 1. P. e184468.
13. Fuss J., Briken P., Stein D.J., Lochner C. Compulsive sexual behavior disorder in obsessive-compulsive disorder: Prevalence and associated comorbidity // J. Behav. Add. 2019. Vol. 8. N 2.
14. Fuss J., Lemay K., Stein D.J., Briken P., Jakob R., Reed G.M., Kogan C.S. Public stakeholders' comments on ICD-11 chapters related to mental and sexual health // World Psychiatry. 2018. Vol. 18. P. 2.
15. Gilliland R., South M., Carpenter B.N. et al. Sex Addict Compulsivity. 2011. Vol. 18. P. 12–29.
16. Gola M., Potenza M.N. Promoting educational, classification, treatment, and policy initiatives. Commentary on: Compulsive sexual behaviour disorder in the ICD-11 Kraus et al., 2018 // J. Behav. Add. 2018. Vol. 7. P. 208–210.
17. Grant J.E., Atmaca M., Fineberg N.A. et al. World Psychiatry. 2014. Vol. 13. P. 125–127.
18. Grant J.E., Atmaca M., Fineberg N.A., Fontenelle L.F., Matsunaga H., Reddy Y.C.J., Simpson H.B., Thomsen P.H., van den Heuvel O.A., Veale D., Woods D.W., Stein D.J. Impulse control disorders and “behavioural addictions” in the ICD-11 // World Psychiatry. 2014. Vol. 13. P. 125–127.
19. Griffiths M.D. Compulsive sexual behaviour as a behavioural addiction: The impact of the Internet and other issues // Addiction. 2016. Vol. 111. P. 2107–2108.
20. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) / 6C72 Compulsive sexual behaviour disorder. Retrived from: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#http://id.who.int/icd/entity/1630268048>.
21. Klein V., Briken P., Schröder J., Fuss J. Mental health professionals' pathologization of compulsive sexual behavior: Do clients' gender and sexual orientation matter? // J. Abnorm. Psychology (in press).
22. Klein V., Rettenberger M., Briken P. // J Sex Med. 2014. Vol. 11. P. 1974–1981.
23. Kraus S.W., Voon V., Potenza M.N. Should compulsive sexual behavior be considered an addiction? // Addiction. 2016. Vol. 111. P. 2097–2106.
24. Kuzma J.M., Black D.W. Psychiatr Clin N Am 2008;31:603-11.
25. Potenza M.N., Gola M., Voon V., Kor A., Kraus S.W. Is excessive sexual behaviour an addictive disorder? // Lancet Psychiatry. 2017. Vol. 4(9), 663–664. doi:10.1016/S2215-0366(17)30316-4.
26. Sadhana Bharanidharan What are the signs of sex addiction? 2020 Medical Daily LLC. Jul 10, 2018. Retrived from: <https://www.medicaldaily.com/what-are-signs-sex-addiction-425620>.
27. Shane W., Kraus R., Krueger B. et al. Compulsive sexual behaviour disorder in the ICD 11 // World Psychiatry. 2018. Vol. 17. P. 109–110.
28. Stein D.J. Classifying hypersexual disorders: Compulsive, impulsive, and addictive models // Psychiatric Clin. North Am. 2008. Vol. 31. P. 587–591.
29. Stein D.J., Black D.W., Pienaar W. Sexual disorders not otherwise specified: Compulsive, addictive, or impulsive? // CNS Spectrums. 2000. Vol. 5. P. 60–66.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПУЛЬСИВНОЙ МАСТУРБАЦИИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У МУЖЧИН

И.Ю. Кан, М.И. Ягубов

Статья посвящена изучению клиники компульсивных мастурбаторных действий у мужчин, как проявления различных вариантов психической патологии. Авторы проводят сравнение и анализ психопатологических особенностей у пациентов с компульсивной мастурбацией в рамках четырех различных клинических групп. При этом наличие и клинко-психопатологические особенности такого феномена, как компульсивная мастурбация, рассматриваются в качестве не

только важного диагностического критерия квалификации психической патологии, но и выработки адекватных лечебных мероприятий. В статье предложена программа эффективной терапии и реабилитации при данных расстройствах.

Ключевые слова: компульсивная мастурбация, зависимое поведение, сексуальное расстройство, психическая патология, клиника, терапия.

CLINICAL FEATURES OF COMPULSIVE MASTURBATION IN MENTAL DISORDERS IN MEN

I.Yu. Kan, M.I. Yagubov

The article is devoted to the study of the clinic of compulsive masturbatory actions in men, as manifestations of various variants of mental pathology. The authors compare and analyze the psychopathological characteristics of patients with compulsive masturbation in four different clinical groups. Moreover, the presence and clinical and psychopathological features of such a phenomenon as compulsive masturbation are considered

not only an important diagnostic criterion for the qualification of mental pathology, but also the development of adequate therapeutic measures. The article proposes a program of effective therapy and rehabilitation for these disorders.

Key words: compulsive masturbation, addictive behavior, sexual dysfunction, mental pathology, clinic, therapy.

Кан Игорь Юльевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: v.iuwanow@yandex.ru

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

ПАРЦИАЛЬНЫЙ АГОНИСТ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ БРЕКСПИПРАЗОЛ – ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.Б. Шмуклер

Москва

В настоящее время в арсенале психиатров имеется значительное количество антипсихотических препаратов, показавших свою эффективность в отношении широкого спектра психопатологических расстройств. В недавнем мета-анализе на основе изучения данных 402 исследований было осуществлено сравнение эффективности и переносимости 32 антипсихотиков при купировании острой психотической симптоматики у 53 463 пациентов [11]. Величина эффекта во всех случаях демонстрировала преимущества активного препарата по сравнению с плацебо (медиана -0,42), однако различия между отдельными антипсихотиками были не столь заметными. В большей степени отличия касались выраженности побочных эффектов и осложнений терапии.

В целом, однако, проблема индивидуализированного выбора терапевтической тактики остается актуальной, стимулируя разработку и внедрение новых антипсихотических средств. К таким новым препаратам относится парциальный агонист дофаминовых (D_2) и серотониновых рецепторов ($5-HT_{1A}$) брекспипразол [7, 15]. Брекспипразол также является сильным антагонистом $5HT_{2A}$ - и норадреналиновых α_{1B} - и α_{2C} -рецепторов (табл.1). Потенциальные клинические последствия (положительные

эффекты, побочные действия и осложнения) подобного спектра функциональной активности препарата представлены в табл. 2. Парциальный агонизм в отношении D_2 -рецепторов предполагает их стимуляцию при низкой дофаминовой активности и снижение при высокой. Клинический эффект в этих случаях характеризуется уменьшением вероятности развития вторичной негативной симптоматики. Влияние на $5-HT_{1A}$ -рецепторы связывают с улучшением когнитивной функции, в частности памяти [18, 19]. Отмечается также влияние брекспипразола на NMDA рецепторы, вовлеченность которых в патогенез шизофрении в последнее время активно обсуждается в литературе.

Биодоступность брекспипразола при приеме *per os* составляет 95%, и она лишь в минимальной степени зависит от приема пищи [7]. Пик концентрации в плазме достигается через 4 часа после приема препарата. Период полувыведения составляет 91 час, устойчивая концентрация в плазме устанавливается через 10–12 дней ежедневного приема [6]. Метаболизм препарата связан с системой цитохрома P450 печени (CYP3A4 и CYP2D6). Соответственно, максимальная доза препарата в случаях умеренной или тяжелой печеночной недостаточности должна быть уменьшена в 2 раза. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) максимальная доза также уменьшается в 2 раза.

Эффективность и безопасность препарата была изучена в серии рандомизированных контролируемых исследований (табл. 3). В исследовании VECTOR изучалась эффективность, безопасность и переносимость брекспипразола по сравнению с плацебо у взрослых пациентов (18–65 лет) с обострением шизофрении [4]. В данном 6-недельном международном исследовании принимали участие 65 медицинских центров. Брекспипразол назначался в дозах 0,25 мг, 2 мг или 4 мг в сутки. Последние две дозы (2 и 4 мг) продемонстрировали клиническую эффективность ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо, оцениваемую по шкале позитивных и негативных синдромов

Таблица 1

Функциональная активность брекспипразола [15]

Рецепторы	Аффинность (Ki) у людей	Аффинность (Ki) у крыс	Функциональная активность
5- HT_{1A}	0,12 nM	0,09 nM	Частичный агонизм
5- HT_{2A}	0,47 nM	3,8 nM	Сильный антагонизм
5- HT_{2B}	1,9 nM		Антагонизм
D_2	0,3 nM	0,35 nM	Частичный агонизм
D_3	1,1 nM		Антагонизм
α_{1B}	0,17 nM	18 nM	Сильный антагонизм
α_{2C}	0,59 nM		Сильный антагонизм
H_1	19 nM		Антагонизм

**Клиническое проявления агонизма и антагонизма
в отношении различных нейротрансмиттерных систем [1]**

Рецепторы и активность	Преимущества	Побочные эффекты
Дофаминовые рецепторы		
D ₂ -рецепторы (антагонизм)	Купирование позитивной симптоматики	Экстрапирамидные побочные эффекты (ЭПС), нейролептическая дисфория, гиперпролактинемия, вторичная негативная симптоматика, когнитивная дисфункция
Серотониновые рецепторы		
5HT _{1A} (агонист)	Возможно – улучшение настроения и когниции	Прибавка массы тела
5HT _{2A} (антагонист)	Уменьшение ЭПС	
5HT _{2C} (антагонист)	Возможно – улучшение настроения и когниции	
5HT ₇ (антагонист)		
Адренергические рецепторы		
α ₁ (антагонист)		Постуральная гипотензия Головокружение
α _{2A} (антагонист)		Изменение артериального давления Возможно – гипералгезия
Гистаминовые рецепторы		
H1(антагонист)		Седация Прибавка массы тела
Ацетилхолиновые рецепторы		
Мускариновые		Нечеткость зрения, ксеростомия, запор, задержка мочеиспускания, синусовая тахикардия, когнитивная дисфункция

**Рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалась
эффективность и безопасность брекспипразола [17]**

Фаза	Характеристика	Длительность	Число пациентов	Доза
II	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	6 недель	459	0,5–1,5мг, 2–3 мг, 4–6мг брекспипразолаили 10–20 мг арипипразола
II	Рандомизированное открытое	6 недель	97	1–4 мг в день брекспипразолаили 10–20 мг в день арипипразола
III	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	6 недель с 1 месяцем катamnестического наблюдения	674	1 мг, 2 мг, 4 мг
III	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	6 недель с 1 месяцем катamnестического наблюдения	636	0,25 мг, 2 мг, 4мг
III	Рандомизированное простое слепое, плацебо-контролируемое	До 52 недель: исследование было завершено раньше, так как эффективность была установлена при первом промежуточном анализе	202	1–4мг

(PANSS) и шкале общего клинического впечатления (CGI). Статистически значимое улучшение симптоматики выявлялось уже в течение первых 1–2 недель терапии и сохранялось на всем протяжении лечебного курса. При этом улучшение касалось как позитивной, так и негативной симптоматики, а также симптомов дезорганизации и проявлений возбуждения (оценка по PANSS). Число пациентов, продемонстрировавших положительную динамику (30% снижения по PANSS от исходного уровня), было выше в группе больных, получавших брекспипразол в дозах 2 или 4 мг по сравнению с плацебо ($p < 0,0004$ и $p < 0,004$ соответственно).

Следует специально обратить внимание на полученные в данном исследовании результаты безопасности и переносимости брекспипразола: количество побочных эффектов для всех трех доз препарата было меньше, чем при назначении плацебо. Наиболее часто (в основном у пациентов, получавших 2 или 4 мг препарата) наблюдалась акатизия, причем преимущественно в первые три недели лечения. Распространенность признаков активации (беспокойство, бессонница, тревога) и седации (сомноленция, слабость) была такой же или даже ниже, чем в группе плацебо.

В другом международном исследовании III фазы (BEACON) эффективность, безопасность и переносимость брекспипразола по сравнению с плацебо у взрослых пациентов (18–65 лет) с обострением шизофрении была изучена в 64 медицинских центрах [14]. Доза препарата составляла 1 мг, 2 мг или 4 мг в сутки. Статистически значимая эффективность брекспипразола была продемонстрирована для дозы 4 мг в сутки ($p = 0,0022$). При применении брекспипразола в дозах 1 и 2 мг в сутки также отмечалось заметное улучшение, однако отличия от плацебо не достигали статистически значимого уровня. Ни в одном случае не наблюдались побочные эффекты, характеризующиеся более 5% изменением оцениваемого показателя от исходного уровня и в 2 раза превышающие частоту встречаемости по сравнению с плацебо. Число пациентов, выбывших из исследования вследствие развития побочных эффектов, в группе брекспипразола было ниже по сравнению с группой плацебо. Также в группе брекспипразола реже по сравнению с плацебо регистрировалась акатизия. При приеме препарата у пациентов отмечалась умеренная прибавка веса; при этом клинически значимых изменений лабораторных показателей не выявлялось. Во всех лечебных группах имело место небольшое снижение среднего уровня пролактина (за исключением женщин, получавших брекспипразол в дозе 2 мг). Распространенность потенциально связанных с назначением брекспипразола случаев повышения уровня пролактина была выше при назначении препарата в дозе 4 мг.

Эффективность воздействия брекспипразола на ажитацию и враждебность была установлена в ходе

специального анализа данных краткосрочных и длительных исследований [3]. Для оценки состояния больных авторы использовали композитный показатель PANSS-EC (компонент возбуждения), в который были включены такие пункты шкалы как возбуждение (P4), враждебность (P7), напряжение (G4), нежелание сотрудничества (G8) и плохой контроль импульсивного поведения (G14). Для оценки враждебности использовали пункт PANSS (P7), который определяется как «вербальное и невербальное выражение гнева и возмущения, включая сарказм, пассивно-агрессивное поведение, словесные оскорбления и агрессивность». Авторы установили, что брекспипразол достоверно превосходил плацебо по воздействию на ажитацию и враждебность как в купирующую фазу терапии обострения шизофрении, так и при длительном применении. Дозировка в 4 мг/сут была в отношении указанных симптомов более эффективной, по сравнению с дозой 2 мг/сут.

В целом результаты краткосрочных исследований демонстрируют эффективность и безопасность брекспипразола при сравнении с плацебо в отношении купирования острой психотической симптоматики у больных шизофренией на протяжении 6-недельного курса терапии в дозе 2–4 мг в сутки (величина эффекта 0,27–0,33 [5]).

Специальный интерес представляют исследования, посвященные сопоставлению брекспипразола с препаратами, близкими к нему по рецепторным механизмам действия – арипипразолом и карипразолом. В табл. 4 приведены сходства и различия в механизмах действия указанных препаратов и связанные с ними клинические эффекты. Как видно, основным отличием брекспипразола от двух других препаратов этой группы (парциальных агонистов D_2 -рецепторов) на нейромедиаторном уровне является сильный антагонизм к $5HT_{2A}$ -рецепторам, что потенциально определяет антидепрессивное действие препарата (в США препарат также зарегистрирован для лечения большого депрессивного расстройства, однако это показание не является предметом рассмотрения данной статьи). При этом следует учитывать, что депрессивная симптоматика согласно DSM-5 является одним из доменов при шизофрении (не считаясь основным критерием диагностики данного заболевания, она встречается при ней достаточно часто).

Клинические эффекты антипсихотиков-парциальных агонистов D_2 -рецепторов были описаны в ряде публикаций. Так, в 6-недельном открытом мультицентровом исследовании оценивались результаты лечения пациентов с обострением шизофрении брекспипразолом или арипипразолом, применяемыми в гибких дозах (1–4 мг или 10–20 мг в день соответственно) [2]. Завершили исследование 70,3% пациентов, получавших брекспипразол, и 63,6% больных из группы арипипразола (средние дозы – 3,58 мг и 18,20 мг в день соответственно; длительность

Аффинность и клиническое действие арипипразола, брекспипразола и карипразина [10]

Рецепторы	Сродство (K_i), пМ			Терапевтический эффект	Побочные эффекты
	Арипипразол	Брекспипразол	Карипразин		
D ₂	0,34	0,30	0,49	Антипсихотический	ЭПС, tardive dyskinesia, акатизия, гиперпролактинемия
D ₃	0,8	1,1	0,085	Антипсихотический (включая негативные симптомы), антиманиакальный, антидепрессивный	
5-HT _{1A}	1,7	0,12	2,6	Антидепрессивный, анксиолитический	
5-HT _{2A}	3,4	0,47	18,8	Анти-ЭПС	
5-HT _{2C}	15	34	134	Антидепрессивный	
5-HT ₇	29	3,7	111	Антидепрессивный	
H ₁	61	19	23,2	Анксиолитический, снотворный	Прибавка массы тела, седация
M ₁	>1000	>1000	>1000	Противодействует ЭПС	ксеростомия, запор, нечеткость зрения, когнитивная дисфункция
α_1	57	3,8	155	Антигипертензивный	Седация, ортостатические явления

лечения для завершивших исследование – 35–41 день в обеих группах). Среднее значение тяжести расстройств по PANSS ($\pm$ стандартное отклонение) при включении пациентов в исследование составляло $94,1 \pm 10,1$ и $93,3 \pm 9,6$ балла, то есть отмечалась достаточно выраженная психотическая симптоматика. Оба препарата оказались эффективными в отношении купирования психопатологических расстройств: уменьшение показателей от исходного уровня по PANSS на 6-й неделе терапии – 22,9 ($p < 0,0001$) и 19,4 баллов ($p < 0,0001$). При этом статистически значимые отличия наблюдались в обеих группах уже к концу первой недели терапии ($p < 0,0001$ и

$p < 0,0005$ соответственно). В группе брекспипразола было отмечено умеренное уменьшение выраженности проявлений импульсивности, которое не регистрировалось в группе арипипразола. Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной (табл. 5) при меньшем количестве случаев акатизии в группе брекспипразола (9,4% по сравнению с 21,2%). Прибавка массы тела была сходной в обеих группах (9,4% и 9,1% соответственно, в среднем увеличение на $4,3 \pm 4,3$ и $3,8 \pm 5,5$ кг). Индекс массы тела увеличился в среднем на $1,4 \pm 1,4$ и $1,2 \pm 1,7$. Имело место снижение от исходного уровня показателей холестерина: $-3,0 \pm 23,9$ и $-3,8 \pm 24,6$ (табл. 6).

Таблица 5

Побочные эффекты терапии брекспипразолом и арипипразолом [2]

Побочные эффекты	Частота встречаемости (%)	
	Брекспипразол	Арипипразол
Акатизия	9,4	21,2
Прибавка массы тела	9,4	9,1
Головная боль	7,8	12,1
Диспепсия	7,8	9,1
Сухость во рту	7,8	6,1
Тошнота	6,3	3,0
Боль в конечностях	6,3	3,0
Запор	3,7	9,1
Диарея	4,7	6,1
Боль в спине	3,1	6,1
Седация	0	6,1
Мышечные спазмы	0	6,1
Зубная боль	0	6,1

Таблица 6

Средние изменения массы тела и метаболических показателей при терапии брекспипразолом и арипипразолом [2]

Изменение показателя от исходного уровня	Брекспипразол	Арипипразол
Масса тела (кг)	$4,3 \pm 4,3$	$3,8 \pm 5,5$
Индекс массы тела (кг/м ²)	$1,4 \pm 1,4$	$1,2 \pm 1,7$
Холестерин (мг/дл)	$-3,0 \pm 23,9$	$-3,8 \pm 24,6$
Холестерин высокой плотности (мг/дл)	$-4,6 \pm 9,0$	$-0,7 \pm 13,4$
Холестерин низкой плотности (мг/дл)	$0,8 \pm 20,9$	$-4,5 \pm 18,1$
Триглицериды (мг/дл)	$3,9 \pm 43,9$	$0,3 \pm 48,3$
Глюкоза (исходный уровень, мг/дл)	$94,9 \pm 8,8$	$97,8 \pm 19,0$
Глюкоза (изменение от исходного уровня, мг/дл)	$2,3 \pm 17,5$	$3,2 \pm 13,1$
Пролактин (женщины), нг/мл	$-0,6 \pm 16,9$	$0,6 \pm 5,0$
Пролактин (мужчины), нг/мл	$0,4 \pm 5,8$	$-4,2 \pm 2,6$

В работе J.S.Frankel и Th.L.Schwartz [10] проведено сравнение брекспипразола, карипразина и арипипразола. Эффективность в отношении купирования психотической симптоматики всех трех препаратов рассматривается авторами как сопоставимая при различном профиле побочных эффектов. При применении арипипразола по сравнению с другими анализируемыми препаратами чаще отмечались слабость, ксеростомия, запор, тошнота, рвота, нечеткость зрения, головокружение, головная боль, бессонница. Брекспипразол продемонстрировал более высокий уровень прибавки массы тела, а карипразин – ЭПС, сонливости и беспокойства. Следует подчеркнуть, что приведенное сравнение касается именно трех анализируемых препаратов – в целом их переносимость является хорошей, а уровень побочных эффектов низким.

Обращает на себя внимание еще одна публикация, в которой авторы рассматривают возможность применения брекспипразола для лечения пациентов с первым эпизодом шизофрении [16]. Данное исследование было открытым с гибкими дозами. Дизайн исследования предполагал 2–21-дневную скрининговую фазу, двухнедельную фазу кросс-титрации, в период которой постепенно снижались дозы препаратов, принимаемые пациентами ранее, и назначался брекспипразол в дозах 1 мг, 2 мг, 3 мг или 4 мг в день (целевая доза 3 мг в день). Лечение брекспипразолом проводилось в виде монотерапии в течение 12–14 недель, а затем осуществлялось 30-дневное катамнестическое наблюдение. В исследование включались амбулаторные пациенты в возрасте 18–35 лет, наблюдавшиеся в 20 медицинских центрах в США; диагноз был установлен, как минимум, за 6 месяцев (но не более 5 лет) до включения пациентов в исследование. Тяжесть расстройств составляла 60–80 баллов по PANSS (среднее значение 70,6±7,6). Средняя доза препарата составляла 3,4 мг в сутки (2±4 мг). К концу курса терапии брекспипразолом (16 нед.) отмечалось статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем (-10,2±2,1; $p<0,0001$), причем значимое улучшение выявлялось уже после

первой недели терапии ($p<0,0003$). Также имело место улучшение социального функционирования пациентов. Лечение переносилось достаточно хорошо: только 6,1% больных выбыли из исследования вследствие развития побочных эффектов (наиболее часто встречались бессонница, сонливость, седация, прибавка веса и тошнота; в большинстве случаев выраженность расстройств варьировала от легкой до умеренной).

Эффективность и безопасность поддерживающей терапии брекспипразолом была изучена в трех 52-недельных клинических исследованиях, два из которых были открытыми [9, 13], а одно рандомизированным двойным-слепым плацебо-контролируемым [8]. Полученные результаты продемонстрировали, что брекспипразол является эффективным в отношении профилактики повторных обострений при шизофрении с благоприятным профилем побочных эффектов, в частности минимальным уровнем акатизии и отклонений лабораторных показателей, в том числе метаболических изменений и пролактина. Так, в 52-недельном исследовании W.W. Fleischhacker и соавт. [8] рецидив шизофрении развился у 13,5% пациентов на фоне приема брекспипразола и у 38,5% пациентов на плацебо ($p<0,0001$). Нежелательные явления развивались в двух группах с сопоставимой частотой.

Экономический анализ, проведенный с участием 6 254 пациентов, из которых 176 человек принимали брекспипразол, показал, что стоимость оказания психиатрической помощи при назначении брекспипразола была ниже затрат при применении других атипичных антипсихотиков (зипрасидона, палиперидона, луразидона, арипипразола, кветиапина, оланзапина, рисперидона) [20].

В целом имеющиеся данные научных публикаций указывают, что новый атипичный антипсихотик брекспипразол является эффективным и безопасным препаратом для лечения психотических обострений и поддерживающей терапии пациентов с шизофренией. Спектр его психотропной активности и профиль безопасности позволяют предполагать его востребованность в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruijnzeel D., Tandon R. Spotlight on brexpiprazole and its potential in the treatment of schizophrenia and as adjunctive therapy for the treatment of major depression // *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. Vol. 1. P. 1641–1647.
2. Citrome L., Ota A., Nagamizu K., Perry P., Weiller E., Baker R.A. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016. Vol. 31. P. 192–201.
3. Citrome L., Ouyang J., Shi L. et al. Effect of brexpiprazole on agitation and hostility in patients with schizophrenia. Post hoc analysis of short- and long-term studies // *Clin Psychopharmacol* 2019. Vol. 39. P. 597–603.
4. Correll C.U., Skuban A., Ouyang J. et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatr.* 2015. Vol. 172, N 9. P. 870–880.
5. Correll C.U., Skuban A., Hobart M. et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 174. N 1–3. P. 82–92.
6. Diefenderfer L.A., Iuppa C. Brexpiprazole: a review of a new treatment option for schizophrenia and major depressive disorder // *Ment. Hlth. Clin.* 2017. Vol. 7, N 5. P. 207–212.
7. Ekinci A., Ekinci O. Brexpiprazole: A partial dopamine agonist for the treatment of schizophrenia // *Rev. Rec. Clin. Trials.* 2018. Vol. 13, N 1. P. 37–44.
8. Fleischhacker W.W., Hobart M., Ouyang J. et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 20. N 1. P. 11–21.
9. Forbes A., Hobart M., Ouyang J., Shi L., Pfister S., Hakala M. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. Vol. 5. P. 433–441.

10. Frankel J.S., Schwartz Th.L. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 7. N 1. P. 29–41.
11. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M., Samara M., Peter N., Arndt Th., Bäckers L., Rothe Ph., Cipriani A., Davis J., Salanti G., Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episodeschizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* 2019. Vol. 394. P. 939–951.
12. Ishigooka J., Iwashita S., Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2018. Vol. 72. N 9. P. 692–700.
13. Ishigooka J., Iwashita S., Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: a 52-week, open-label study // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2018. Vol. 72. N 6. P. 445–453.
14. Kane J.M., Skuban A., Ouyang J. et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 164. N 1–3. P. 127–135.
15. Maeda K., Sugino H., Akazawa H., Amada N., Shimada J., Futamura T. et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. Vol. 350. P. 589–604.
16. Malla A., Ota A., Nagamizu K., Perry P., Weiller E., Baker R.A. The effect of brexpiprazole in adult outpatients with early-episode schizophrenia: an exploratory study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016. Vol. 31. P. 307–314.
17. Scarff J.R. Brexpiprazole: A new treatment option for schizophrenia // *Innov. Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 13. N 7–8. P. 26–29.
18. Sumiyoshi T., Matsui M., Nohara S., Yamashita I., Kurachi M., Sumiyoshi C. et al. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment // *Am. J. Psychiatr.* 2001. Vol. 158. P. 1722–1725.
19. Sumiyoshi T., Matsui M., Yamashita I., Nohara S., Kurachi M., Uehara T. et al. The effect of tandospirone, a serotonin-1A agonist, on memory function in schizophrenia // *Biol. Psychiatr.* 2001. Vol. 49. P. 861–868.
20. Yan T., Greene M., Chang E., Houle Ch.R., Waters H.C., Tarbox M.H., Broder M.S. Health care cost in patients with Schizophrenia treated with Brexpiprazole versus other oral atypical antipsychotic therapy // *Clin. Ther.* 2020. Vol. 42, N 1. P. 77–93.

ПАРЦИАЛЬНЫЙ АГОНИСТ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ БРЕКСПИПРАЗОЛ – ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.Б. Шмуклер

В статье приводится обзор публикаций о новом атипичном антипсихотике брекспипразоле. Результаты демонстрируют, что брекспипразол является эффективным и безопасным препаратом для лечения психотических обострений и поддерживающей терапии пациентов с шизоф-

ренией. Спектр его психотропной активности и профиль безопасности позволяют предполагать его востребованность в клинической практике.

Ключевые слова: антипсихотик, брекспипразол, парциальный агонист дофаминовых рецепторов, психоз, шизофрения.

PARTIAL DOPHAMINE RECEPTOR AGONIST BREXPIPRAZOLE – TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

A.B. Shmukler

The article provides a review of publications on brexpiprazole – a new atypical antipsychotic. The results show that brexpiprazole is effective and safe drug for treatment acute psychotic symptoms and maintenance therapy of patients with schizophrenia. The spectrum of its psychotropic activity and

the safety profile suggest its relevance in clinical practice.

Key words: antipsychotic, brexpiprazole, dopamine receptor partial agonist, psychosis, schizophrenia.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПЕРВОГО В ЖИЗНИ ПСИХОЗА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (20-ЛЕТНЕЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Г.М. Усов¹, К.П. Шевелева²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России

²БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница
им. Н.Н.Солодников»

Антипсихотики, появившиеся в арсенале психиатров около 70 лет назад, существенным образом изменили представления о возможностях медикаментозной коррекции, отдаленных исходах и прогнозе психических расстройств. Несмотря на создание новых препаратов, обладающих различными механизмами действия, базовые принципы антипсихотической терапии, сформулированные на заре психофармакологической эры, не подвергались серьезному пересмотру. Тем не менее, в клинической практике последних 20–30 лет наметились две отчетливые тенденции: предпочтительное использование в купирующей терапии психозов антипсихотиков второго поколения (АВП) при снижении роли антипсихотиков первого поколения (АПП), а также приоритет принципа назначения антипсихотика в «минимально эффективной дозе», который можно считать антиподом распространенной в прошлом практики лечения высокими дозами нейролептиков, включая стратегию быстрой нейролептизации.

На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения в перечень основных лекарственных средств включила три АПП (хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол) и лишь один АВП (рисперидон) [25], а в США для лечения шизофрении препараты обеих генераций доступны в равной пропорции (зарегистрированы по десять АПП и АВП) [20]. Тем не менее, в большинстве развитых стран АВП стали препаратами первого выбора для лечения большинства психозов, несмотря на отсутствие убедительных доказательств их превосходства над АПП. Создание и внедрение в клиническую практику АВП сопровождалось ожиданием прорыва в терапии шизофрении [14], однако многие проблемные вопросы так и остались нерешенными, несмотря на особенности их профиля клинических и побочных эффектов [15, 20].

Большинство современных рекомендаций указывают, что препаратами первого выбора (в т.ч. у пациентов с первым эпизодом шизофрении) могут быть как АПП, так и АВП (категория доказательности А). Однако в связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение должно быть отдано АВП (категория доказательности С) [4, 9]. Тем не менее, «клиницисты сделали решительный выбор в пользу АВП» [20]. В начале XXI века существенно выросла доля АВП на фоне сокращения числа назначений АПП и внутримышечных форм антипсихотиков [23]. Опрос молодых специалистов, проходящих подготовку по психиатрии, показал, что, несмотря на отсутствие убедительных доказательств о превосходстве АВП над АПП в купирующей терапии шизофренических психозов, более 90% из них выбрали бы АВП, если им пришлось назначить его себе (93%) или своим пациентам (94%) [16]. При этом в некоторых странах, в том числе в России, препаратами выбора для купирования психоза, развившегося в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра, остаются АПП [6].

Популярная в прошлом практика купирования психоза высокими дозами традиционных нейролептиков, в том числе с применением быстрой нейролептизации [1, 3], также была подвергнута серьезной ревизии. Среди всех АПП чаще всего в психиатрических стационарах применяли в высоких дозах галоперидол, что во многом было обусловлено его широким терапевтическим индексом [12, 13, 17]. Проведенные исследования показали, что высокие дозы галоперидола назначались пациентам с более выраженной психотической симптоматикой, однако не было установлено их большей эффективности по сравнению с обычными дозами. Сравнение уровня препарата в плазме крови также свидетельствовало

об отсутствии необходимости назначения высоких доз галоперидола [19].

Использование в повседневной практике высоких доз галоперидола могло стать причиной искаженных представлений об эффективности АВП. Ревизия ранних работ, посвященных оценке эффективности и переносимости АВП (прежде всего, клозапина) в сравнении с галоперидолом, показала, что фармакокинетически обоснованным минимальным эффективным дозам новых лекарственных средств противопоставлялись дозы галоперидола, применявшиеся в «обычной клинической практике», которые в 4–5 раз превышали «минимально эффективные», установленные по результатам клинических и нейровизуализационных исследований [11].

Несмотря на сохраняющуюся практику назначения высоких доз антипсихотиков, в том числе второго поколения, в некоторых регионах мира [24] на сегодняшний день отсутствуют какие-либо серьезные аргументы в пользу такого подхода. Более того, в терапии первого в жизни психоза сверхмалые дозы галоперидола (1–2 мг/сут) эффективны и хорошо переносятся [18]. Поэтому на начальных этапах болезни целесообразно использовать более низкие дозы антипсихотиков в связи с возможностью получить хороший терапевтический эффект при минимальной лекарственной нагрузке [7, 10].

Таким образом, результаты эволюции представлений о купирующей антипсихотической терапии можно резюмировать следующим образом. В случае первого эпизода шизофрении препаратами первого выбора могут быть как АПП, так и АВП в наиболее низкой терапевтической дозе. Купирующая антипсихотическая терапия должна проводиться с большой осторожностью ввиду высокого риска развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС). В связи с этим оптимальным является способ постепенного введения антипсихотика, начиная с минимально возможной эффективной дозировки [9].

Целью данного исследования было выявление изменений в подходах к купирующей терапии первого в жизни психоза у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на протяжении 20-летнего периода (с 1995–1996 по 2015–2016 гг.) в России.

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено в 2017–2018 годах на базе БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодниковой» (далее – БУЗОО «КПБ»). Для реализации поставленной цели был проведен анализ медицинских карт стационарных больных, впервые в жизни госпитализированных в психиатрический стационар в 1995–1996, 2005–2006 и 2015–2016 годах.

Критериями включения в исследование были: диагноз шизофрении или расстройств шизофренического спектра (код 295 по МКБ-9 и коды F20, F23,

F25 по МКБ-10); первая в жизни госпитализация в психиатрический стационар; первый в жизни манифестный психоз; возраст пациентов от 18 до 30 лет; проведение купирующей терапии антипсихотиками. Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе госпитализаций в психиатрический стационар; назначение в прошлом антипсихотической терапии; наличие болезней зависимостей; пересмотр диагноза во время госпитализации; пребывание пациента в психиатрическом стационаре в связи с назначением принудительных мер медицинского характера.

Всего было изучено 304 случая госпитализаций, отвечающих критериям исследования: 146 поступлений пациентов, получавших стационарное лечение по поводу первого в жизни манифестного психоза в 1995–1996 годах, 114 случаев – в 2005–2006 годах и 44 случая – в 2015–2016 годах. Сбор необходимой информации проводился исключительно при анализе медицинской документации. Полученные данные вносились в специально разработанную стандартизированную карту обследования, включавшую в себя сведения о проводимой антипсихотической терапии (названия препаратов, длительность их назначения, применяемые дозы, как в абсолютных значениях, так и в относительной градации на низкие, средние и высокие) [2, 8, 22], о назначении корректоров экстрапирамидных побочных эффектов, непереносимых побочных эффектах, качестве проведенной терапии (степени купирования психоза), длительности психоза и госпитализации. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью размещенных в открытом доступе калькуляторов для дискриминантного анализа (сравнение средних величин более чем в двух группах) и критерия хи-квадрат (сравнение различий в частоте встречаемости изучаемого признака) на сайте «Медицинская статистика» [26].

Таким образом, исследование носило характер ретроспективного, выборочного, неинтервенционного, несравнительного.

Результаты

Значительно меньшее количество пациентов в третьей группе обусловлено сокращением общего числа госпитализаций в стационар БУЗОО «КПБ», наблюдаемым со второй половины прошлого десятилетия, и никак не связано с критериями включения в исследование. Эта тенденция была обусловлена внедрением стационар-замещающих технологий и дальнейшим развитием амбулаторного звена психиатрической службы Омской области. Наиболее значимым было сокращение числа госпитализаций пациентов, соответствующих критериям первого психотического эпизода [5], являющихся объектом настоящего исследования.

Во всех трех обследованных группах самым частым препаратом, с которого назначалось купи-

рование психоза, был галоперидол. В 1995–1996 годах в качестве стартового антипсихотика врачи выбирали галоперидол в 58,5% случаев, трифлуоперазин – в 19,2%, хлорпромазин – в 13,7%, а прочие препараты – в 8,6%. В 2005–2006 годах отмечался рост назначений галоперидола в качестве стартового препарата до 69,3%, наряду с уменьшением доли трифлуоперазина до 6,1% и хлорпромазина до 5,3%, а также существенным (до 19,3%) увеличением доли пациентов, у которых купирующая терапия начиналась с «других» антипсихотиков (прежде всего, АВП). В 2015–2016 годах антипсихотическая терапия начиналась с галоперидола в 86,4% случаев, с зуклопентиксола – в 4,5% и с прочих препаратов – в 9,1% (табл. 1). Таким образом, в 20-летней динамике выявлено нарастание доли галоперидола в структуре антипсихотиков, с которых начинается купирование психоза. Данные различия являются статистически значимыми (хи-квадрат=12,01; df=2; p<0,01).

Большинство пациентов во все изучаемые периоды за время госпитализации получали более одного антипсихотика. Нередко, стартовый препарат заменялся на другой, в том числе антипсихотик второго поколения (в 2005–2006 и 2015–2016 гг.). Анализ всех назначений антипсихотиков за период госпитализации показал, что в 1995–1996 годах самыми востребованными в купирующей терапии препа-

ратами были галоперидол (31,5%), хлорпромазин (23,9%) и трифлуоперазин (16,1%). В 2005–2006 годах – галоперидол (31,2%), хлорпромазин (11,9%) и зуклопентиксол (10,5%). В 2015–2016 годах – галоперидол (41,6%), рисперидон (13,9%) и хлорпромазин (11,9%). Таким образом, галоперидол сохранил свое значение в купирующей терапии психозов при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, хотя на этапе выхода из психоза его в значительной части случаев заменяли на другие препараты (табл. 2). Данные различия не являются статистически значимыми (p>0,05). Также обращает на себя внимание то, что с 2005 года сократилось использование в купирующей терапии седативных антипсихотиков.

Купирование психоза с использованием единственного антипсихотика за все время госпитализации проводилось у 22,6% пациентов в 1995–1996 годах, у 13,2% – в 2005–2006 годах и у 11,4% – в 2015–2016 годах. Смена стартового антипсихотика в аналогичные временные периоды отмечалась у 19,9%, 21,9% и 38,6% пациентов. Комбинация двух антипсихотиков (чаще всего с присоединением второго препарата в дозах, ниже антипсихотических) использовалась в купирующей терапии в 57,5%, 64,9% и 50,0% случаев соответственно (табл. 3). Данные различия являются статистически значи-

Таблица 1

Частота использования антипсихотиков в качестве стартового препарата для купирующей терапии психоза в разные годы

Годы	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Препарат	Галоперидол – 58,5% * Трифлуоперазин – 19,2% Хлорпромазин – 13,7% Прочие – 8,6%	Галоперидол – 69,3% * Трифлуоперазин – 6,1% Хлорпромазин – 5,3% Рисперидон – 4,4% Прочие – 14,9%	Галоперидол – 86,4% * Зуклопентиксол – 4,5% Прочие – 9,1%

Примечания: * – критерий хи-квадрат рассчитывался при сопоставлении в трех группах доли галоперидола со всеми остальными антипсихотиками.

Таблица 2

Частота назначения антипсихотиков для купирующей терапии в разные годы

Препарат	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Галоперидол, % *	31,5	31,2	41,6
Хлорпромазин, %	23,9	11,9	11,9
Трифлуоперазин, %	16,1	5,8	
Клозапин, %	9,5	8,7	11,9
Зуклопентиксол, %		10,5	
Амисульприд, %		9,8	
Рисперидон, %		6,5	13,9

Примечания: * – критерий хи-квадрат рассчитывался при сопоставлении в трех группах доли пациентов, получавших галоперидол, со всеми остальными пациентами.

Таблица 3

Частота использования стратегий применения антипсихотиков при купирующей терапии психозов в разные годы

Тактика (абс / %)	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Монотерапия	33 (22,6%)	15 (13,2%)	5 (11,4%)
Смена антипсихотика	29 (19,9%)	25 (21,9%)	17 (38,6%)
Комбинация антипсихотиков	84 (57,5)	74 (64,9%)	22 (50,0%)
Всего, чел	146	114	44

мыми (хи-квадрат=10,9; df=4; p<0,05), судя по всему, за счет уменьшения случаев монотерапии при увеличившейся частоте замен антипсихотиков. Следует отметить, что смена антипсихотика в подавляющем большинстве случаев выглядела обоснованной, о чем свидетельствует длительный период ожидания эффекта от стартового препарата (58,0 дней в 1995–1996 гг., 57,7 – в 2005–2006 гг. и 78,7 – в 2015–2016 гг.; F=2,03; p=0,138; p>0,05).

Корректно сравнить вклад АВП в купирование психозов в изучаемые периоды не представляется возможным, поскольку их широкое внедрение в практику отечественной психиатрии началось с конца 1990-х годов. В середине 1990-х годов. в арсенале психиатров имелись препараты, которые принято относить к АВП (клозапин, сульпирид), однако для купирующей терапии психозов, развившихся в рамках расстройств шизофренического спектра, они практически не использовались, что подтвердило и наше исследование. Во всех случаях назначения клозапина и сульпирида пациентам, госпитализированным в БУЗОО «КПБ» в 1995–1996 годах, они использовались в дозах, ниже антипсихотических и применялись в качестве дополнительных к основному антипсихотику. Таким образом, вклад АВП в купирующую терапию первого в жизни психоза составил 0% в 1995–1996 годах, 12,3% в 2005–2006 годах и 9,1% в 2015–2016 годах.

Анализ частоты и структуры нежелательных явлений, возникших на фоне антипсихотической терапии, показал, что тяжелые побочные эффекты отмечались у 51 пациента (34,9%), госпитализированного в 1995–1996 годах, у 52 пациентов (45,6%) в 2005–2006 годах и у 22 человек (50%) – в 2015–2016 годах (p>0,05, различия статистически не значимы). Во все временные периоды, в структуре тяжелых побочных эффектов преобладала экстрапирамидная симптоматика: 92,2% в 1995–1996 годах; 94,2% в 2005–2006 годах и 86,4% в 2015–2016 годах. Вторым по значимости тяжелым нежелательным явлением (менее 10%) во все изучаемые периоды была чрезмерная седация с артериальной гипотензией. Прямые (повышение уровня пролактина) либо косвенные (нарушения менструального цикла) указания на гиперпролактинемия встречались в картах стационарных больных, которым терапия проводилась в 2005–2006 годах (1 случай) и 2015–2016 годах (2 случая). У 3 пациентов, получавших антипсихотики в 2005–2006 годах, отмечались дизурические нарушения, которые не регистрировались в другие годы. Кроме того, отмечались единичные случаи гастроинтестинальных побочных эффектов (тошнота, рвота), токсических гепатитов, сыпи, большого судорожного приступа, бронхоспазма.

Корректоры ЭПС назначались чаще, чем регистрировались тяжелые побочные нежелательные явления. В 1995–1996 годах антихолинергические корректоры ЭПС получали 69,2% пациентов, в 2005–2006

годах – 88,6% и в 2015–2016 годах – 93,2%. Таким образом, частота назначений корректоров ЭПС в 20-летней динамике статистически значимо увеличилась (p<0,05).

В табл. 4 приведены средние дозы пяти наиболее широко применявшихся в купирующей терапии антипсихотиков.

Таблица 4

Динамика средних доз антипсихотиков при лечении психозов в разные годы

Препарат	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Галоперидол	10,2* (1,5–30)**	10,8 (3–45)	12,0 (5–20)
Трифлуоперазин	14,5 (2–60)	9,2 (2–20)	–
Хлорпромазин	89,5 (25–300)	103,0 (50–500)	68,8 (25–200)
Клозапин	102,5 (12,5–450)	74,5 (12,5–150)	98,1 (25–200)
Рisperидон	–	5,25 (2–10)	5,5 (1–8)

Примечания: * – средняя доза; ** – диапазон доз от минимальной до максимальной.

Из табл. 4 следует, что средние дозы антипсихотиков, применявшихся для купирования шизофренических психозов, в течение исследуемого 20-летнего периода не претерпели каких-либо изменений. Отмечается тенденция к снижению используемых максимальных доз всех антипсихотиков, кроме рисперидона. Заметные изменения минимальных доз (увеличение) произошли только в отношении галоперидола.

Результаты сопоставления доз антипсихотиков, разделенных по качественному признаку на низкие, средние и высокие [2, 8, 22], представлены в табл. 5.

Таблица 5

Частота назначения антипсихотиков в низких, средних и высоких дозах в разные годы

Дозы	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Низкие	60,9	49,1	27,3
Средние	37,7	49,1	72,7
Высокие	1,4	1,8	0

Назначение низких доз антипсихотиков в купирующей терапии психозов в 20-летней динамике снизилось более чем в два раза, в то время как средние терапевтические дозы стали использоваться в два раза чаще. Антипсихотики в высоких дозах назначались крайне редко во все изучаемые периоды. Данные различия являются статистически значимыми (хи-квадрат=27,034; df=4; p<0,01). Однако попытка выявить соотношение между назначаемой

дозой антипсихотика и длительностью психотической симптоматики не дала результатов (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость продолжительности психоза и госпитализации от дозы антипсихотика в разные годы

Год	Дозы	Длительность психотической симптоматики, дней	Длительность госпитализации, дней
1995–1996	низкие	27,2	52,0
	средние	31,8	55,3
2005–2006	низкие	26,0	48,9
	средние	31,0	60,4
2015–2016	низкие	39,2	58,0
	средние	38,1	58,2

В 20-летней динамике отмечается тенденция к увеличению продолжительности психотической симптоматики (но не госпитализации) в 2015–2016 годах, не достигающая степени статистической значимости.

Обсуждение и выводы

Исследование показало, что на протяжении всех 20 лет ведущим препаратом для купирующей терапии психозов, развившихся в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра, оставался галоперидол. Он занимал ведущие позиции и как препарат, с которого начиналось лечение, и в структуре всех антипсихотиков, назначавшихся на протяжении курса купирующей терапии. Внедрение в XXI веке в практику отечественной психиатрии антипсихотиков второго поколения не привело к существенным изменениям в подходах к купирующей антипсихотической терапии. В период наиболее широкого применения АВП (2005–2006 гг.) на их долю приходилось 12,3% от общего числа назначений в купирующей терапии психозов. Несмотря на расширение спектра антипсихотиков, в течение изучаемого 20-летнего периода нарастала частота назначений галоперидола, особенно в качестве стартового препарата для купирующей терапии, достигнув в 2015–2016 годах рекордных 86,4%. С другой стороны, в купирующей терапии психозов реже стали использоваться седативные антипсихотики (хлорпромазин, а также клозапин в низких дозах).

Провозглашаемый в качестве приоритетного принцип купирования психоза посредством монотерапии на практике был реализован в 1/5–1/10 случаев, причем в 20-летней динамике отмечается тенденция к сокращению использования данной стратегии. В психиатрическом стационаре более чем в половине случаев для купирования психоза совместно назна-

чались несколько (обычно – два) антипсихотиков. Однако назвать эти случаи необоснованной полипрагмазией не представляется возможным в силу двух важных обстоятельств. Во-первых, антипсихотик, назначавшийся дополнительно к базовому, относился к низкопотентным седативным препаратам, а также использовался в дозах ниже антипсихотических. Во-вторых, современные клинические рекомендации рассматривают такую комбинацию как допустимую, хотя и не являющуюся тактикой первого выбора. Вторым по частоте подходом к осуществлению купирующей терапии, после комбинации антипсихотиков, была смена препарата. Однако и она не может стать объектом критики, поскольку замена стартового антипсихотика проводилась, в среднем, не менее чем через 6 недель от начала терапии.

С учетом сказанного, ожидаемой выглядит стабильность структуры нежелательных явлений, развившихся на фоне антипсихотической терапии. Во все изучаемые периоды доминирующим побочным эффектом (около 90%) являлись ЭПС. Несмотря на некоторое снижение в динамике доли ЭПС в структуре тяжелых нежелательных явлений купирующей антипсихотической терапии, частота назначения антихолинергических корректоров статистически значимо увеличилась. Причины данного явления нуждаются в отдельном изучении. Возможно данная тенденция обусловлена обеднением спектра используемых антипсихотиков (табл. 1 и 2). Не исключено, что за прошедшие 20 лет требования к безопасности антипсихотической терапии стали выше и толерантность врачей к побочным эффектам существенно изменилась.

В течение изучаемого 20-летнего периода средние дозы антипсихотиков, применяемые в купирующей терапии психозов, практически не изменились. При этом средние терапевтические дозы становились все более популярными, наряду с сокращением назначений антипсихотиков в низких и высоких дозах. Данная тенденция была характерна как для количественных, так и для качественных оценок применяемых дозировок антипсихотиков в разные годы.

Таким образом, прогресс в психофармакологии антипсихотиков, свидетелями которого мы стали, не оказал существенного влияния на подходы к купирующей терапии психозов в госпитальных условиях. Это утверждение применимо как для спектра применяемых препаратов, так и для используемых доз. Методология исследования предполагает ограничение полученных данных госпитальными условиями медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в формате бюджетного финансирования. Однако с учетом того, что в нашей стране купирующая терапия психозов осуществляется именно в таких условиях, представляется обоснованным говорить о революции в антипсихотической терапии, которая не состоялась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича. М., 2000. С. 216.
3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток/Запад, 1996. 288 с.
4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 27–36.
5. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. 544 с.
6. Прибытков А.А. Терапия шизофрении: соответствует ли реальная практика имеющимся клиническим рекомендациям? // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Руслана Яковлевича Вовина (90-летию со дня рождения), 17–18 мая 2018 г., Санкт-Петербург / Под ред. Н.Г.Незнамова, М.В.Иванова, Г.Э.Мазо, Л.В. Липатовой, Н.В. Семенович, К.В. Рыбаковой. [Электронное издание]. СПб.: Альта Астра, 2018. С. 150–152.
7. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении. Обсуждение на сайте Российского общества психиатров. <https://psychiatr.ru/news/167> (свободный доступ).
8. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. Издание второе, переработанное / Под ред. С.Н.Мосолова. М.: «Издательство БИНОМ», 2004. 304 с.
9. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Часть 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 1. С. 3–40.
10. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с.
11. Cunningham Owens D., Johnstone E.C. The development of antipsychotic drugs. Brain and Neuroscience Advances. 2018. <https://doi.org/10.1177/2398212818817498>.
12. Dencker S.J. High-dose treatment with neuroleptics in the acute phase of mental disease // Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1976. Vol. 69. P. 32–34.
13. Donlon P.T., Hopkin J.T., Tupin J.P. Haloperidol for acute schizophrenic patients: An evaluation of three oral regimes // Arch. Gen. Psychiatry. 1980. Vol. 37. P. 691–695.
14. Feltus M.S., Gardner D.M. Second generation antipsychotics for schizophrenia // Can. J. Clin. Pharmacology. 1999. Vol. 6. P. 187–195.
15. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 13. P. 318–378.
16. Jauhar S., Guloksuz S., Andlauer O. et al. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? // BMC Psychiatry. 2012. Vol. 12. P. 12–27.
17. McCreadie R.G., MacDonald I.M. High dosage haloperidol in chronic schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 1977. Vol. 131. P. 310–316.
18. Oosthuizen P., Emsley R.A., Turner J., Keyter N. Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis // J. Psychopharmacology. 2010. Vol. 15. P. 251–255.
19. Remington G., Pollock B., Voineskos G. Acutely psychotic patients receiving high-dose haloperidol therapy // J. Clin. Psychopharmacol. 1993. Vol. 13. P. 41–45.
20. Schatzberg A.F., DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology (9th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc, 2019.
21. Spaulding W.D. The schizophrenia spectrum / W.D. Spaulding, S.M. Silverstein, R.W. Johnson. – 2nd edition. 2017.
22. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide. Fifth edition. New York: Cambridge University Press, 2014. 802 p.
23. Wheeler A., Humberstone V., Robinson G. Trends in antipsychotic prescribing in schizophrenia in Auckland // Austr. Psychiatry. 2006. Vol. 14, P. 169–174.
24. Xiang Y.-T., Li Y., Correll C.U. Common use of high doses of antipsychotic medications in older Asian patients with schizophrenia (2001–2009) // Geriatric Psychiatry. 2014. Vol. 29. P. 359–366.
25. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
26. <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Медицинская статистика. Онлайн калькуляторы для расчета статистических критериев (свободный доступ).

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПЕРВОГО В ЖИЗНИ ПСИХОЗА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (20-ЛЕТНЕЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Г.М. Усов, К.П. Шевелева

Развитие антипсихотической терапии сопровождалось пересмотром подходов к купирующей терапии психозов при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. В современных клинических рекомендациях антипсихотики первого и второго поколений (АПП и АВП) названы равнозначными препаратами первого выбора в купирующей терапии психозов, которые целесообразно назначать в минимально эффективных дозах. Однако реальная клиническая практика существенно отличается в разных регионах и различных медицинских организациях.

Цель исследования: выявление изменений в подходах к купирующей терапии первого в жизни психоза у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на протяжении 20-летнего периода (с 1995–1996 по 2015–2016 гг.). Был проведен анализ 304 медицинских карт стационарных больных, впервые в жизни госпитализированных в психиатрический стационар в 1995–1996, 2005–2006 и 2015–2016 годах и не получавших ранее антипсихотической терапии. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью дискриминантного анализа и критерия хи-квадрат.

Во все временные периоды самым популярным препаратом для купирующей терапии психозов оставался галоперидол (31,5–41,6%), особенно часто назначавшийся в качестве стартового антипсихотика (58,5–86,4%). Вклад АВП в купирующую терапию не превышал 12,3% в 2005–2006 годах. Чаще всего, во все изучаемые периоды, для обрыва психоза использовалась комбинация двух антипсихотиков, реже – смена препаратов и монотерапия. В структуре тяжелых побочных эффектов на протяжении 20 лет доминировали экстрапирамидные симптомы (более 90%). Средние дозы антипсихотиков за 20 лет не претерпели существенных изменений, при этом сократилось число их назначений в низких дозах и увеличилось в средних терапевтических.

Таким образом, на протяжении 20-летнего периода подходы к купирующей терапии шизофренических психозов существенно не изменились.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, первый психотический эпизод, антипсихотики, купирующая терапия.

TRENDS IN THERAPEUTIC APPROACHES TO ACUTE TREATMENT OF FIRST PSYCHOTIC EPISODE IN SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS (20 YEARS' RETROSPECTIVE STUDY)

G.M. Usov, K.P. Sheveleva

Progress in pharmacology of antipsychotics induced revision of therapeutic approaches to acute treatment of first psychotic episode in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Contemporary clinical recommendations notice equality of first generation antipsychotics (FGA) and second generation antipsychotics (SGA) in acute treatment of first psychosis. Also they proclaime principle of antipsychotic therapy in the minimal effective doses. But real clinical practice may be differ in some countries, regions and hospitals.

The aim of this study was identification of changes in therapeutic approaches to acute treatment of first psychotic episode in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in 20 years' period (1995–1996 to 2015–2016).

We studied 304 cases of first hospitalizations due to schizophrenia spectrum psychosis in 1995–1996, 2005–2006, and 2015–2016 years. All patients had never been hospitalized and had never got antipsychotic treatment. We used discriminant analysis and chi-square statistics.

The most popular antipsychotic for acute treatment in all periods (1995–1996, 2005–2006, and 2015–2016) was haloperidol (31,5–41,6%). It was especially frequently prescribed in start of therapy (58,5–86,4%). SGA were not very popular drugs for acute therapy of schizophrenic psychoses with maximal prescription in 2005–2006 years (12,3%). The most popular strategy for acute treatment in all periods was combination of antipsychotics. Switch of antipsychotics and antipsychotic monotherapy were rarely used strategy. Mean doses of antipsychotics (qualitative estimation) were not changed in 20 years' period, but we found reduction of antipsychotics use in low doses simultaneously with increase of antipsychotics use in optimal doses (quantitative estimation).

In conclusions, we didn't reveal significant changes in therapeutic approaches to acute treatment of first psychotic episode in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in 20 years' period.

Key words: schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, first psychotic episode, antipsychotics, acute antipsychotic therapy.

Усов Григорий Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: usovgm@list.ru

Шевелева Ксения Петровна – врач-психиатр БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодников»; e-mail: sheveleva-ks@rambler.ru

УДК 616.89-008.442.36

СЛУЧАЙ ШИЗОФРЕНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С БРЕДОМ ПОЛОВОГО МЕТАМОРФОЗА

А.В. Дьяченко^{1,2}, О.А. Бухановская^{1,2}, А.Я. Перехов²,
В.А. Солдаткин², А.А. Сидоров²

¹ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС»,
Ростов-на-Дону,

²Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону

В феврале 2011 года на амбулаторный прием в ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС» обратился пациент М., 22 лет, с целью получения разрешения на изменение пола. Пациент сообщил о существующем с детского возраста недовольстве собственным телом (в особенности – гениталиями), наличии гомосексуального влечения, стремления иметь женскую внешность и позиционировать себя в обществе в качестве женщины. Был принят в Центр для проведения обследования.

Анамнез. Наследственность отягощена случаями алкогольной зависимости у мужчин со стороны обоих родителей.

Родился от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания во втором триместре. Роды естественные, в срок, осложненные слабостью родовой деятельности, механической асфиксией плода. Масса при рождении составляла 4100 г. Грудь брал неохотно, вес набирал медленно до перевода на искусственное вскармливание в возрасте 4–5 мес. Дальнейшее физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. До 9 лет страдал энурезом.

По характеру формировался впечатлительным, ранимым, мечтательным ребенком. Испытывал потребность во внимании, признании со стороны окружающих. Предпочитал активные игры в компании мальчиков. В кругу сверстников к лидерству не стремился, но испытывал потребность в признании и уважении. По этой причине избегал участия в соревновательных играх, так как, проигрывая, обычно подвергался насмешкам со стороны сверстников, что воспринимал болезненно. С детства, испытывая позыв к дефекации, намеренно задерживал опорожнение в течение нескольких минут, что объясняет «приятным ощущением наполненности прямой кишки».

До 13 лет рос в структурно и функционально полной семье, состоявшей из отца, матери и старшей сестры, разница в возрасте с которой составляла 5 лет. Воспитание происходило в стиле доминирующей гиперпротекции в условиях эмоционального отвержения: скрытого – со стороны матери и явного – со стороны отца. С 13 лет, после развода родителей, воспитывался матерью.

В 1996 году (7 лет) пошел в школу подготовленным. Учился хорошо. Испытывал трудности общения. Со стороны одноклассников пациент подвергался насмешкам. Стремился к избеганию конфликтов. Уступая в конфронтации, испытывал злость на себя за то, что позволяет унижать себя. В период обучения в начальных классах учительница, заметив, что пациент во время урока беседовал с девочкой, высмеяла его в присутствии одноклассников. Мальчик при этом испытал выраженное смущение и стыд. В дальнейшем, стал избегать публичного общения с девочками. В период обучения во втором классе школы услышал от сверстников несколько ругательных вариаций слова «гомосексуалист». На основании объяснений одноклассников значения этих слов, пришел к умозаключению, что его ранимость и неспособность постоять за себя, страх перед агрессией являются признаками гомосексуализма. Возник страх того, что одноклассники смогут узнать о его переживаниях («По глазам, или по поведению»). Боялся усиления насмешек. Мысли о собственной гомосексуальности стали возникать помимо воли, были неприятны и сопровождались внутренним напряжением и сопротивлением.

Пубертат с 12 лет. Настроение в этот период снизилось. Стал менее инициативен, более утомляем. Испытывал апатию, чувство безысходности. Стал избегать встреч со знакомыми детьми на улице, боясь проявления агрессии в свой адрес. В этом возрасте

возникло недовольство внешностью: не нравились фигура («Слишком худой... Плечи тощие... лицо детское»).

Мастурбация с 12 лет. С интересом смотрел гетеросексуальные эротические сцены в художественных фильмах, которые возбуждали, провоцировали мастурбацию. Сообщает, что испытывая сексуальные фантазии, чувствовал страх того, что родители по его внешности или поведению «догадаются», о чем он думает. Непосредственно перед семяизвержением возникал «страх, что душа выйдет из тела». После мастурбации испытывал чувство вины («Иногда возникала мысль, что во мне сидит демон, заставляющий мастурбировать»). Появилась фиксация на переживаниях, связанных с половым членом. Периодически во время мастурбации чувствовал жжение в области головки полового члена. При этом помимо воли возникал страх, что он болен «чем-то», что в половом члене имеется «какая-то полочка». Эти переживания сохранялись до 15 лет. Когда возникала эрекция, испытывал внутреннее напряжение, страх того, что это могут заметить окружающие. Болезненно переносил насмешки матери, замечавшей утреннюю эрекцию. Спустя некоторое время страх возникновения эрекции стал испытывать даже в одиночестве. Возникло недовольство внешним видом и размером собственных гениталий («Мошонка сморщенная, некрасивая... член слишком большой»). С 13 лет стал носить трусы на 1–2 размера меньше с целью «визуального уменьшения размера полового члена». Против воли фиксировал внимание на области промежностей окружающих его мужчин и юношей. При этом испытывал выраженный стыд, чувство вины, страх того, что это может быть замечено. Возникающие при этом мысли о собственной гомосексуальности имели контрастный характер, сопровождались выраженным напряжением, злостью на самого себя.

С подросткового возраста стал чаще подвергаться вербальной и физической агрессии в коллективе сверстников. Часто слышал в свой адрес разнообразные оскорбительные вариации слова «гомосексуалист». На этом фоне появились фантазии на тему сексуальных унижений, принуждения к вступлению в гомосексуальную связь в пассивной роли. Сообщает, что такое мнимое («контролируемое») унижение субъективно представлялось ему более предпочтительным, чем действительное. Способствуя переключению внимания с неблагоприятных событий действительности, фантазии об изнасиловании стали сопровождаться приятным чувством психической релаксации. Героя фантазий наделял подчеркнуто мужественными чертами («Высокий, с обильным оволосением на груди, возможно, кавказской внешности»). Находясь в одиночестве, с целью усиления релаксации стал вводить палец внутрь анального отверстия («мастурбировал»).

В 2004 году (15 лет), получив основное общее образование, поступил в технический колледж.

Стал объектом открытых оскорблений (различные бранные вариации слова «гомосексуалист»), насмешек и словесных издевательств со стороны одноклассников. По прошествии месяца учебы перестал посещать занятия. Возникли безрадостность, подавленность, тоска. Испытывал чувство «пустоты», «холода» за грудиной, тревогу, чувство вины, неприязни к себе, на высоте которых возникала инспираторная одышка. После вмешательства матери, издевательства прекратились. Пациент вернулся к учебе. На этом фоне эмоциональное состояние несколько улучшилось. Сохранялась общая тревожность, чувство угрозы при нахождении в коллективе одноклассников. Стал испытывать ощущение, что окружающие смеются над ним за его спиной. В нейтральном разговоре сверстников «слышал» свою фамилию, «догадываясь» при этом, что разговор ведется в насмешливой или оскорбительной форме.

В возрасте 16 лет возник интерес к религии. Начал посещать церковь, соблюдал пост, «стремился быть православным человеком». Читая церковную литературу, размышлял о том, что гомосексуализм, по мнению церкви, является грехом. На этом фоне возник страх «попасть в ад». Стал интенсивно молиться с целью преодоления внутреннего напряжения.

В течение следующих 2–3 лет участились гомосексуальные фантазии, в которых представлял себя в качестве пассивного партнера. Гомосексуальный контакт представлял актом собственного унижения, наказания за неспособность «контролировать свою жизнь». Отношение к этим фантазиям было амбивалентным: с одной стороны, пациент считал подобное поведение недопустимым и унижительным, с другой – фантазии об этом способствовали избавлению от тревоги и апатии.

Весной 2008 года (19 лет) состояние изменилось. Возникла нестабильность настроения с частыми сменами периодов эмоциональной подавленности с тоской, адинамией, суицидальными идеями продолжительностью 1–7 дней и периодов эмоциональной возбужденности с импульсивностью, ускорением темпа мышления, тревожностью, внутренним напряжением, резким усилением гомосексуальных мыслей продолжительностью 1–3 дня. Стали возникать случаи сногворения, несколько раз громко кричал во сне. Периодически испытывал «пустоту в голове», чувство остановки мыслительного процесса. В этот период, находясь в состоянии эмоциональной возбужденности, вступил в роли пассивного партнера в гомосексуальный контакт с незнакомым человеком. Идеи виновности, греховности не испытывал. В течение весны имел сексуальные связи с семьей малознакомых мужчинами поочередно. Каждый раз инициативу к контакту проявляли мужчины. Все встречи были однократные. Пациент не испытывал сексуального удовольствия

от этих контактов, вступал в них для преодоления внутреннего напряжения и интенсивных навязчивостей. («Было в этом что-то насильственное»).

К лету 2008 года настроение выравнивалось. Однако сохранялась тревожность, мнительность, пассивность. Гомосексуальные фантазии стали значительно менее интенсивными, были контролируемы пациентом. Поведение не нарушалось. В тот же период после успешной сдачи вступительных экзаменов поступил в вуз.

Осенью 2008 года состояние изменилось: возникла стойкая эмоциональная подавленность, сузился круг интересов и побуждений к деятельности. Резко усилилась тревога. Появился страх заражения ВИЧ, в связи с чем несколько раз обследовался. На высоте тревоги также возникали ощущения нехватки воздуха, «кома в горле», «холода в груди». Усилился аппетит («ел без чувства насыщения»), в связи с чем к весне следующего года (20 лет) прибавка в весе составила около 20 кг. Резко нарушился сон: засыпал в 4–5 часов утра, просыпался около 13.00 часов. Отмечалась суточная динамика с некоторым улучшением состояния в вечернее время. Стал пропускать занятия в вузе. После окончания первого курса принял решение оставить учебу. В тот же период увлекся эзотерикой («заговоры на удачу, на счастье»). Позднее увлекся биоэнергетикой. Прошел курс обучения в школе биоэнергетики, что объяснял желанием улучшить эмоциональное состояние.

Летом 2009 года (21 год) состояние улучшилось: уменьшилась тревога и подавленность, нормализовался аппетит. При этом сохранялось ощущение, что окружающие по его поведению «чувствуют» или «догадываются» о том, что он гомосексуалист.

Осенью 2009 года состояние вновь ухудшилось: снизилось настроение, усилилась тревога. Стали возникать задержки дефекации продолжительностью до четырех дней. Испытывал выраженные головные боли. Отмечалась нестабильность артериального давления с тенденцией к повышению до 150 мм рт.ст. Появились неприятные ощущения в теле: чувство «дергания», «прыгания» в боку. Вновь стал испытывать жжение в области головки полового члена, мошонки, промежности. Рассматривал половой член, пытаясь понять причину неприятных ощущений. Со слов пациента, за уздечкой полового члена обнаружил у себя «маленькое отверстие, из которого вытекала моча». Об этих переживаниях рассказал матери. Настоял на том, чтобы она осмотрела его гениталии. Однако мать не обнаружила дополнительного отверстия, что пациент расценил, как попытку успокоить его. Возникли разнообразные страхи: «Вдруг дома взорвется газ... вдруг кирпич на голову упадет... вдруг машина сойдет». Стал бояться выходить из дома. Усилилась неприязнь к своему телу, к собственным гениталиям.

В этот период после просмотра телепередачи, посвященной хирургическому изменению пола,

впервые возникло желание произвести половую трансформацию. При этом полностью осознавал свою психическую принадлежность к мужскому полу, однако считал, что трансформация поможет облегчить его жизнь, избавив от чувства вины за гомосексуальное поведение, позволив избежать конфликтов в мужском коллективе. Со временем, стал думать об этом значительно чаще. Возникло острое желание избавиться от гениталий.

В декабре 2009 года состояние аутохтонно улучшилось: снизилась тревога, существенно редуцировались вегетативные нарушения, дисморфоманические и сенесто-ипохондрические переживания. Настроение при этом оставалось сниженным, сохранялись идеи отношения.

Состояние изменилось в августе 2010 года (22 года). Возникло ощущение измененности окружающей обстановки. Казалось, что события происходят в соответствии с неизвестным ему «планом», который «необходимо разгадать». Испытывал ощущение неконтролируемого «наплыва» мыслей. Резко нарушился сон. В начале сентября стал «видеть», как различные объекты реальности (облака, здания, лица людей и пр.) преображаются, превращаясь «то в ангелов, то в демонов». Возникла убежденность в том, что может видеть «сокрытое», что при помощи «внутреннего ока» узнает, кем окружающие его люди были в прошлой жизни. «Слышал» их мысли в своей голове. Казалось, что «вспомнил» свои прошлые жизни, в которых он был женщиной. Был убежден, что в одном из перевоплощений стал причиной смерти своего мужа, в следствие чего «по законам Вселенной» родился вновь мужчиной. Так, случайно познакомившись с мужчиной, «узнал» в нем своего перерожденного в образе гомосексуалиста мужа из прошлой жизни. Возникла убежденность в том, что он является «избранным», что его присутствие в городе «нарушило энергетический баланс», и с целью нормализации положения вещей «ростовская диаспора кабалистов» читает заклинания против него. «Узнавал» кабалистов среди прохожих, считал, что его преследуют, отслеживают, окружают с целью мистического воздействия. Замечал «особые знаки», подтверждающие его идеи, указывающие ему верное направление и предостерегающие его («Раздвоенная ветвь – значит, демоны рядом, лежит кирпич – значит, на мою голову демоны хотят сбросить кирпич»). В октябре-ноябре стали возникать яркие визуальные образы. Со слов пациента: «Шел вдоль дороги и видел справа от себя рай, а слева – ад». Появилась убежденность в том, что он «превратился» в «королеву ведьм». В тот же период, вступил в случайную сексуальную связь с мужчиной, в котором «узнал» Дьявола. Сообщил, что «видел», как внешний вид мужчины приобретает демонические черты («меняется лицо... вырастают рога»). Считал, что через эту сексуальную связь сможет приобрести безграничные магические силы.

В декабре 2010 года состояние аутохтонно улучшилось: восстановилась ориентировка, дезактуализировались идеи инсценировки, особого значения, преследования, воздействия. Сохранялись нестабильность настроения, недовольство внешностью и желание изменить пол.

В конце февраля 2011 года обратился в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на выдачу разрешения на изменение пола.

Психический статус. Сознание формально ясное. Поведение упорядоченное. В кабинет вошел по приглашению. Одет в соответствии с возрастом, полом, сезоном. Несколько неопрятен. На лице имеется щетина. Сидит в однообразной позе. Мимика лица сплажена. Зрительного контакта избегает. На приветствие врача ответил слабым рукопожатием. В беседу активно не вступает. На вопросы отвечает короткими фразами, не всегда в плане обсуждаемой темы. Речь тихая. Пантомимикой не пользуется. Причиной обращения называет желание получить разрешение на изменение пола. Свое намерение объясняет тем, что с детского возраста идентифицирует себя с женским полом. Утверждает, что обладает рядом женских качеств, к которым относит стремление ухаживать за внешностью с использованием различных косметических процедур, желание носить женские платья, а также половое влечение к мужчинам. Сообщил, что с подросткового возраста испытывает гомоэротическое влечение, с девятнадцати лет ведет гомосексуальную половую жизнь. В ходе расспроса отрицает собственно половое влечение, сообщая, что не испытывает интереса к половым контактам, не получает от них физического удовольствия. Наличие в прошлом гетеросексуальных влечений категорически отрицает. Стремление к изменению пола пациент объясняет нежеланием иметь «мужское имя», «мужской паспорт», «вступать в сексуальные отношения с женщинами с использованием полового члена». Заявляет об испытываемой им неприязни к собственным гениталиям. При этом на лице возникает гримаса отвращения, на глазах выступают слезы. Свою неприязнь к гениталиям объясняет тем, что половой член приобретает чрезмерно большой размер во время эрекции. Также предъявлял жалобы на периодически возникающее чувство жжения в области головки полового члена, мошонки, промежности. В процессе беседы выразил предположение о наличии у него женских внутренних половых органов («недоразвитая матка»). Выражает желание при помощи хирургической операции удалить яички и мошонку, но сохранить половой член. Анамнестические сведения дает развернуто, излишне детализовано. Сообщает, что мысли об изменении пола впервые появились около полутора лет назад. Признает, что первоначально эти мысли воспринимал как «нежелательные», считал, что «быть женщиной» является «неправильным» для него. С этими размышлениями связывает снижение

настроения, возникновение чувства безысходности, тревоги. Мысли о смене пола называет «тягостными», «мучительными», «не дающими покоя». Период пребывания в психотическом состоянии описывает с явными затруднениями, объясняя это тем, что события того времени помнит фрагментарно («Все было как во сне»). Эмоционально лабилен. Амбивалентен. Частично критичен переживаниям, относящимся к перенесенному психозу. К текущему состоянию не критичен.

В экспериментально-психологическом исследовании выявляются признаки психотической дезорганизации мышления, выраженность которой не позволяет оценить данные тестирования.

Наблюдение. В завершающей обследовании беседе пациент сообщил о том, что «уже не желает изменения пола». Сообщил о том, что за истекший период времени уменьшились тревога и внутреннее напряжение, существенно снизилась интенсивность мыслей о необходимости изменения пола. Считает первоначальное заявление об этом «заблуждением». Желание избавиться от половых органов также редуцировалось, однако неприязнь к ним сохранилась. Антивитальные и суицидальные мысли пациент отрицал. В ходе разговора активно позиционировал себя как гомосексуалиста и просил «не лечить (его) от этого».

По результатам проведенного обследования был проведен консилиум в составе: профессор, д.м.н. А.О.Бухановский, главный врач ЛРНЦ «ФЕНИКС», к.м.н. О.А.Бухановская, доцент кафедры психиатрии и наркологии Ростовского государственного медицинского университета, психиатр-сексолог, к.м.н. А.Я.Перехов, лечащий врач А.В.Дьяченко. Был установлен диагноз: «Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, смешанный тип» (F25.21). Было рекомендовано стационарное лечение.

Катамнез. Пациент осмотрен повторно в 2018 году. С его слов стало известно, что в течение месяца, после завершения обследования в ЛРНЦ «ФЕНИКС», вновь возникла резко выраженная аффективная нестабильность с частыми сменами кратковременных периодов возбужденности и эмоционального спада. В процессе интенсивного просмотра интернет-материалов на тему секс-трансформации, желание смены пола преобразовалось в идею о кастрации («хотелось сменить пол, чтобы удалить яйца»). По прошествии месяца в связи с выраженными беспокойством, тревогой, постоянными мыслями о суициде и необходимости кастрации бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в психиатрический стационар. Был установлен диагноз: «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. Синдром аффективно-бредовой». Через два месяца выписан с улучшением. По словам пациента, идея о «неправильности» собственного пола и желание удалить гениталии несколько дезактуализировались, но полностью не исчезли. Был апатичен,

безынициативен. К трудоустройству не стремился. Психическое заболевание протекало стереотипно, с шаблонными обострениями в осенний и весенний периоды года и регулярными госпитализациями в психиатрический стационар. С 2016 года возникла неприязнь по отношению к матери («видел в ней врага»), стал проявлять вербальную агрессию к ней. В 2016 году предпринял суицидальную попытку, приняв повышенную дозу феназепама и карбамазепина. Вне госпитализаций находился дома, назначаемые лекарственные препараты принимал нерегулярно. Много времени проводил, изучая информацию о хирургической коррекции пола и кастрации животных. Осенью 2017 года при помощи канцелярского ножа и раствора новокаина предпринял попытку самостоятельного удаления яичек. В связи с возникшим кровотечением был госпитализирован по скорой медицинской помощи в урологическое отделение. Был установлен диагноз: «Скальпированная рана левой половины мошонки. Самостоятельная ампутация левого яичка». Со слов пациента: «Было радостно, что удалось отрезать его (яичко), но было досадно, что второе удалить не удалось». После оказания хирургической помощи госпитализирован в психиатрический стационар. На следующий день после выписки из которого, попытался произвести ампутацию второго яичка («Довести задуманное до конца»), однако не смог этого сделать. На этом фоне предпринял вторую суицидальную попытку, приняв 20 таблеток феназепама. Был экстренно госпитализирован в токсикологическое отделение. После оказания неотложной помощи переведен в психиатрический стационар.

Разбор случая. Заболевание возникло у молодого человека, рожденного от патологически протекавшей беременности, с массивной наследственной отягощенностью случаями алкогольной зависимости по мужской линии. Особенности преморбиды пациента являлись: обусловленная, вероятно, резидуальной органической патологией ЦНС психическая ригидность, проявляющаяся в высокой склонности к фиксации на ярких впечатлениях и негативных переживаниях, а также высокой склонности к формированию реакций запечатления; резкая дисгармония воспитания с признаками эмоционального отвержения; дисгармония полового воспитания с обесцениванием или унижением полоролевых качеств пациента; дисгармония личности в виде яркой акцентуации характера по истеро-сенситивному типу с чертами конформности; характерологически обусловленная склонность к магическому мышлению; трудности коммуникации и группирования в однополой среде; наличие особой, возможно, эрогенной чувствительности в области анального отверстия.

Болезнь дебютировала аутохтонно, в пубертатном возрасте астено-субдепрессивным состоянием с заострением преморбидно-своих черт

личности – сенситивности, тревожности, стремления к избеганию конфликтов – с быстрым присоединением неврозоподобной (дисморфобической, обсессивной, сенесто-ипохондрической) симптоматики. При этом особую личностную значимость приобрели контрастные обсессивные гомосексуальные представления, тематически связанные с полоролевым поведением сверхценные сенситивные идеи отношения и толкования, а также дисморфоманические и сенесто-ипохондрические переживания, относящиеся к гениталиям. Навязчивые гомосексуальные представления обусловили возникновение специфических ритуальных действий – мазохистического фантазирования с представлением сцен гомосексуального насилия, «анальной мастурбации».

Весной 2007 года заболевание манифестировало атипичным аффективным приступом: биполярные колебания настроения с быстрым чередованием относительно коротких субдепрессивных и ультракоротких смешанных фаз. Смешанные аффективные фазы протекали с повышением активности, усилением импульсивности, ослаблением сенситивных черт характера, снижением способности к прогнозу своих действий при сохранении контрастных обсессивных переживаний. В этих состояниях периодически ритуально вступал в гомосексуальные контакты, стремясь избавиться от интенсивных навязчивых мыслей. Субдепрессивные фазы имели атипичную структуру с превалированием психической анестезии, адинамии, тревоги, обсессивных, дисморфобических и сенесто-ипохондрических проявлений. Описанное состояние сохранялось в течение 3 месяцев, после чего аутохтонно завершилось. Осенью 2008 года (20 лет) возникло тревожно-депрессивное состояние средней степени выраженности с ипохондрическими элементами. Имевшее место в тот период сверхценное увлечение эзотерикой позволяет предположить наличие биполярных колебаний аффекта, однако однозначных подтверждений этому предоставлено не было. Состояние сохранялось на протяжении 9 месяцев и завершилось аутохтонно. Осенью 2009 года (21 г.) возникло атипичное тревожно-депрессивное состояние с высокой выраженностью сенесто-ипохондрических переживаний, достигавших бредового уровня. По прошествии 3 месяцев состояние вновь аутохтонно улучшилось. В течение периода с весны 2007 по декабрь 2009 года в летний период пациент испытывал улучшение состояния с послаблением выраженности аффективных нарушений, однако ни по продолжительности, ни по качеству эти состояния не могут быть квалифицированы как ремиссии.

Складывается впечатление, что первый приступ заболевания завершился в декабре 2009 года с выходом в некачественную ремиссию продолжительностью 8–9 месяцев.

Повторный приступ болезни возник в августе 2010 года (22 лет) и структурно определялся клини-

ческой картиной онейроидно-бредового синдрома с идеями инсценировки, толкования, особого значения, воздействия, преследования, бредом положительного двойника. На пике развития синдрома (этап истинного онейроида) возникли алло- и аутопсихическая дезориентировка, яркие сценopodobные зрительные галлюцинации, идеи мессианства, антагонистические бредовые идеи, а также бред перевоплощения в лицо противоположного пола (бред полового метаморфоза). Фабула бредовой идеи полового метаморфоза сформировалась под влиянием сложного комплекса факторов, решающее значение среди которых, на наш взгляд, сыграли указанные выше особенности преморбида, а также ряд специфических импринтинговых ситуаций.

После аутохтонной частичной редукции психоза, клиническая картина приступа определялась бипо-

лярными колебаниями аффекта с чередованием различных по продолжительности депрессивных, субдепрессивных и смешанных фаз с парабулиями в виде аутодеструктивных влечений с чертами сверхценности, а также постепенным прогрессированием дефицитарных нарушений в виде аутизации, волевого снижения, эмоциональной неадекватности, элементов семейной ненависти и негативными изменениями личности, доходящими до степени объективно определяемых.

Вышеперечисленное позволяет установить диагноз: «Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом» (F20.01). Нозологически состояние следует определить следующим образом: «Приступообразно-прогредиентная (шубообразная) шизофрения, хронифицированный онейроидно-бредовый приступ».

СЛУЧАЙ ШИЗОФРЕНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С БРЕДОМ ПОЛОВОГО МЕТАМОРФОЗА

А.В. Дьяченко, О.А. Бухановская, А.Я. Перехов, В.А. Солдаткин, А.А. Сидоров

В статье приведено описание психоза, протекающего с бредом полового метаморфоза. Данный случай, на наш взгляд, представляет собой интерес не только в качестве яркой иллюстрации довольно редкого клинического феномена, но и как возможность

проследить сложный, драматичный процесс бредообразования при шизофрении.

Ключевые слова: бред полового метаморфоза, шизофрения, изменение пола.

A CASE OF SCHIZOPHRENIA OCCURRING WITH SEXUAL METAMORPHOSIS DELUSION

A.V. Dyachenko, O.A. Bukhanovskaya, A.Y. Perekhov, V.A. Soldatkin, A.A. Sidorov

The article describes the psychosis that occurs with the sexual metamorphosis delusion. In our opinion, this case is of interest not only as a vivid illustration of a rather rare clinical phenomenon, but also this case is an opportunity to trace the complex, dramatic process of delusional

formation in schizophrenia.

Keywords: sexual metamorphosis delusion, schizophrenia, gender change.

Дьяченко Антон Васильевич – врач-психиатр ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС», аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Ростовского государственного медицинского университета; avddoc@yandex.ru
Бухановская Ольга Александровна – к.м.н., главный врач ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС», ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Ростовского государственного медицинского университета,
Перехов Алексей Яковлевич – психиатр-сексолог, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Ростовского государственного медицинского университета
Солдаткин Виктор Александрович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии Ростовского государственного медицинского университета
Сидоров Алексей Алексеевич – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Ростовского государственного медицинского университета

О КОНЦЕПЦИИ «БОЕВЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ»

О.Г. Сыропятов¹, Н.А. Дзеружинская²

¹Институт психиатрии МЗ Украины, Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

В профессиональном сообществе военных психиатров используется понятие «боевая психическая травма», которое отражает психоаналитическую концепцию о военных неврозах [5]. Психическая травма – это переживание человека, которое вызывает непереносимые душевные страдания. З.Фрейд писал, что «травматическое воздействие на психику может оказать любое событие, которое вызывает мучительное чувство ужаса, страха, стыда, душевной боли, утраты. От восприимчивости пострадавшего зависит вероятность того, что это происшествие приобретает характер травмы» [5]. Можно выделить два вида психических травм: (внешняя) травма, как реакция на внешнее событие, и кумулятивная травма – травма, полученная постоянным или систематическим травмированием психики. Открытия психоанализа дают возможность взглянуть на травматические военные неврозы с точки зрения их каузальности, то есть выявить причинно-следственные связи – «вытеснение, лежащее в основе любого невроза».

В 1941 году в одном из первых систематизированных исследований А. Kardiner [7] назвал это явление «хроническим военным неврозом». Отталкиваясь от идей З.Фрейда, он вводит понятие «центральный физионевроз», который, по его мнению, служит причиной нарушения ряда личностных функций, обеспечивающих успешную адаптацию к окружающему миру. А. Kardiner [7] считал, что военный невроз имеет как физиологическую, так и психологическую природу. Им впервые было дано комплексное описание симптоматики: 1) возбудимость и раздражительность, 2) безудержный тип реагирования на внезапные раздражители, 3) фиксация на обстоятельствах травмировавшего события, 4) уход от реальности, 5) предрасположенность к неуправляемым агрессивным реакциям.

Среди невротических и патохарактерологических синдромов были описаны характерные состояния: «солдатское сердце» (боль за грудиной, сердцебиение, прерывистость дыхания, повышенная потливость), синдром выжившего (хроническое «чувство

вины оставшегося в живых»), флэшбэк-синдром (насиленно вторгающиеся в сознание воспоминания о «непереносимых» событиях), проявления «комбатантной» психопатии (нарушения идентичности, агрессивность и импульсивное поведение со вспышками насилия, злоупотребление алкоголем и наркотиками, беспорядочность сексуальных связей при замкнутости и подозрительности), синдром прогрессирующей астении (послелатерная астения, наблюдающаяся после возвращения к нормальной жизни в виде быстрого старения, падения веса, психической вялости и стремления к покою), посттравматические рентные состояния (нажитая инвалидность с осознанной выгодой от полагающихся льгот и привилегий с переходом к пассивной жизненной позиции). Эти состояния обладают определенной динамикой, в частности – посттравматическая симптоматика с возрастом может не только не ослабевать, а становиться все более выраженной.

После войны во Вьетнаме на смену концепции «военного невроза» в современную психиатрию к 1980 году пришло понятие «посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР), предложенное М.И. Ногровиц и соавт. [6].

В рамках психической посттравматической патологии описаны три основные группы симптомов: 1) чрезмерное возбуждение (включая вегетативную лабильность, нарушение сна, тревогу, навязчивые воспоминания, фобическое избегание ситуаций, ассоциирующихся с травматической); 2) периодические приступы депрессивного настроения (притупленность чувств, эмоциональная оцепенелость, отчаяние, сознание безысходности); 3) черты реагирования (параличи, слепота, глухота, припадки, нервная дрожь) [6].

Анализ установленных психиатрами в последние годы диагнозов ПТСР показал, что современные критерии диагностики ПТСР включают психологические подходы, не соответствующие традиционной в отечественной медицине систематике признаков «симптом-синдром-болезнь». Недостаточно исследуются нейropsychиатрические и биологические

признаки мозговых нарушений, основанные на данных биохимических исследований, нейровизуализации и ЭЭГ. Преимущественным критерием диагностики является этиологический фактор, что нередко приводит к диагностическим ошибкам – «после того, значит вследствие того», недоучету коморбидности ПТСР и, как следствие, к неадекватному лечению. Диагностика расстройства затруднена также в связи с тем, что при ПТСР описан широкий спектр коморбидной патологии, к которой относят аддиктивные, аффективные, обсессивно-компульсивные и личностные расстройства. По этому вопросу не выработано единого мнения. Некоторые авторы утверждают, что депрессия, тревожные, фобические и личностные расстройства являются непосредственными клиническими проявлениями ПТСР, и считают это расстройство транснозологическим. Другие отмечают гиподиагностику ПТСР, особенно среди гражданских лиц и пациентов, перенесших в детстве психические травмы. Систематика клинических проявлений ПТСР до сих пор разработана недостаточно, хотя необходимость уточнения критериев диагностики очевидна.

Много критических замечаний было высказано в адрес диагностических критериев ПТСР в МКБ-10. В МКБ-11 введён термин «disorders specifically associated with stress», который, вероятно, наиболее точно можно перевести на русский язык, как «расстройства, непосредственно связанные со стрессом» [10]. Предложения рабочей группы по МКБ-11 предполагают следующие изменения:

- более узкую концепцию ПТСР, которая не позволяет выставлять диагноз на основе только неспецифических симптомов;
- новую категорию «комплексное ПТСР» («complex PTSD»), которая, в дополнение к стержневым симптомам ПТСР, включает ещё три группы симптомов;
- новый диагноз «продолжительная реакция горя», используемый для характеристики пациентов, которые испытывают интенсивную, болезненную, приводящую к потере трудоспособности и аномально персистирующую реакцию на тяжёлую утрату;
- существенный пересмотр диагностики «расстройства адаптации», включающий конкретизацию симптомов;
- пересмотр концепции «острой реакции на стресс» в русле представлений об этом состоянии, как о нормальном явлении, которое, однако, может потребовать клинического вмешательства.

Предполагаемая категория ПТСР в редакции МКБ-11 выглядит следующим образом и включает такие основные диагностические признаки.

ПТСР – это расстройство, которое развивается после воздействия экстремального угрожающего или ужасающего события или серии событий и

характеризуется тремя «стержневыми» проявлениями:

- 1) повторным переживанием травматического события(ий) в настоящем времени в виде ярких повторяющихся воспоминаний, сопровождающихся страхом или ужасом, флешбэками или ночными кошмарами;
- 2) избеганием мыслей и воспоминаний о событии(ях), или избеганием деятельности или ситуаций, напоминающих событие(я);
- 3) состоянием субъективного ощущения сохраняющейся угрозы в виде настороженности или усиленных реакций испуга.

Симптомы должны длиться не менее нескольких недель и вызвать значительное ухудшение функционирования.

Введение критерия нарушения функционирования необходимо для повышения диагностического порога. Кроме того, авторы проекта также пытаются повысить простоту диагностики и уменьшить коморбидность путём выявления стержневых элементов ПТСР, а не перечней равнозначных «типичных признаков» расстройства, что, видимо, является неким отступлением от привычного для МКБ операционального подхода в диагностике к более близким для отечественной психиатрии представлениям о синдроме.

В проекте МКБ-11 введена новая диагностическая категория «Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство». Это расстройство, которое возникает после воздействия чрезвычайного или длительного по своей природе стрессора, от воздействия которого избавиться трудно или невозможно. Оно характеризуется основными (стержневыми) симптомами ПТСР, а также (в дополнение к ним) развитием персистирующих, сквозных нарушений в аффективной сфере, отношении к самому себе и в социальном функционировании, включая:

- трудности в регуляции эмоций,
- переживания депрессивного спектра,
- трудности в поддержании взаимоотношений.

Комплексное ПТСР – это диагностическая категория, которая заменяет перекрывающуюся с ней категорию МКБ-10 F62.0 «Стойкое изменение личности после переживания катастрофы». Данная рубрика F62.0 не смогла привлечь широкого научного интереса и не включала расстройства, возникающие из-за длительного стресса в раннем детстве [9, 10].

Симптоматика комплексного ПТСР может появиться после воздействия единственного травматического стрессора, но чаще возникает вслед за тяжёлым продолжительным стрессом и/или множественными или повторяющимися психотравмирующими событиями, избежать воздействия которых не представляется возможным (напр., геноцид, сексуальное насилие над детьми, пребывание детей на войне, жестокое бытовое насилие, пытки, рабство).

ПТСР является состоянием психического нездоровья, которое запускается вследствие воздействия травматического события. Более 90% взрослых, по крайней мере, один раз в жизни сталкивались с травматическими событиями (напр., нападение, стихийное бедствие, дорожно-транспортное происшествие, военные действия, утрата близких), а у 8–25% из них развивается ПТСР.

Динамика клинических проявлений ПТСР зависит от тяжести психической травмы и сопутствующих биологических и социально-психологических факторов. Это расстройство может сохраняться в течение нескольких лет и осложняется тревожными состояниями, депрессией и аддиктивным поведением, что разрушает адаптивные способности жертв, подвергшихся травматическим событиям. Наличие психической травмы обязательно при диагностике ПТСР, однако присутствие травматических событий, выявленных в анамнезе жизни человека, не обязательно влечет за собой развитие расстройства. Выделяется широкий круг боевых психических расстройств, ассоциированных с ПТСР, но имеющие другие патогенетические основания. Патогенез развития ПТСР до конца не изучен. Рассматриваются биологические, психологические, информационные и другие механизмы возникновения этого явления.

Боевая психическая травма занимает значительное место в структуре боевых поражений. Она в 3–4 раза увеличивает психическую заболеваемость в армии и на 10–50% ослабляет боеспособность вооружённых сил. Особую социальную актуальность боевой психической травмы определяет распространённость отдалённых последствий войны у ветеранов [2, 3].

Патогенетические особенности развития боевых психических расстройств могут иметь свою специфику. С биологической точки зрения при ПТСР происходит комплексное нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной, норадренергической, бензодиазепиновой, серотонинергической, дофаминергической, нейропептидной и центральной аминокислотной систем. С клинической точки зрения неразрешенный характер травмирующего события и особая личностная предрасположенность способствуют развитию хронического психопатологического расстройства за счёт фиксации психической травмы.

Лишь незначительная часть ПТСР являет собой «чистые» варианты без дополнительных психопатологических расстройств. В многочисленных эпидемиологических тематических исследованиях показано, что большинство ассоциированных с ПТСР психических расстройств являются коморбидными, то есть представляют собой целую группу различных состояний (в военной тематике «боевые психические расстройства»). Именно эти коморбидные расстройства порой определяют течение заболевания в большей степени, чем собственно симптомы стрессового расстройства [8].

После начала действия психотравмирующих факторов в течение года в качестве сопутствующих в большинстве случаев диагностируют выраженные депрессивные (до 50%), субдепрессивные и тревожные расстройства, которые относят к расстройствам депрессивного спектра. В работах Д.Ю.Вельтищева [1] показано, что проблема стрессовых расстройств имеет тесную связь с исследованием аффектов на уровне данного состояния и индивидуальной предрасположенности, запускающих процесс развития расстройств аффективного спектра, которые определяются типом ядерного аффекта, свойственного данной личности.

Анализ боевой психической патологии локальных войн последнего времени, проведённый на основе открытых источников, свидетельствует о следующем. Содержание целей, задач, особенностей театра военных действий, уровень развития средств вооружённой борьбы, психологическая подготовленность личного состава отражаются на величине и структуре санитарных потерь психиатрического профиля, тяжести и клинических особенностях боевых психических расстройств. Воздействие боевых стрессоров в условиях конкретного театра военных действий накладывает существенный патопластический отпечаток на формирование, клинические проявления, динамику и исходы возникающих психических расстройств.

Основу боевой психической патологии в условиях театра военных действий составляют непсихотические донозологические расстройства: невротические и патохарактерологические реакции (52,2%), аддиктивное поведение (27,6%) и реактивные состояния у раненых и контуженных (5,4%). Значительно реже встречаются протекающие в форме транзиторных синдромов помрачения сознания острые реактивные и раневые психозы (4,8%), а также злоупотребление психоактивными веществами с синдромом физической зависимости (10%). Нозоспецифические психические расстройства (хронические постреактивные изменения личности с синдромом ПТСР, аддиктивная патология, органические процессы, многочисленные психосоматозы и др.) становятся распространёнными в популяции ветеранов войн уже после возвращения их к мирной жизни [2, 3].

В условиях участия в войне у комбатантов закрепляются специфические компенсаторно-приспособительные изменения, которые определяют характерные черты нажитой личностной дисгармонии в виде своеобразного сочетания хронической тревожности и импульсивности.

Психические расстройства, развивающиеся в остром периоде боевых ранений и травм, в целом соответствуют критериям реактивных состояний. У 26,9% раненых они протекают в форме непсихотических стрессовых реакций патологического уровня. Составляющими компонентами их патогенеза являются: а) истощающее влияние боевого

стресса в период, предшествующий ранению; б) катастрофический стресс в момент ранения; в) личностное реагирование на его последствия с формированием индивидуальной семантики переживаний, г) морфофункциональные нарушения, обусловленные раневым процессом. Патогенетические факторы и тип эмоционально-поведенческого реагирования в момент травмы (активно-самозащитный, преобладание страха, растерянность и недоумение) оказывают влияние на клинику и течение раневой болезни и позволяют прогнозировать тяжесть развивающейся впоследствии психопатологической симптоматики.

Раневые психозы (3,4%) представлены делириозными, онирическими и аментивными состояниями и встречаются преимущественно у раненых в нижние конечности. Особенностью психопатологии при боевой раневой болезни является витальный, гиперпатический характер аффективных нарушений [2, 3].

Вероятность развития хронических последствий боевой психической травмы напрямую зависит от тяжести перенесённого стрессового воздействия и продолжительности пребывания в условиях театра военных действий.

Оценка состояния психического здоровья обследованного контингента комбатантов показывает, что основными параметрами, детерминирующими состояние дезадаптации личности в постэкстремальных условиях, можно назвать следующие: рассогласованность жизненных ценностей; утрата смысла и его дезинтеграция (генерализация идеи мести, «сверхценность» идеи всеобщего спасения, временные децентрации с вторжением экстремального прошлого в постэкстремальное настоящее и будущее).

Специфическими особенностями клинических проявлений психогенных расстройств у бывших участников военных действий являются частые состояния хронической тревоги, высокий уровень

мышечного напряжения, нарушения сна, навязчивые воспоминания, повышенная раздражительность или вспышки гнева, склонность к алкоголизации. Ведущие факторы в развитии ПТСР – продолжительность пребывания в зоне боевых действий и интенсивность боевого опыта [4].

Таким образом, проблема боевого стресса («боевой психической травмы») и его последствий является крайне актуальной не только для военной психиатрии, но и для общества в целом. Различия в представляемых данных по боевому стрессу во многом обусловлены отсутствием единых методических и терминологических подходов. Распространённый среди военных психиатров термин «боевая психическая травма» не является диагностической категорией и несёт в себе архаичные представления о «неврозе». Более адекватным операциональным термином является термин «боевые психические расстройства», которые созвучны МКБ как классификации «психических и поведенческих расстройств», замена же группы специфических военных психических расстройств квалификационным нозологическим понятием «ПТСР» сужает представления об изучаемых явлениях и ограничивает возможности и направления терапии.

До настоящего времени остаются дискуссионными роль и соотношение психогенных, экзогенно-органических и конституционально-личностных факторов, характера и длительности стрессового воздействия в процессе их синдромообразования и патогенеза. Несмотря на огромное количество исследований по проблеме боевого стресса, многие ее аспекты остаются неразработанными и не до конца систематизированными. Так, вопрос о генезе боевых стрессовых расстройств нередко решается на основе умозрительных концепций, а не путём анализа фактических данных. Представленная в данном исследовании проблема требует дальнейшего глубокого и многостороннего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Д.Ю. Аффективная модель стрессовых расстройств: психическая травма, ядерный аффект и депрессивный спектр // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. С. 104–109.
2. Литвинцев С.В., Снедков Е.В. Психиатрическая помощь военнослужащим в Афганистане (1979–1989). Учебное пособие. СПб: ВМА, 1997. 54 с.
3. Снедков Е.В. Боевая психическая травма (клинико-патогенетическая динамика, диагностика, лечебно-реабилитационные принципы): Дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1997. 456 с.
4. Терехова Т.А., Фонталова Н.С. Влияние боевого стресса на состояние психического здоровья участников военных действий // Психология в экономике и управлении. 2014. № 1. С. 71–75.
5. Фрейд З., Ференци Ш., Абрахам К., Зиммель Э., Джон Э. Клинический архив К психоанализу военных неврозов. Сборник статей. Ижевск: ERGO, 2012. 104 с.
6. Horowitz M.J., Wilner N., Kaltreider N., Alvarez W. Signs and symptoms of posttraumatic stress disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 1980. Vol. 37. P. 85–92.
7. Kardiner A. The traumatic neuroses of war. NY: Paul B. Hoeber, 1941. 258 p.
8. O'Donnell M., Creamer M., Pattison P. Posttraumatic stress disorder and depression following trauma: understanding comorbidity // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. P. 1390–1396.
9. Reed G.M., First M.B., Kogan C.S. et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders // World Psychiatry. 2019. Vol. 18. P. 3–19.
10. WHO (βversia ICD -11) 2020. www.PsyAndNeuro.ru/stati/icd-11/

О КОНЦЕПЦИИ «БОЕВЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ»

О.Г. Сыропятов, Н.А. Дзеружинская

На основе анализа литературы и собственных наблюдений проведена критическая оценка понятия «боевой психической травмы», ПТСР и новой диагностической категории МКБ-11 «Комплексное ПТСР». Отмечено, что на протяжении последних десятилетий происходит замещение понятия «военный невроз» на иные нозологические единицы. Однако, не одна из предложенных классификационных дефиниций не охватывает всей сложности и многогранности коморбидных психических

расстройств, возникающих у ветеранов боевых действий. Это связано с полиморбидным патогенезом, приводящим к нарушениям психического здоровья комбатантов. Авторами предложено родовое определение изучаемых расстройств «боевые психические расстройства» для более эффективной диагностики и организации оказания помощи ветеранам войны.

Ключевые слова: комбатанты, психические расстройства, ПТСР, боевые психические расстройства.

ON THE CONCEPT OF “COMBAT MENTAL DISORDERS”

O.G. Syropyatov, N.A. Dzeruzhinskaya

Based on the analysis of the literature and own observations, a critical assessment of the concept of “combat mental trauma”, PTSD and the new diagnostic category of ICD-11 “Complex PTSD” was carried out. It is noted that over the past decades, the concept of “military neurosis” has been replaced by other nosological units. However, not one of the proposed classification definitions covers the entire complexity and versatility of comorbid mental disorders that occur in combat veterans.

This is due to poly-morbid pathogenesis, which leads to mental health problems for combatants. The authors proposed a definition of the studied disorders based on their origin – “combat mental disorders” for more effective diagnosis and organization of healthcare delivery to war veterans.

Keywords: combatants, mental disorders, PTSD, combat mental disorders.

Сыропятов Олег Геннадьевич – профессор, доктор медицины Латвийской республики, профессор, академик Крымской АН., заведующий отделом, ведущий научный сотрудник Института психиатрии МЗ Украины, профессор кафедры военной терапии Украинской военно-медицинской академии МО Украины, Киев; e-mail: sog1952@list.ru

Дзеружинская Наталия Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Киев

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ШИЗОФРЕНИИ

И.В. Кичук¹, Н.В. Соловьева², Е.В. Макарова^{2,3}, А.А. Митрофанов⁴,
И.В. Лусникова¹, М.Н. Русалова⁵, С.В. Чаусова¹

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России

²Акционерное общество «Научный центр персонализированной медицины»

³ФБГУ «Национальный медицинский центр реабилитации и курортологии»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

⁵Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

Шизофрения – это прогрессирующее хроническое психическое расстройство, характеризующееся разрушением социальных связей, формированием когнитивного дефицита и обеднением эмоционально-волевой сферы личности.

Пик развития болезни приходится на молодой возраст, что создает высокий процент инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов, страдающих шизофренией [2].

Шизофрения требует тщательной дифференцировки как с другими психическими заболеваниями, так и с разнообразными состояниями, связанными с нарушениями адаптации и личностными особенностями. По данным ВОЗ, шизофренией в мире страдает не менее 45 млн. человек. Таким образом, распространенность данной патологии равна 15 человек на 100 000 населения или 0,8–1% общей популяции [3], а ежегодная заболеваемость достигла 2 млн. человек.

В России число больных превышает 500 тысяч человек. При этом 80% таких людей (300 тыс.) имеют инвалидность [5].

Данные показатели определяют актуальность изучения механизмов развития шизофрении, заставляют разрабатывать достоверно точные методы для ее раннего диагностирования, а также нацеливают на поиск и оценку качественных маркеров данной тяжелой патологии [82].

Картина ЭЭГ при шизофрении

Многие авторы используют ЭЭГ в диагностике шизофрении. По данным R.Abrams [9], среди пациентов, страдающих этим заболеванием, аномалии ЭЭГ встречаются вдвое чаще, чем при аффективных расстройствах. Нормативных ЭЭГ критериев для постановки диагноза шизофрении на сегодняшний день не разработано. Тем не менее, применение спектрального и когерентного анализов для обработки

ЭЭГ в последние годы позволяет выявить более чувствительные и специфичные признаки.

Для шизофрении характерно нарушение интегративных процессов в головном мозге, особенно связей между префронтальной корой (ПФК) и височными областями. По результатам МРТ выявлено, что у людей, страдающих шизофренией, отмечается дефицит серого вещества в медиальной височной доле, включая гиппокамп, ПФК, поясную извилину, верхнюю височную и заднюю теменную кору, а также таламус [20]. Данная картина сочетается с увеличением желудочков и истончением миелиновых оболочек. Лимбические пути, соединяющие гиппокамп с префронтальной корой и другими структурами, страдающими при шизофрении, отвечают за сложные когнитивные процессы. И именно нарушением функции этих путей обусловлен когнитивный дефицит и диссоциативные процессы у пациентов. На ЭЭГ это проявляется снижением когерентности. Известно, что при шизофрении нарушаются интегративные связи с передними отделами мозга [6].

Данные литературы о частотных и пространственных изменениях ЭЭГ достаточно противоречивы. Многие авторы в своих работах отмечают снижение мощности основного (альфа) ритма преимущественно в лобных долях, что коррелирует с уменьшением кровотока в данных структурах и свидетельствует о снижении функциональной моторики лобной коры при шизофрении (так называемая «гипофронтальность») [79] и при функциональных нагрузках [15, 18, 77].

Параллельно наблюдается увеличение мощности медленноволновой дельта- и тета-активности, увеличение быстроволновой бета-активности у пациентов с шизофренией в сравнении с группой психически здоровых лиц. Увеличение активности коры было четко связано с позитивной симптоматикой [70].

Другим биологическим маркером шизофрении можно считать нарушенные межполушарных связей. Обнаружено, что у больных шизофренией имеет место не только снижение мощности альфа-ритма в затылочных областях, но и его более выраженная, в сравнении со здоровыми лицами, асимметрия. Для позитивной симптоматики характерно преобладание спектральной мощности в левой затылочной области, а для негативной – в правой. Отмечалось снижение лобно-затылочного градиента альфа-ритма и нарушение межполушарного баланса [29].

У больных с острым психозом в анамнезе отсутствовала левосторонняя латерализация на фоне речевой активности, что характерно для взрослых людей в норме. Также при шизофрении возрастает синхронизация внутри отдельно взятого полушария, при нарушенной передаче сигнала между полушариями [59].

У пациентов с позитивной и негативной симптоматикой могут наблюдаться различные особенности. Минус-симптомы авторы связывают с гиперактивацией в левом полушарии, тогда как плюс-симптомы наблюдаются при повышении активности и когерентности в правом полушарии [54]. Значения частоты спектрального пика альфа-активности снижены по сравнению с нормой у больных с негативной симптоматикой и увеличены у больных с позитивной симптоматикой в левой затылочной области. При этом в обеих группах отмечалось снижение частоты пика альфа-активности в ПФК. По данным I.Sommer [68] и C.Spironelli [70] существует связь между гиперактивацией правого полушария и галлюцинациями: слуховыми и зрительными [16, 30].

Рядом исследователей также отмечались аномалии в проведении сигнала в зрительных и слуховых зонах коры, что говорит о патологической функции данных центров и нарушениях обработки сенсорной информации у больных шизофренией [68]. Усиление дельта-ритма – стабильный компонент ЭЭГ больных шизофренией, часто преобладающий в лобных отделах [45, 80, 83], и также свидетельствует о сниженной корковой активности.

В других работах отмечается снижение спектральной мощности дельта-диапазона в левой нижне-лобной области (F7) и тета-1-диапазона в левой нижневисочной области (T5) у больных по сравнению с нормой [32]. В более современных работах отмечается повышение общей когерентности дельта-ритма в отношении к тета-ритму [39] или, напротив, снижение дельта- по отношению к тета-ритму [72, 80]. T.V.Kam и соавт. описали снижение когерентности бета-ритма у больных шизофренией [35].

Компьютерный анализ ЭЭГ для диагностики шизофрении

Z.Dvey-Aharon и соавт. [22] использовали математический анализ с целью дифференциации нормальной функции мозга и при шизофрении. При проведении дискриминантного анализа авторами был сделан

вывод, что наибольшей достоверностью в отношении когнитивного дефицита обладает снижение мощности бета-ритма в диапазоне 15–27,5 Гц.

В работе F.M.Howells и соавт. [30] предлагается использовать соотношение дельта/альфа ритмов с целью дифференциальной диагностики психотического эпизода на фоне биполярного расстройства и шизофрении. Повышение дельта активности и снижение альфа-ритма на фоне десинхронизации альфа-ритма было оценено как характерное для шизофрении.

Исследователями из Тайваня проведена работа, куда было включено 24 испытуемых (12 больных и 12 здоровых). Ими был разработан способ дифференцирования шизофрении и нормы с помощью линейной дискриминантной формулы (ЛДФ), которая оценивала параметры слуховых вызванных потенциалов (ВП) у здоровых и больных лиц. Полученная формула имела точность 83,33% [74].

В работе С.А.Евдокимова и соавт. исследовались ЭЭГ-показатели больных с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), синдромом нарушения внимания и гиперактивностью (СНВГ), депрессией и шизофренией. Использовался анализ спектральных характеристик спонтанной ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами. Для определения чувствительности и специфичности нейромаркеров использовался дискриминантный анализ. Спектральный анализ выявил статистически значимое увеличение мощности спектра ЭЭГ для ОКР, депрессии и шизофрении, в то время как для СНВГ выявлялось снижение мощности спектров. Чувствительность формулы достигала 100% [4].

При когерентном анализе ЭЭГ, по данным В.Б.Стрелец и соавт. [8], у больных шизофренией в сравнении с нормой в покое с закрытыми глазами отмечается уменьшение количества внутри- и межполушарных когерентных связей в различных частотных полосах. Редукция ярко выражена для числа межполушарных связей в тета-, бета- и гамма-диапазонах, причем для больных с первым эпизодом были характерны более выраженные изменения, в сравнении с больными с хроническим течением болезни [58].

Другие авторы отмечали увеличение когерентных связей у больных шизофренией: выявлено увеличение меж- и внутриволновой когерентности в дельта-диапазоне в задних регионах [78], внутриволновой – в тета-диапазоне в лобно-височных регионах слева [42], а для альфа-волн – в передних левых и ряде областей правой гемисферы [43]. В двух исследованиях выявлена тенденция к увеличению внутри- и межполушарной когерентности в передних и задних отделах коры бета-активности [53]. Но есть и ряд исключений. G.Winterer и соавт. [80] обнаружили у больных достоверное снижение задневисочной межполушарной когерентности в дельта-полосе, а V.K.Yeragani и соавт. [85] – снижение лобно-центральной правополушарной когерентности в бета- и гамма-диапазонах.

Противоречивость результатов проявляется в исследовательских работах в состоянии покоя с открытыми глазами. J. Tausher и соавт. [72] при шизофрении обнаружили снижение внутриполушарной когерентности в различных ритмических диапазонах. Другие авторы свидетельствуют о ее повышении [45]. Третьи не зафиксировали различий между больными и здоровыми, по крайней мере, относительно альфа-активности [29]. К. Mann и соавт. [42] отметили у больных шизофренией незначительное увеличение внутриполушарной альфа- и бета-когерентности, а также снижение силы межполушарных связей для медленных волн.

Визуальный и спектральный методы анализа ЭЭГ обнаружили большой полиморфизм нарушений электрической активности мозга у больных шизофренией. В недавней работе E. Olejarczyk [52] был проведен графический анализ ЭЭГ 14 пациентов с шизофренией и 14 здоровых людей для изучения степени согласованности работы мозга. Статистически значимые различия были выявлены в виде снижения показателей когерентности в альфа диапазоне и низкого уровня синхронизации альфа и дельта-ритмов во всех отделах головного мозга. Синхронизация по гамма-мощности была усилена.

Такая дезинтеграция сопровождалась ускорением проведения биопотенциалов (ускоренный поток информации), при этом наиболее высокие показатели были зарегистрированы при передаче импульса из левого полушария в правое. Внутри левого полушария проводимость, напротив, была замедлена. Разница между группами здоровых и больных лиц была также в степени интеграции и сегрегации. Отмечались снижение лобно-затылочного градиента по альфа-ритму и нарушение межполушарного баланса [20].

Проведенный с использованием нейросети и машинного обучения анализ показал, что мозг пациентов с шизофренией имеет специфическую особенность формировать «кластеры» активности на фоне сниженной интеграции и эффективности работы в сравнении со здоровыми людьми [62].

A. Y. Ibanez-Molina и соавт. провели исследование, где сравнили данные 18-ти пациентов больных шизофренией и 17-ти здоровых лиц. Испытуемым показывали картинки и просили во время регистрации ЭЭГ назвать то, что на них изображено. Авторы оценивали общую интегративную способность головного мозга двух групп по ЭЭГ с помощью анализа Лемпеля-Зива. У больных шизофренией исходно отмечалась высокая интегрированность работы передней доли мозга по высокочастотным ритмам. В группе контроля интегрированность повышалась при выполнении задания в левой темпоральной области. Выявлены также отличия гетерогенности локальной активности групп нейронов. Авторами был сделан вывод о сниженной адаптивной способности мозга пациентов с шизофренией [31].

Интересно также изучение ВП при шизофрении, поскольку они отражают интегрированность работы

головного мозга и иллюстрируют характер сенсорных и когнитивных нарушений. Подавление P50 компонента аудиального ВП всегда снижено или отсутствует у пациентов с шизофренией [10, 12, 23]. Этот признак считается достаточно достоверным признаком заболевания [11, 17, 26]. В исследовании Y. Hirano и соавт. подавление P50 у больных шизофренией отсутствовало также и на человеческую речь [27].

В исследовании, в которое было включено 144 пациента, был сделан вывод, что и у ближайших родственников пациентов с шизофренией регистрируется низкий компонент P50 [17]. D. Potter и соавт. было высказано предположение, что отсутствие подавления P50 при шизофрении связано с позитивной симптоматикой [56]. Снижение амплитуды N100 является находкой ученых, исследующих ВП у пациентов с шизофренией, и считается одним из ее биомаркеров [61].

Снижение амплитуды негативности рассогласования (НР) встречается у пациентов с шизофренией, что отражает нарушение обработки аудиальной информации [75].

В других работах, касающихся ВП при шизофрении, также отмечались следующие изменения: низкая амплитуда аудиального и визуального компонента P300, отсутствие повышения амплитуды P100 и N170 в процессе распознавания лица, замедление P100, связь амплитуд N170 со степенью социальной адаптации и социального функционирования, выраженное повышение амплитуды N400 на фоне когнитивной нагрузки [33, 40, 75].

ЭЭГ и биомаркеры при шизофрении

При сравнительном анализе ЭЭГ здоровых людей и пациентов с шизофренией P. J. Uhlhaas и соавт. [76] отметили аномальную синхронизацию между бета- и гамма-частотами среди больных людей и описали связь между сниженным синтезом ГАМК и низкой мощностью бета- и гамма-частот. Поскольку уровень ГАМК имеет свойство определять характер бета- и гамма-частот, по мнению авторов, именно дефицит ГАМК-эргической иннервации обуславливает низкую интеграцию коротко-кортикальных связей и когнитивный дефицит, снижение перцепции и концентрации внимания.

Полиморфизм гена, кодирующего холинергические рецепторы, может быть ассоциирован с появлением компонента P50 на ЭЭГ и замедлением проведения сенсорного импульса у лиц с шизофренией [71]. В работах С. М. Yee, а также D. Oranje описано восстановление адекватной реакции P50 на внешние раздражители у пациентов с шизофренией после назначения рисперидона и кветиапина [55, 84].

Глутаматергическая система, а именно НМДА-рецепторы, с высокой вероятностью способны модулировать степень НР. Несколькими авторами отмечено, что назначение блокаторов НМДА-рецепторов снижает амплитуду негативности рассогласования [49].

Известно, что при шизофрении НР связана с дофамином, серотонином, ГАМК, мускарином, никотиновой кислотой и с дисфункцией мускариновых рецепторов, но данные о роли этих веществ противоречивы. Зафиксирована нормализация параметров НР на фоне назначения галоперидола [73]. Однако последние работы свидетельствуют об отсутствии модулирующего влияния на НР как блокаторов D₁, так и D₂ рецепторов. Отмечено снижение амплитуды НР на фоне диеты с исключением триптофана, но эксперимент с блокаторами серотониновых рецепторов не подтвердил какой-либо связи уровня серотонина и НР [10]. Влияние ГАМК на НР изучалось на фоне назначения бензодиазепинов, что приводило к её снижению [47].

G. Winterer и соавт. [80] в своей работе привели доказательства, что электрофизиологическая активность в ПФК у пациентов с шизофренией характеризуется более высокой вариабельностью кортикального ответа и появлением «шумов» на записи ЭЭГ. Данный феномен исследователи связали с уровнем дофамина, поскольку повышение его концентрации коррелировало с уменьшением «шумов». На основании этой точки зрения были описаны математические модели, изучающие влияние дофамина на ПФК у больных шизофренией [21, 37].

Исследователями из Бостона, P.J. Siekmeier и D.P. Vanmaanen, была создана программа, имитирующая работу гиппокампа у пациента с шизофренией и у здорового человека. Данные модели функционировали на 72-процессорном суперкомпьютере. В качестве критерия шизофрении была взята неспособность мозга к синхронизации на частоте 40 Гц. На этой модели ими было изучено влияние дофамина на активность головного мозга и сделаны следующие выводы: повышение уровня дофамина в контрольной модели приводило и к повышению мощности бета-ритма на частоте 40 Гц, тогда как в модели шизоф-

рении высокие концентрации дофамина влекли за собой снижение резонанса на частоте 40 Гц [64, 65].

Достаточно сложно сделать однозначный вывод о связи нейромедиаторов и биопотенциалов головного мозга. Имеющиеся данные разрозненны, иногда противоречивы, работы отличаются по методике выполнения, дизайну и поставленным задачам, для исследований характерны небольшие выборки пациентов, сложности в интерпретации полученных данных. Поэтому данные публикации также больше соответствуют пилотным исследованиям и требуют дальнейшей разработки.

Тем не менее, можно утверждать, что уровень биогенных аминов и гормонов влияет на характер ЭЭГ. Снижение уровня серотонина, дофамина и катехоламинов формирует тенденцию к снижению мощности спектров ЭЭГ, как правило в альфа- и бета-диапазонах, и нарушению интегративных процессов.

Поднятые в настоящей статье вопросы представляют обширное поле для дальнейшего изучения проблемы и накопления знаний, выявления предикторов, специфичных для каждой нозологии, с последующим внедрением метода в широкую клиническую практику.

Выводы

Результаты современного компьютерного анализа ЭЭГ обладают высокой достоверностью и могут быть полезны для дифференциальной диагностики шизофрении. Такие методы как дискриминантный и когерентный анализы, использование нейросетей, машинного обучения и математических моделей являются перспективными для дальнейшего изучения и применения.

Выявление корреляционных соотношений нейрофизиологических и биохимических показателей может помочь не только в диагностике шизофрении, но и в подборе персонализированной терапии с учетом патофизиологических механизмов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астякова А.С., Ковтюх Г.С. Эволюция представлений о шизофрении: исторический обзор и современные концепции // История изучения шизофрении. 2016. С. 1–6.
2. Вид В.Д. Психотерапия шизофрении. СПб.: Питер, 2008. 512 с.
3. Гофман А.Г. Алкоголизм, сочетающийся с шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра // Вопросы наркологии. 2014. № 3. С. 127–136.
4. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Кропотов Ю.Д. Анализ специфичности и чувствительности нейромаркеров психических заболеваний для компонент когнитивных вызванных потенциалов и спектральных компонент ЭЭГ; 2016. С. 1–3.
5. Карташова Э.В., Долгова Е.М. Анализ статистических данных заболеваемости шизофренией в саратовском регионе за последнее тридцатилетие // Евразийский союз ученых. 2015, № 3–5. С. 83–84.
6. Мельникова Т.С., Алфимова М.В. использование когерентного анализа для выявления особенностей интегративной деятельности мозга при шизофрении // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 2. С. 20–40.
7. Сафуанов Ф.С. Психодиагностические исследования в судебно-психиатрической практике // Медицинская и судебная психология. Курс лекций: учебное пособие / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Ф.С. Сафуанова. М.: Генезис, 2005. С. 11–31.
8. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Магомедов Р.А. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии // Журн. ВНД. 2005. Т. 55. С. 496–504.
9. Abrams R. Differential EEG Patterns in Affective Disorder and Schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1979. Vol. 36. P. 1355.
10. Atkinson R.J., Michie P.T., Schall U. Duration mismatch negativity and p3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 98–104.
11. Adler L.E., Pachtman E., Franks R.D., Pecevic M., Waldo M.C., Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 1982. Vol. 17. P. 639–654.
12. Bramon E., Shaikh M., Broome M. et al. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis // Neuroimage. 2008. Vol. 41. P. 553–560.
13. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H.G., Steiner J., Gos T. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue // Frontiers in Psychiatry. 2014. Vol. 5.
14. Brunelin J., Fecteau S., Suaud-Chagny M.F. Abnormal Striatal Dopamine Transmission in Schizophrenia // Curr. Med. Chem., 2013. Vol. 20. P. 397–404.
15. Buchsbaum M., Hazlett E. Relative metabolic rate in frontal lobe of normals and schizophrenics assessed by positron emission tomography // Schizophrenia: scientific progress / C.Schults, C.Tamminga (Eds.). NY: Oxford University Press, 1989. P. 247–259.
16. Cavuş I., Reinhart R.M.G., Roach B.J., Gueorgieva R., Teyler T.J., Clapp W.C., Fordab J.M., Krystal J.H., Mathalon D.H. Impaired Visual Cortical Plasticity in Schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 512–520.

17. Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 1691–1694.
18. Cohen R., Semple W., Gross M. et al. Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia // *Life Sci*. 1987. Vol. 40. P. 2031–2039.
19. De Jonge J.C., Vinkers C.H., Hulshoff H.E., Marsman A. GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies // *Frontiers Psychiatry*. 20178.
20. Di Lorenzo G., Daverio A., Ferrentino F., Santarnecchi E., Ciabattini F., Monaco L., Lisi G., Barone Y., Di Lorenzo C., Niolu C., Seri S., Siracusano A. Altered resting-state EEG source functional connectivity in schizophrenia: the effect of illness duration // *Front. Hum. Neurosci*. 2015.
21. Durstewitz D., Seamans J.K., Sejnowski T.J. Dopamine-Mediated Stabilization of Delay-Period Activity in a Network Model of Prefrontal Cortex // *J. Neurophysiol*. 2000. Vol. 83. P. 1733–1750.
22. Dvey-Aharon Z., Fogelson N., Peled A., Intrator N. Schizophrenia Detection and Classification by Advanced Analysis of EEG Recordings Using a Single Electrode Approach // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. e0123033.
23. Freedman R., Adler L.E., Waldo M.C., Pachtman E., Franks R.D. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: Comparison of medicated and drug-free patients // *Biol. Psychiatry*. 1983. Vol. 18. P. 537–551.
24. Grace A.A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia // *Neuroscience*. 1991. Vol. 41. P. 1–24.
25. Hayashi T., Nishikawa T., Koga I., Uchida Y., Horiguchi J., Yamawaki S. Involvement of the α 2-adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study // *Psychopharmacology*. 1997. Vol. 130. P. 382–386.
26. Heinrichs R.W. Meta-analysis and the science of schizophrenia: Variant evidence or evidence of variants? // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2004. Vol. 28. P. 379–394.
27. Hirano Y., Hirano S., Maekawa T. et al. Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: A MEG study // *Schizophr. Res*. 2010. Vol. 117. P. 61–67.
28. Hoffman R.E., Buchsbaum M.S., Escobar M.D. et al. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 1991. Vol. 3. P. 169–175.
29. Hoffman R.E., Hawkins K.A., Gueorguieva R. et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 49–56.
30. Howells F.M., Temmingh H.S., Hsieh J.H. et al. Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: a study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder // *Transl. Psychiatry*. 2018. Vol. 8. P. 75.
31. Ibáñez-Molina A.J., Lozano V., Soriano M.F., Aznarte J.I., Gómez-Ariza C.J., Bajo M.T. EEG Multiscale Complexity in Schizophrenia During Picture Naming // *Front. Physiol*. 2018. Vol. P. 9.
32. Iitl T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 1977. Vol. 3. N 1. P. 61–79.
33. Jackson F., Foti D., Kotov R., Perlman G., Mathalon D.H., Proudfit G.H. An incongruent reality: The N400 in relation to psychosis and recovery. *Schizophr. Res*. 2014. Vol. 60. P. 208–215.
34. Kafka M.S., van Kammen D.P. α -Adrenergic Receptor Function in Schizophrenia: Receptor Number, Cyclic Adenosine Monophosphate Production, Adenylate Cyclase Activity, and Effect of Drugs // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1983. Vol. 40. P. 264–270.
35. Kam J.W. et al. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar and schizophrenia // *J. Psychiatr. Res*. 2013. Vol. 47, N 12, P. 1893–1901.
36. Kesby J., Eyles D., McGrath J. et al. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience // *Transl. Psychiatry*. 2018. Vol. 8. P. 30.
37. Kömek K., Bard E.G., Walker C.P., Cho R.Y. Dopamine and gamma band synchrony in schizophrenia - insights from computational and empirical studies // *Eur. J. Neurosci*. 2012. Vol. 36. P. 2146–2155.
38. Kumar N.S., Mahil J., Shiji A.S., Joshua K.P. Detection of Autism in Children by the EEG Behavior Using Hybrid Bat Algorithm-Based ANFIS Classifier // *Circuits, Systems, Signal Processing*. 2019. Vol. 10.
39. Lehmann D. et al., Functionally aberrant electrophysiological cortical connectivities in first episode medication-naïve schizophrenics from three psychiatry centers // *Front. Hum. Neurosci*. 2014. Vol. 8. P. 635.
40. Lynn S.K., Salisbury D.F. Attenuated modulation of the N170 ERP by facial expressions in schizophrenia // *Clin. EEG Neurosci*. 2008. Vol. 39. P. 108–111.
41. Maletic V., Eramo A., Gwin K., Offord S.J., Duffy R.A. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review // *Front. n Psychiatr*. 2018. Vol. 8.
42. Mann K., Maier W., Franke P. et al. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers // *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol. 42. P. 655–663.
43. Mann N.Y., Okubo Y., Matsuura M. et al. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases // *Biol. Psychiatry*. 1992. Vol. 32. P. 1028–1034.
44. McCutcheon R.A., Abi-Dargham A., Howes O.D. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms // *Trends Neurosci*. 2019. Vol. 4.
45. Merrin E.L., Floyd T.C., Fein G. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry*. 1989. Vol. 25. P. 60–66.
46. Meszaros K., Lenzinger E., Füeder T., Hornik K., Willinger U., Stompe T., Heiden A.M., Resinger E., Fathi N., Gerhard E., Fuchs K., Miller-Reiter E., Pfersmann V., Sieghart W., Aschauer H.N., Kasper S. Schizophrenia and the dopamine- β -hydroxylase gene // *Psychiatric Genetics*. 1996. Vol. 6. P. 17–22.
47. Näätänen R., Kähkönen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2009. Vol. 12. P. 125–135.
48. Narayanaswamy J., Venkatasubramanian G., Joseph B. Insight in schizophrenia: Relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions // *Indian J. Psychol. Med*. 2015. Vol. 37. P. 5.
49. Neuhaus A.H., Popescu F.C., Rentzsch J., Gallinat J. Critical Evaluation of Auditory Event-Related Potential Deficits in Schizophrenia: Evidence From Large-Scale Single-Subject Pattern Classification // *Schizophr. Bull*. 2013. Vol. 40. P. 1062–1071.
50. O'Connor F. The role of serotonin and dopamine in schizophrenia // *J. Am. Psychiatric Nurses Assoc*. 1998. Vol. 4. P. S30–S34.
51. O'Donnell P., Grace A.A. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic clusters // *Schizophr. Bull*. 1998. Vol. 24. P. 267–283.
52. Olejarczyk E., Jernajczyk W. Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia // *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. P. e0188629.
53. Oluboka O.J., Stewart S.L., Sharma V. et al. Preliminary assessment of intrahemispheric QEEG measures in bipolar mood disorders // *Can. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 47. P. 368–374.
54. Onitsuka T., Oribe N., Nakamura I., Kanba S. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia // *Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2013. Vol. 67. P. 461–470.
55. Oranje B., Aggemaes B., Rasmussen H., Ebdrup B.H., Glenthøj B.Y. P50 suppression and its neural generators in antipsychotic naïve first episode schizophrenia before and after 6 months of quetiapine treatment // *Schizophr. Bull*. 2013. Vol. 39. P. 472–480.
56. Potter D., Summerfelt A., Gold J., Buchanan R.W. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 2006. Vol. 32. P. 692–700.
57. Quednow B.B., Geyer M.A., Halberstadt A.L. Serotonin and Schizophrenia // *Handbook Behav. Neurobiol. Serotonin*. 2010. P. 585–620.
58. Ramlund S., Nottage J., Shaikh M., Dutt A., Constante M., Walshe M., Hall M.-H., Friston K., Murray R., Bramon E. Resting EEG in psychosis and at-risk populations — A possible endophenotype? // *Schizophr. Res*. 2014. Vol. 153. P. 96–102.
59. Ribolsi M., Daskalakis Z.J., Siracusano A., Koch G. Abnormal Asymmetry of Brain Connectivity in Schizophrenia // *Frontiers Human Neurosci*. 2014. Vol. 8.
60. Richter A., Petrovic A., Diekhof E.K., Trost S., Wolter S., Gruber O. Hyperresponsivity and impaired prefrontal control of the mesolimbic reward system in schizophrenia // *J. Psychiatric Res*. 2015. Vol. 71. P. 8–15.
61. Rosburg T., Boutros N.N., Ford J.M. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — A critical review // *Psychiatry Res*. 2008. Vol. 161. P. 259–274.
62. Rubinov M., Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and Interpretations // *NeuroImage*. 2010. Vol. 52, N 3. P. 1059–1069.
63. Salesky A. et al. Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 69, N 1, P. 80–89.
64. Shen L.H., Liao M.H., Tseng Y.C. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders // *J. Biomed. Biotechnol*. 2012. Vol. 1.
65. Siekmeier P.J., vanMaanen D.P. Development of antipsychotic medications with novel mechanisms of action based on computational modeling of hippocampal neuropathology // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. P. e58607.
66. Siekmeier P.J., vanMaanen D.P. Dopaminergic Contributions to Hippocampal Pathophysiology in Schizophrenia: A Computational Study // *Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 39. P. 1713–1721.
67. Simpson E.H., Winiger V., Biezonski D.K., Haq I., Kandel E.R., Kellendonk C. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in

- the striatum disrupts motivation but not cognition // *Biol Psychiatry* 2013. Vol. 10. P. 1016.
68. Sommer I., Ramsey N., Kahn R. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 178. P. 344–351.
 69. Spencer K.M., Niznikiewicz M.A., Nestor P.G. et al. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia // *BMC Neurosci*. 2009. Vol. 10. P. 85.
 70. Spironelli C., Angrilli A., Calogero A., Stegagno L. Delta EEG Band as a Marker of Left Hypofrontality for Language in Schizophrenia Patients // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 37. P. 757–767.
 71. Strik W., Stegmayer K., Walther S., Dierks T. Systems Neuroscience of Psychosis: Mapping Schizophrenia Symptoms onto Brain Systems // *Neuropsychobiology*. 2017. Vol. 75. P. 100–116.
 72. Sueyoshi K., & Sumiyoshi T. Electrophysiological Evidence in Schizophrenia in Relation to Treatment Response. *Frontiers in Psychiatry*, 2018. №9. doi:10.3389/fpsy.2018.00259
 73. Tauscher J., Fischer P., Neumeister A. et al. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 44. P. 438–447.
 74. Thönnessen H., Zvyagintsev M., Harke K.C., Boers F., Dammers J., Norra C., Mathiak K. Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients // *Biol. Psychol.* 2008. Vol. 77. P. 205–216.
 75. Tsung-Hao Hsieh, Kuan-Yi Wu, Sheng-Fu Liang. Identification of Schizophrenic Patients and Healthy Controls Based on Musical Perception Using AEP Analysis // *J. Neuropsychiatr.* 2010. Vol. 8, N 4. P. 1419–1432.
 76. Tsunoda T., Kanba S., Ueno T. et al. Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia // *Clin. Neurophysiol.* 2012. Vol. 123. P. 1762–1768.
 77. Uhlhaas P.J., Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia // *Nature Rev. Neurosci.* 2010. Vol. 11. P. 100–113.
 78. Volkow N., Wolf A., Van Gelder P. et al. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1987. Vol. 144. P. 151–158.
 79. Wada Y.A., Nanbu Y., Kikuchi M. et al. Functional Organization in Schizophrenia: Analysis of EEG Coherence during Rest and Photic Stimulation in Drug-Naive Patients // *Neuropsychobiology*. 1998. Vol. 38. P. 63–69.
 80. Weinberger D., Berman K. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1988. Vol. 14. P. 157–168.
 81. Winterer G. et al. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. N 1–2. P. 129–143.
 82. Woolley D.W., Shaw E.A. Biochemical and Pharmacological Suggestion About Certain Mental Disorders // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1954. Vol. 40. P. 228.
 83. World Health Organization, The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope, World Health Organization, 2001.
 84. Wuebben Y., Winterer G. Hypofrontality – a risk-marker related to schizophrenia? // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 48. P. 207–217.
 85. Yee C.M., Nuechterlein K.H., Morris S.E., White P.M. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: Clinical correlates and risperidone effects // *J. Abnorm. Psychol.* 1998. Vol. 107. P. 691–698.
 86. Yeragani V.K., Cashmere D., Miewald J. et al. Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report // *Psychiatr. Res.* 2006. Vol. 141. P. 53–60.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ШИЗОФРЕНИИ

**И.В. Кичук, Н.В. Соловьева, Е.В. Макарова, А.А. Митрофанов,
И.В. Лусникова, М.Н. Русалова, С.В. Чаусова**

Шизофрения – прогрессирующее хроническое расстройство, требующее тщательной дифференцировки как с другими психическими заболеваниями, так и с разнообразными состояниями, связанными с нарушениями адаптации и личностными особенностями. Многие авторы используют ЭЭГ в диагностике шизофрении. Результаты современного компьютерного анализа ЭЭГ обладают высокой достоверностью и могут быть полезны для дифференциальной диагностики шизофрении. Такие методы как дискриминантный и когерентный анализ, использование нейросетей, машинного

обучения и математических моделей перспективны для дальнейшего изучения и применения. Выявление корреляционных соотношений нейрофизиологических и биохимических показателей может помочь не только в диагностике шизофрении, но и в подборе персонализированной терапии с учетом патофизиологических механизмов заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, дифференциальная диагностика, электроэнцефалография, компьютерный анализ ЭЭГ, нейромедиаторы, спектральный анализ, когерентный анализ.

PERSPECTIVES OF EEG COMPUTER ANALYSIS IN DIAGNOSIS OF SCHIZOPHRENIA

**I.V. Kichuk, N.V. Solovyova, E.V. Makarova, A.A. Mitrofanov,
I.V. Lusnikova, M.N. Rusalova, S.V. Chausova**

Schizophrenia is a progressive chronic disorder that requires thorough differentiation with other mental disorders and also conditions associated with adjustment and personality problems. Many authors use EEG in diagnosis of schizophrenia. Results of modern computer analysis of EEG records are highly reliable and can help in differential diagnosis of schizophrenia. Methods like discriminant and coherence analysis, neural network analysis, machine learning and mathematical modelling seem

promising in both research and practical use for this purpose. Establishing correlations between neurophysiologic and biochemical parameters may help in both diagnosis of schizophrenia and choosing personalized treatment that takes into account underlying pathophysiological mechanisms.

Key words: schizophrenia, differential diagnosis, electroencephalography, EEG computer analysis, neuromediators, spectral analysis, coherence analysis.

Кичук Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: mail2irina@mail.ru

Соловьева Надежда Валентиновна – врач-психиатр, генеральный директор АО «Научный центр персонализированной медицины»; e-mail: drsnv@yandex.ru

Макарова Екатерина Владимировна – научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФБГУ «Национальный медицинский центр реабилитации и курортологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Митрофанов Андрей Алексеевич – научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: brainsys@yandex.ru

Лусникова Ия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: Lusnikova@rambler.ru

Русалова Маргарита Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Российской Академии наук; e-mail: mrusalova@rambler.ru

Чаусова Светлана Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей патологии ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова; e-mail: svetlana_chau@mail.ru

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СНА И МОДУЛЯТОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

К.А. Гасенко¹, А.Р. Асадуллин^{2,3}, Э.А. Ахметова^{2,3},
Р.Ф. Насырова³, И.С. Ефремов²

¹ БУЗОО «КПБ им. Н.Н. Солодников», Омск

² ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

По современным данным от трети до половины страдающих шизофренией, злоупотребляют алкоголем или имеют сформированную зависимость от него. Алкоголизация в таких случаях ассоциирована с неблагоприятным течением основного заболевания – большим числом рецидивов и госпитализаций, худшей приверженностью к лечению, переносимостью терапии, сниженным комплаенсом. Механизмы возникновения коморбидной патологии являются предметом активных исследований. Алкогольная зависимость и шизофрения, в соответствии с современными представлениями, имеют общие патогенетические основы в обмене нейромедиаторов, а модуляторное воздействие мелатонина играет в регуляции этого обмена важную роль. В свою очередь, изменения в работе мелатонинергической системы находят отражение в расстройствах циркадных ритмов. Нарушение сна, одно из значимых клинических проявлений двух психических заболеваний при изолированном и коморбидном течении, является ещё и важным звеном патогенеза. Принимая во внимание специфику пациентов, страдающих шизофренией с сопутствующей алкогольной зависимостью, тактика их лечения предполагает особый подход, формирование которого тесно сопряжено с дальнейшим изучением расстройств сна и роли мелатонина в развитии коморбидной патологии.

Цель настоящего обзора – анализ проведенных исследований роли нарушений сна и модуляторного воздействия мелатонина в формировании алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией.

Методы

Проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей в базах данных: ELibrary.ru, Web of Science,

Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск статей осуществлен по ключевым словам: шизофрения, алкоголизм, расстройство употребления алкоголя, мелатонин, нарушение сна. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках, оригинальные исследования, кокрейновские обзоры, клинические наблюдения, дата публикации – с 2001 по 2020 год. Критерии исключения: абстракты, тезисы, монографии, руководства, учебные пособия, несоответствие заданным параметрам. Всего найдено 764 публикации. Критериям включения/исключения соответствовало 57 публикаций.

Нарушения сна при шизофрении

Нарушения сна считаются важным объективным показателем, отражающим тяжесть и тип течения многих психических расстройств [16, 29]. По примерным оценкам, от 30 до 80% пациентов, страдающих шизофренией, испытывают проблемы со сном, которые могут персистировать во время продромального периода заболевания, манифеста, при очередном обострении, в период ремиссии [19, 32, 40]. Нарушения сна у данной категории пациентов также ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания, в частности, с большей распространенностью депрессивных симптомов в структуре расстройства и большим количеством завершенных суицидов [41, 43]. Современные исследования демонстрируют связь расстройств сна с утяжелением психотической симптоматики у больных шизофренией [14]. Инсомния является одним из основных маркеров грядущего рецидива психоза, своевременная коррекция её может сыграть важную роль в превенции развития обострения, а также в терапии

развившихся психотических нарушений [40]. Отмечено, что расстройства сна коррелируют и с когнитивными нарушениями при шизофрении [24].

Практически все виды нарушений сна – гиперсомния (обусловленная приемом лекарственных препаратов, психическим расстройством, синдромом недостаточного сна), расстройства цикла «сон-бодрствование», представленные нарушениями ритма и протяженности фаз сна, инсомнические расстройства (вторичная инсомния, коморбидная инсомния, заболевание инициации и поддержания сна), парасомнии (напр., кошмары), расстройства дыхания, связанные со сном, двигательные расстройства (синдром «беспокойных ног», синдром периодических движений конечностей) – могут возникать у пациентов, страдающих шизофренией [29, 50]. Наиболее часто встречающимися являются гиперсомния, инсомния и нарушение циркадных ритмов [24, 25]. В работе L.V. Palmese и соавт., с участием 175 обследуемых, страдающих шизофренией вне обострения, было обнаружено, что 44% из них соответствовали критериям клинической бессонницы в соответствии с индексом тяжести инсомнии – *Insomnia Severity Index (ISI)* [41]. Современные исследования, основанные на клиническом интервьюировании, данных самоотчетов, полисомнографии, проведенные пациентам с шизофренией на амбулаторном лечении, сообщают о значительной латентности сна, низкой его эффективности и сокращении продолжительности сна. Те же нарушения сна наблюдается у пациентов с шизофренией, не получающих лекарств [15, 45]. Анализ полисомнографических исследований 321 пациента и 331 испытуемого контрольной группы показало, что в группе шизофрении достоверно чаще отмечены: задержка наступления сна, уменьшение общего времени сна, увеличение числа ночных пробуждений и снижение эффективности сна по сравнению со здоровыми испытуемыми [15]. Проспективные научные опыты с применением актиграфии согласуются с приведенными выше данными [34, 40]. Аналогичным образом, в исследовании K. Wulff и соавт., 20 амбулаторных пациентов, страдающих шизофренией, продемонстрировали большие время пребывания в постели и общую продолжительность сна, но также им потребовалось больше времени, чтобы заснуть, чем в контрольной группе. Более того, 50% включенных в исследование в группе шизофрении показали значительные нарушения в продолжительности и ритмике фаз сна [57]. Таким образом, помимо проблем с непрерывностью, продолжительностью, качеством сна, нарушения в цикле «сон-бодрствование» также нередко проявляются у лиц, страдающих шизофренией даже вне обострения [52]. Существует также достаточное количество данных, подтверждающих изменение архитектуры сна у пациентов с шизофренией [16]. Большинство публикаций показывают, что медленный сон, дельта-активность и скорость насту-

пления REM-фазы уменьшаются при шизофрении, независимо от того, являются пациенты клинически стабильными или нет [27]. Отмечена более низкая амплитуда сонных веретен (ЭЭГ-паттерн сна) у пациентов с шизофренией в сравнении с группой контроля [26].

Интересным является тот факт, что, в то время как часть пациентов с шизофренией на фоне лечения антипсихотическими препаратами отмечают увеличение продолжительности и улучшение качества сна, другая их часть на той же терапии продолжают предъявлять жалобы диссомнического характера [16, 52].

Коморбидность шизофрении и употребления алкоголя с пагубными последствиями

По данным отечественных и зарубежных авторов, у 10–40% страдающих шизофренией обнаруживается стойкая мотивация к поиску способов достижения психического комфорта путем употребления алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ) [2–4, 39, 53]. В соответствии с одной из концепций [28], важным фактором, объясняющим столь высокую степень коморбидности алкогольной зависимости и шизофрении, является желание пациента, посредством психоактивного вещества смягчить дистресс, обусловленный проявлениями психического расстройства, в первую очередь – нарушения сна [53].

Многие теории были призваны объяснить высокую распространенность аддикций у пациентов с шизофренией [20, 28, 39], в рамках данного обзора остановимся на основных.

Следуя модели дистресс-диатеза, взаимодействие со стрессовыми факторами у лиц с повышенной уязвимостью может ускорить начало шизофрении или рецидива психоза [20]. Многие исследователи, в поддержку этой теории, отмечают, что употребление ПАВ связано с более ранним возрастом начала шизофрении [10]. Пациенты с шизофренией, таким образом, оказываются более уязвимыми к эффектам психоактивных веществ, когда небольшой уровень злоупотребления алкоголем или наркотиками способен привести к неблагоприятным последствиям.

Теория накопления факторов риска [39] предполагает, что у больных шизофренией больше риск развития злоупотребления ПАВ вследствие совокупности таких факторов как неудовлетворительное когнитивное, социальное, образовательное, профессиональное функционирование вместе с бедностью, виктимизацией и подверженностью девиантному и/или зависимому от ПАВ поведению в семье и ближайшем социальном окружении. Всё это известно как факторы риска развития злоупотребления ПАВ и зависимости от ПАВ, но не является специфичным именно для пациентов с шизофренией.

В соответствии с гипотезой самолечения, озвученной ранее [28, 35], пациенты, страдающие шизофренией, используют психоактивные вещества, чтобы уменьшить симптомы психического расстрой-

ства, нивелировать нарушения сна или уменьшить побочное действие антипсихотических средств. Представленная в 1985 году Е. J. Khantzian, эта теория основывалась на трех базовых утверждениях:

Расстройство употребления ПАВ формируется в ответ на желание больного самостоятельно облегчить ту или иную психопатологическую симптоматику.

Выбор ПАВ обусловлен ведущим синдромом в психическом расстройстве и желаемым эффектом, которого пациент стремится достигнуть.

Лечение основного психического расстройства способно улучшить прогноз в отношении аддикции.

И хотя представленные постулаты выглядят достаточно убедительными, большинство исследователей [9, 31] не находят связи между употреблением ПАВ и клиническим улучшением: напротив, влияние коморбидных аддиктивных расстройств на течение шизофрении [4] приводит к учащению рецидивов и, соответственно, госпитализаций, к развитию более тяжелых психозов, повышению частоты и интенсивности суицидальных мыслей, увеличению числа суицидов, ухудшению комплаенса, необходимости коррекции лечения, увеличения дозы нейролептиков, чаще регистрируются экстрапирамидные расстройства, в том числе – поздняя дискинезия [44]. Низкая эффективность социальной реабилитации, ухудшение финансового и семейного статуса, бездомность, склонность к агрессии, конфликты с законом, судимости и пребывание в заключении – частые спутники двойного диагноза. Кроме того, злоупотребление алкоголем рассматривается в качестве одного из ведущих факторов, способствующих агрессии и насильственным действиям в отношении окружающих у больных шизофренией [30]. A. Lembke [31], в свете предложенных фактов, крайне негативно отзываясь о доказательной составляющей гипотезы самолечения, а также высказывает мнение об ошибочном смещении акцента в лечении на «подлежащее» психическое заболевание, в связи с чем аддикция рассматривается лишь как сопутствующее «самолечение» и в большинстве случаев игнорируется в терапии.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев, злоупотребление ПАВ оказывает неблагоприятное влияние на течение шизофрении и затрудняет ее лечение. Однако это не отменяет того факта, что многие пациенты психиатрических клиник, как отмечалось выше, стремятся улучшить психическое состояние (в частности, избавиться от дисфории, инсомнии и других тягостных проявлений основного заболевания) с помощью ПАВ и нередко на время добиваются в этом успеха, в долгосрочной перспективе ухудшая свой прогноз [4, 8].

В основе гипотезы, получившей распространение в 90-х годах XX века, лежит предположение о том, что дисрегулированность дофаминовых мезокортиколимбических проводящих путей головного мозга, предположительно вызывающая шизофре-

ническую симптоматику, также в известной мере подавляет и нейрофункциональную активность в системе положительного подкрепления у этих пациентов [13, 49]. Было сделано предположение, что злоупотребление ПАВ приводит к временному уменьшению выраженности этой дисфункции, тем самым позволяя пациентам с шизофренией получать большее удовлетворение от их жизнедеятельности, однако одновременно может усиливаться шизофреническая симптоматика. Существует несколько нейромедиаторных систем мозга, вовлеченных в патогенез шизофрении, воздействие ПАВ на которые, возможно, приводит и к учащению возникновения коморбидности между шизофренией и алкоголизмом. Одной из них является мезолимбическая дофаминовая система с ее афферентными и эфферентными путями, соединяющими различные отделы мозга. Дофамин служит медиатором передачи нервного импульса в сети нейрональных проекций из отдела среднего мозга, области вентральной покрышки, к аккумбентному ядру. Глутаматергические афферентные пути, начинаясь в префронтальной коре, регулируют уровень дофамина в аккумбентном ядре и могут быть ответственны за его повышение. В свою очередь пресинаптические α -7-никотиновые рецепторы глутаматергических путей при соответствующей стимуляции могут усиливать выброс глутамата. Усиленный глутаматный поток, соединяясь с NMDA и другими, участвующими в глутаматном обмене рецепторами на постсинаптических дофаминовых нейронах, приводит к увеличению выброса дофамина. По крайней мере, на протяжении 30 лет известно о значении мезолимбической системы в патофизиологии шизофрении, что подтверждается лечебным эффектом антипсихотических препаратов, механизм которых основан на блокировании дофаминовых рецепторов. Предполагается, что перевозбужденная дофаминовая система у больных шизофренией, вероятно, приводит к активному поиску и использованию ПАВ и большей чувствительности к положительному подкрепляющему эффекту наркотических веществ [3].

Таким образом, основанием для формирования синдрома зависимости от алкоголя могут являться трудности этих пациентов в переживании «нормального» уровня вознаграждения от окружения и способность алкоголя компенсировать дефицит системы вознаграждения.

Нейробиология нарушений сна при коморбидной патологии

Согласно современным представлениям, шизофрения и алкоголизм относятся к мультифакториальным заболеваниям, биологическую основу которых составляют общие элементы нарушений в обмене нейромедиаторов и кодирующих их генов [3, 7], а модуляторное воздействие мелатонина играет в регуляции этого обмена важную роль [21].

Психоактивные вещества, в соответствии со своим механизмом действия, вмешиваются в работу рецепторов и нейротрансмиттерных систем, в том числе и тех, которые отвечают за нормальную регуляцию сна. Это утверждение согласуется с данными о том, что инсомния значительно чаще встречается у пациентов с зависимостью от ПАВ, втрое превышая распространенность в популяции [29]. В то же время, пациенты с бессонницей в два раза чаще злоупотребляют алкоголем, чем не имеющие проблем со сном, а зависимые от алкоголя более чувствительны к последствиям недосыпания. Нарушения сна могут персистировать на протяжении многих недель и месяцев после купирования синдрома отмены, а длительно сохраняющаяся инсомния может приводить к рецидиву, так как часто бывает не распознана и не скорректирована вовремя [54].

Исследования взаимодействия алкоголя и циркадных ритмов начались несколько десятилетий назад. Было показано, что оно является двусторонним [1, 18, 48]. Поведенческие и физиологические реакции на алкоголь, а также предпочтения в отношении алкоголя зависят от времени суток: так, например, показано, что крысы, находящиеся в полной темноте, пьют больше алкоголя, чем те, которые содержатся при постоянном освещении [11]. Также было показано увеличение потребления алкоголя у крыс-самцов при искусственно вызванном смещении времени бодрствования, имитирующем ночной или суточный тип работы у человека [55]. При этом у крыс, подвергшихся пинеалэктомии, не были выявлены подобные изменения предпочтения этанола при изменении освещения [11]. Известно, что мелатонин влияет на мишени посредством взаимодействия с рецепторами – MT1 и MT2. Было обнаружено, что в некоторых зонах мозга, таких, как префронтальная кора, полосатое тело, прилежащее ядро, миндалина и гиппокамп, рецептор MT1 играл критическую роль в ответе на введение ПАВ и формировании аддиктивного поведения [23].

Р.К. Parekh и соавт. было показано, что элементы дофаминергической системы вознаграждения находятся под циркадной регуляцией [42]. I.C. Webb и соавт. обнаружили, что циркадные гены могут оказывать воздействие на дофаминергическую активность среднего мозга, а также наличие ассоциации между уровнем мелатонина и потреблением алкоголя [56]. В.Р. Hasler и D.B. Clark описали концептуальную модель формирования расстройств употребления алкоголя у подростков, когда циркадное рассогласование может ухудшить ингибиторный контроль и другие когнитивные процессы, связанные с употреблением алкоголя, что может повлиять на их вовлечение в употребление алкоголя, изменяя функцию мозга, связанную с вознаграждением [22]. Одна из ролей мелатонина заключается в торможении высвобождения дофамина. Также мелатонин проявляет эффект, противоположный глутамату, который явля-

ется возбуждающим нейротрансмиттером. В норме глутаматные воздействия из гиппокампа и префронтальной коры изменяют активность аккумбентного ядра, которое вместе с другими отделами мозга (миндалина, таламус) влияет и на поведенческие отклонения. Одна из гипотез предполагает, что при шизофрении нарушается нормальное подавляющее действие глутаматных связей гиппокампа и префронтальной коры на аккумбентное ядро, что приводит к поведению, направленному на поиск активирующего вещества, его употребление, и это, в конечном итоге, ведет к алкогольной зависимости [12].

Пациенты, страдающие шизофренией, также склонны к расстройствам циркадных ритмов [36], однако данные современных научных изысканий подчас противоречивы. Большая часть исследователей сходятся в том, что уровень мелатонина ночью у пациентов с шизофренией достоверно ниже, чем в контрольной группе [36, 38]. Также были описаны нормальный суточный ритм секреции мелатонина [33], пониженный в утренние часы (7.00–8.00) [46] и без достоверной разницы между здоровыми и страдающими шизофренией [5]. Интерес представляет исследование группы португальских ученых. Р.Аfonso и соавт. [6] установили, что среди монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении, сиблинг с шизофренией имел более низкую продукцию мелатонина и более низкий порог начала секреции мелатонина в условиях тусклого освещения (Dim Light Melatonin Onset – DLMO < 3 пг/мл) по сравнению с здоровым близнецом, показавшим нормальные колебания концентрации мелатонина. Однако в другом исследовании, опубликованном год спустя [5], те же авторы сообщили об отсутствии различий между пациентами с шизофренией и здоровыми субъектами в DLMO, а также с уровнем мелатонина, измеренным ежечасно в слюне с 20:00 до 23:00 вечера. К. Wulff и соавт. [57] в своей работе сообщили о выделении двух подгрупп пациентов с параноидной шизофренией. У всех участников исследования, страдающих шизофренией, были отмечены значительные нарушения сна: часть из них продемонстрировала серьезные нарушения в цикле «сон-бодрствование», варьирующиеся от смещения фаз до изменения продолжительности цикла (отличного от 24-часового), и снижение уровня мелатонина, а другая часть – спектр нарушений от чрезмерного сна до крайне нерегулярных и фрагментированных фаз сна, но с неизменной концентрацией мелатонина, аналогичной здоровым пациентам. Дополнительной проблемой в изучении мелатонинергического воздействия на сон пациентов с шизофренией является психофармакотерапия, чье влияние на выработку мелатонина является не до конца изученным [16, 38]. Описано отсутствие разницы в концентрации мелатонина у пациентов с шизофренией, получающих лечение антипсихотическими препаратами, не получающих терапии, и

группы контроля, состоящей из здоровых пациентов [46]. В соответствии с несколькими независимыми исследованиями, пациенты, не получающие лечения, не продемонстрировали изменений в уровне мелатонина после начала антипсихотической терапии [36, 47]. К. Mann и соавт. в своем исследовании также не обнаружили влияния терапии оланзапином на уровень мелатонина у пациентов с шизофренией, ранее не получавших антипсихотик [33]. По другим данным, кветиапин не влияет на содержание мелатонина у здоровых исследуемых [17]. В то же время одно из самых ранних исследований в этой области, проведенное J.A. Smith и соавт., демонстрирует повышенную концентрацию мелатонина в ответ на лечение хлорпромазином [51].

Обсуждение

Связь шизофрении и зависимости от алкоголя сложна и многогранна, а многие точки соприкосновения этих двух заболеваний лежат в области нарушений регуляции сна. За последние десятилетия накоплен большой объем знаний о циркадных ритмах и их роли в патогенезе психических заболеваний, но вопрос по-прежнему остается недостаточно изученным. По данным современных исследований при шизофрении выявляются значительная латентность сна, низкая его эффективность и сокращение продолжительности сна, изменяется архитектура сна – медленный сон, дельта-активность и скорость наступления REM-фазы уменьшаются, отмечено снижение амплитуды сонных веретен. Расстройства сна при шизофрении являются установленным фактом и часто приводят к декомпенсации заболевания, ухудшению социального функционирования и снижению качества жизни, а также в большом проценте случаев являются важным фактором развития коморбидной аддикции, которая, в свою очередь, утяжеляет течение болезни, затрудняет

подбор терапии, снижает шансы на качественную реабилитацию. Тем не менее, многие пациенты, страдающие шизофренией, стремятся компенсировать диссомнические нарушения алкоголем, что в долгосрочной перспективе негативно сказывается на прогнозе заболевания. Потребность в особом подходе дополнительно подчеркивается тем, что пациенты с сочетанным диагнозом отличаются от таковых с изолированными психическими и аддиктивными расстройствами не только клиническими симптомами, но и нейробиологическими особенностями. В соответствии с последними научными изысканиями, мелатонин, являясь «внутренними часами» организма, оказывает модуляторное воздействие и на другие нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез формирования зависимости и эндогенных заболеваний. Большая часть исследователей сходятся в том, что уровень мелатонина ночью у пациентов с шизофренией достоверно ниже, чем у здоровых людей. Что касается синдрома зависимости от алкоголя, то алкоголизация с одной стороны способна изменять циркадный профиль потребителя, с другой, циркадное рассогласование и, соответственно, изменение уровня секреции мелатонина меняет характер употребления алкоголя в сторону увеличения. Также было обнаружено, что элементы дофаминергической системы находятся под циркадной регуляцией. Эти данные, в целом, соответствуют современным представлениям о патогенетической общности шизофренического процесса и зависимости от алкоголя. Сочетание шизофрении и алкоголизма создает значительные трудности в лечении, и, в связи с этим, предполагает особые мишени терапии в лечении пациентов с двойным диагнозом. Таким образом, дальнейшие исследования в области нарушений сна при коморбидной патологии являются перспективными и обладают высокой практической значимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин А.Р. и соавт. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя // Наркология. 2020. Т. 19. № 3. С. 66–75.
2. Булейко А.А. и соавт. Шизофрения и алкогольная зависимость: проблема взаимовлияния // Наркология. 2019. Т. 18. № 2. С. 75–86.
3. Ерышев О.Ф. и соавт. Сочетание аддиктивных расстройств и шизофрении в аспекте патогенеза и лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 5. С. 67–73.
4. Сиволап Ю.П., Янушкевич М.В., Савченков В.А. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами // Неврологический вестник. 2017. Т. 49. № 2С. С. 57–60.
5. Afonso P., Figueira M.L., Paiva T. Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls // Int. J. Psychiatr. Clin. Practice. 2011. Т. 15. № 4. С. 311–315.
6. Afonso P. et al. Discrepant nocturnal melatonin levels in monozygotic twins discordant for schizophrenia and its impact on sleep // Schizophrenia research. – 2010. – Т. 1. – №. 120. – С. 227–228.
7. Assimakopoulos K. et al. Genetic variations associated with sleep disorders in patients with schizophrenia: A systematic review // Medicines. 2018. Vol. 5. N 2. P. 27.
8. Brunette M.F. et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis // Schizophr. Res. 2018. Vol. 194. P. 4–12.
9. Brunette M.F. et al. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse // J. Nervous Mental Dis. 1997. Vol. 185. N 1. P. 13–20.
10. Bühler B. et al. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes // Schizophr. Res. 2002. Vol. 54. N 3. P. 243–251.
11. Burke L.P., Kramer S.Z. Effects of photoperiod, melatonin and pinealectomy on ethanol consumption in rats // Pharmacol. Biochem. Behavior. 1974. Vol. 2. N 4. P. 459–463.
12. Carol G. et al. Alcohol & Drug Abuse: A Preliminary Investigation of Cocaine Craving Among Persons With and Without Schizophrenia // Psychiatric Serv. 2001. Vol. 52. N 8. P. 1029–1031.
13. Chambers R.A., Krystal J.H., Self D.W. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 50. N 2. P. 71–83.
14. Chemerinski E. et al. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia // Comprehensive Psychiatry. 2002. Vol. 43. N5. P. 393–396.
15. Chouinard S. et al. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis // Schizophr. Bull. 2004. Т. 30. N 4. P. 957–967.
16. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia // CNS drugs. 2008. Vol. 22. N 11. P. 939–962.

17. Cohrs S. et al. Quetiapine reduces nocturnal urinary cortisol excretion in healthy subjects // *Psychopharmacol.* 2004. Vol. 174. N 3. P. 414–420.
18. Coiro V., Vescovi P.P. Alcoholism abolishes the effects of melatonin on growth hormone secretion in humans // *Neuropeptides.* 1998. Vol. 32. N 3. P. 211–214.
19. Davies G. et al. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis // *Sleep Med. Rev.* 2017. Vol. 31. P. 25–38.
20. Fowles D.C. Schizophrenia: Diathesis-stress revisited // *Ann. Rev. Psychol.* 1992. Vol. 43. N 1. P. 303–336.
21. Galván-Arrieta T. et al. The role of melatonin in the neurodevelopmental etiology of schizophrenia: A study in human olfactory neuronal precursors // *J. Pineal Res.* 2017. Vol. 63. N 3. P. e12421.
22. Hasler B.P., Clark D.B. Circadian misalignment, reward related brain function, and adolescent alcohol involvement // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 2013. Vol. 37. N 4. P. 558–565.
23. He S., Hasler B.P., Chakravorty S. Alcohol and Sleep-Related Problems // *Curr. Opinion Psychol.* 2019.
24. Holbert R.C. et al. Sleep and schizophrenia // *Psychiatric Annals.* 2016. Vol. 46. N 3. P. 192–196.
25. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges // *Nature Science Sleep.* 2017. Vol. 9. P. 227.
26. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamo-cortical dysfunctions in first-episode psychosis // *J. Psychiatric Res.* 2019. Vol. 113. P. 39–44.
27. Kaskie R.E., Ferrarelli F. Sleep disturbances in schizophrenia: what we know, what still needs to be done // *Curr. Opinion Psychol.* 2019.
28. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications // *Harvard Review Psychiatry.* 1997. Vol. 4. N 5. P. 231–244.
29. Khurshid K.A. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: An update // *Innovations Clin. Neurosci.* 2018. Vol. 15. N 3–4. P. 28.
30. Kudumija Slijepčević M. et al. Alcohol abuse as the strongest risk factor for violent offending in patients with paranoid schizophrenia // *Croatian Med. J.* 2014. Vol. 55. N 2. P. 156–162.
31. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2012. T. 38. N 6. P. 524–529.
32. Lunsford-Avery J.R. et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up // *Schizophr. Res.* 2017. Vol. 189. P. 37–42.
33. Mann K. et al. Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine // *Psychoneuroendocrinology.* 2006. Vol. 31. N 2. C. 256–264.
34. Martin J.L., Jeste D.V., Ancoli-Israel S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects // *J. Psychiatric Res.* 2005. Vol. 39. N 3. P. 251–259.
35. McKernan L.C. et al. Further evidence of self-medication: Personality factors influencing drug choice in substance use disorders // *Psychodynamic Psychiatry.* 2015. Vol. 43. N 2. P. 243–275.
36. Monteleone P. et al. Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics // *Neuropsychobiology.* – 1997. – T. 36. – №. 4. – C. 159–163.
37. Monti J.M. et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 43. P. 209–216.
38. Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia // *Int. J. Molecular Sci.* 2013. Vol. 14. N 5. P. 9037–9050.
39. Mueser K.T., Drake R.E., Wallach M.A. Dual diagnosis: a review of etiological theories // *Add. Behav.* 1998. Vol. 23. N 6. P. 717–734.
40. Mulligan L.D. et al. High resolution examination of the role of sleep disturbance in predicting functioning and psychotic symptoms in schizophrenia: A novel experience sampling study // *J. Abnorm. Psychol.* 2016. Vol. 125. N 6. P. 788.
41. Palmese L.B. et al. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 133. N 1–3. C. 238–243.
42. Parekh P.K., Ozburn A.R., McClung C.A. Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction // *Alcohol.* 2015. Vol. 49. N 4. P. 341–349.
43. Pompili M. et al. Completed suicide in schizophrenia: evidence from a case-control study // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 167. N 3. P. 251–257.
44. Potvin S. et al. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder // *J. Neurol., Neurosurgery, Psychiatry.* 2006. Vol. 77. N 6. P. 796–798.
45. Poulin J. et al. Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy controls // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 179. N 3. P. 274–278.
46. Rao M.L. et al. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naïve, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects // *Psychiatry Res.* 1990. Vol. 34. N 3. P. 243–257.
47. Robinson S. et al. Serum melatonin levels in schizophrenic and schizoaffective hospitalized patients // *Acta Psychiatrica Scand.* 1991. Vol. 84. N 3. C. 221–224.
48. Rosenwasser A.M. Chronobiology of ethanol: animal models // *Alcohol.* 2015. Vol. 49. N 4. P. 311–319.
49. Roth R.M., Brunette M.F., Green A.I. Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? // *Current Psychiatry Rep.* 2005. Vol. 7. N 4. P. 283–291.
50. Sateia M.J. International classification of sleep disorders // *Chest.* – 2014. – T. 146. – №. 5. – C. 1387–1394.
51. Smith J.A., Mee T.J.X., Barnes J.L.C. Elevated melatonin serum concentrations in psychiatric patients treated with chlorpromazine // *J. Pharmacy Pharmacol.* 1977. Vol. 29. N S1. P. 30P–30P.
52. Soehner A.M., Kaplan K.A., Harvey A.G. Insomnia comorbid to severe psychiatric illness // *Sleep Med. Clin.* 2013. Vol. 8. N 3. P. 361–371.
53. Tang V.K. et al. Substance use associated with short sleep duration in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Med. Gen. Part B: Neuropsychiatric Gen.* 2016. Vol. 171. N 4. P. 525–533.
54. Thakkar M.M., Sharma R., Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis // *Alcohol.* 2015. Vol. 49. N 4. P. 299–310.
55. Vengeliene V., Noori H.R., Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption // *Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 40. N 13. P. 2897.
56. Webb I.C. et al. Diurnal variations in natural and drug reward, mesolimbic tyrosine hydroxylase, and clock gene expression in the male rat // *J. Biol. Rhythms.* 2009. Vol. 24. N 6. P. 465–476.
57. Wulff K. et al. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2012. Vol. 200. N 4. P. 308–316.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СНА И МОДУЛЯТОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

К.А. Гасенко, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, Р.Ф. Насырова, И.С. Ефремов

В обзоре проведен анализ литературы, посвященной проблеме нарушения сна при шизофрении, сочетанной с алкогольной зависимостью. Представлены данные о распространенности и роли нарушений сна в патогенезе шизофрении, описаны клинические особенности. Освещены основные концепции коморбидности шизофрении и алкоголизма, более подробно рассмотрены гипотезы самолечения и нару-

шений в системе положительного подкрепления. Также рассмотрена нейробиология расстройств сна при сочетанной патологии; представлены данные, отражающие взаимовлияние мелатонина и основных нейротрансмиттерных систем.

Ключевые слова: шизофрения, алкоголь, мелатонин, циркадные ритмы, нарушение сна, алкоголизм, коморбидная патология.

THE ROLE OF SLEEP DISORDERS AND MODULATORY EFFECT OF MELATONIN IN FORMATION OF ALCOHOL DEPENDENCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

K.A. Gasenko, A.R. Asadullin, E.A. Akhmetova, R.F. Nasyrova, I.S. Efremov

The literature review addresses the problem of sleep disturbances in patients with schizophrenia and comorbid alcohol addiction. Data on the prevalence and role of sleep disorders in the pathogenesis of schizophrenia is presented, and clinical features are described. The basic concepts of comorbidity of schizophrenia and alcohol use disorders are covered with the main focus on the self-medication hypothesis and the hypothesis

of reward system alterations. The neurobiological mechanisms of sleep disorders observed in patients with schizophrenia and comorbid alcohol addiction is described emphasizing the interference of melatonin and major neurotransmitter systems.

Key words: schizophrenia, alcohol, melatonin, circadian rhythms, sleep disturbances, alcohol use disorders, comorbid pathology.

Гасенко Ксения Александровна – врач-психиатр БУЗОО КПБ им. Н.Н.Солодниковой, Омск; e-mail: ksenia.gasenko@yandex.ru

Асадуллин Азат Раилевич – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, главный врач Республиканского наркологического диспансера №2; e-mail: droar@yandex.ru

Ахметова Эльвина Аслямовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ; e-mail: aea1202@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: reginaf@bekhterev.ru

Ефремов Илья Сергеевич – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-психиатр ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница; e-mail: efremovilya102@gmail.com

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ ФАКТОРЫ В СТРАНАХ АФРИКИ

Д.А. Полянский, А.Б. Шмуклер, С.В. Шпорт

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

В течение последнего десятилетия во всем мире заметно улучшилось понимание ценности общественного здоровья. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддерживает правительства различных стран в их стремлении укреплять психическое здоровье граждан, налаживает взаимодействие с государственными органами власти и общественными организациями с целью координации этой деятельности и совместных действий [3].

Всемирная организация здравоохранения сообщает, что ежегодно до 13 миллионов человек в мире умирают от инфекционных заболеваний [<https://emergency-live.com/ru/health-and-safety/africa-health-exhibition-2019/>]. В Африке такие заболевания, как ВИЧ/СПИД, туберкулез, малярия и гепатит, являются причиной большинства этих смертей. В течение многих лет борьба с этими заболеваниями в основном велась с помощью специфических для каждой из нозологий программ, но такой способ решения проблемы инфекционных заболеваний отражал узкий подход к общественному здравоохранению и мало что делал для глобального укрепления системы здравоохранения в целом.

Вспышка лихорадки Эбола в Западной Африке, довольно быстро переросшая в региональную эпидемию, была вызвана очевидной слабостью и ограниченными ресурсами местных систем здравоохранения и высветила необходимость в надежном надзоре за здоровьем и улучшении медицинского обслуживания, как в интересах защиты населения стран региона, так и для безопасности в области здравоохранения в целом.

На основе уроков, извлеченных в ходе африканской борьбы с лихорадкой Эбола и ВИЧ, международные эксперты по общественному здравоохранению утвердились во мнении, что ликвидация инфекционных заболеваний требует заметно больше, чем просто лечение пациентов в медицинских организациях.

Данный факт стал очевидным на примере Южно-Африканской Республики и ее реакции на эпидемию ВИЧ/СПИДа, когда после эпохи абсолютного отрицания этой губительной инфекции остро

встала проблема развертывания антиретровирусного лечения для десятков тысяч нуждающихся пациентов. Быстро стало ясно, что стационарная (специализированная медицинская помощь) модель распределения антиретровирусного лечения не сможет охватить большинство пациентов.

В ЮАР было проведено системное объединение информационных и образовательных кампаний с целью изменения поведения людей, предотвращения распространения заболевания, децентрализации программы и перенос задачи по уходу за инфицированными и больными с врачей на средний медицинский персонал во всех общедоступных государственных медицинских организациях. Эти изменения, наряду с притоком международной донорской помощи, укрепили инфраструктуру здравоохранения снизу вверх, и сегодня в Южной Африке действует одна из крупнейших программ антиретровирусной терапии в мире.

Многие страны мира в настоящее время выделяют менее 2% или даже 1% бюджета здравоохранения на лечение и профилактику нейропсихиатрических расстройств, причем большинство финансовых средств обычно направлено на текущие расходы, связанные с психиатрическими больницами.

Ситуация особенно нерадостная в африканских странах с низким уровнем дохода, где в среднем один психиатр приходится на 1,7 миллиона людей, а одна психиатрическая койка на 42 000 жителей. Во многих странах Африки (например, Кении и Танзании) больные с тяжелыми психическими расстройствами в 76–85% случаев не получают никакого лечения вовсе.

Еще в 2010 году в системном обзоре общественной службы психического здоровья Африки, опубликованном в журнале «Всемирная психиатрия», в нескольких статьях авторов отмечалось, что в странах Африканского региона с низким уровнем дохода общественная служба психического здоровья, в основном, ограничивается психиатрической помощью, предоставляемой работниками первичной медицинской сети [9]. D.McDaid [10] отмечал, что

негосударственные (коммерческие) медицинские организации могут оказывать поддержку первичной сети, опираясь на социальный и материальный капитал определенных слоев общества в случае их заинтересованности либо нет. Другие авторы [6] писали, что настоящим лицом общественной службы психического здоровья в африканских странах, являются только медицинские организации с частной формой собственности.

Кения по сей день является ярким примером ситуации, когда три четверти врачей-психиатров и две трети психиатрических медсестер работают в частном (коммерческом) секторе. Любопытно структурированное интервью со специалистами сферы психического здоровья, работавшими в частном порядке (8 психиатров, 3 психиатрические медсестры), проведенное в 2012 году [8]. Средний возраст респондентов составил 46 лет, стаж работы в частном секторе – 9,2 года. Средняя нагрузка респондентов составляла 128 психиатрических пациентов, среднее число посетителей в смену – 5. В 55% случаев диагностировались «обычные» психические расстройства, в 25% случаев расстройства были тяжелыми, 15% приходилось на расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, 5% составляли эпилепсия, детские психические расстройства и умственная отсталость.

Средняя плата, взимаемая психиатрической медсестрой, составляла 13 долларов (500 кенийских шиллингов), что соответствовало 2,5 дням труда неквалифицированного сельскохозяйственного рабочего [11] – сумма для пациента существенная, но приемлемая. Средняя плата, взимаемая психиатром, составляла 55,3 доллара (2100 кенийских шиллингов), что соответствовало месячному заработку того же сельскохозяйственного рабочего и делала психиатрическую помощь недоступной для большинства.

Около двух третей специалистов меняли сумму оплаты в зависимости от длительности визита и платежеспособности пациента, частично оцениваемой по его профессии. Врачи-психиатры отмечали более высокое качество психиатрической помощи, которую они оказывали в частной практике, за счет более широкого выбора психотропных лекарств, особенно атипичных антипсихотических препаратов.

Вывод авторов показателен: в условиях, когда зарплата в государственных бюджетных учреждениях здравоохранения является низкой, частный (коммерческий) сектор может рассматриваться как часть системы общественного здравоохранения с перекрестным субсидированием, то есть завышенные цены для более обеспеченных клиентов дают возможность снизить цены для менее обеспеченных граждан.

Стоит отметить, что в условиях, когда социум связывает со словом «психическое расстройство» психотическое поведение, частная психиатрическая

клиника в Кении по настоящее время оказывает специализированную помощь в меньшей степени отягощенную подобной стигмой. Кроме того, только в условиях частной практики кенийские пациенты могут получать помощь конфиденциально [12].

Весьма важный фактор малой обращаемости к профессиональной психиатрической помощи – народные верования. **Африканский шаманизм** до сих пор окутан самой большой тайной и имеет много недосказанности [<https://www.sibirskiyshamanizm.com/afrikanskij-shamanizm>]. По местным поверьям считается, что африканский шаман может «узнать» местонахождение любого человека и независимо от того, насколько далеко индивид находится «добраться до него коротким путём». В Африке шаманизм проник во все сферы жизни людей – до сих пор во многих местах континента его используют в охоте, скотоводстве и земледелии, военном и судебном делах, в различных обрядовых процедурах. Такое массовое распространение шаманского верования базируется на вере в магию и ясновидение. Африканцы принимают способность некоторых людей вводить себя и других в состояние транса как особое магическое знание. В их культуре нет места случайностям: в болезнях, несчастьях, природных катаклизмах и даже в случайном обрушении старого амбара они видят знаки, считая, что эти события были запрограммированы заранее. К кому в этом случае обратиться за помощью? Конечно, к самой уважаемой и непререкаемой личности своего народа – шаману-прорицателю, который называет ему имена его врагов и указывает место, где он может переждать чёрную полосу в своей жизни. Прорицатели в африканской культуре – «посредники» между богами и людьми. Пойдёт ли дождь? Полюбит ли меня эта девушка? Я соберу хороший урожай? Что значит сон, приснившийся ночью? Почему я заболел? – с такими вопросами обращаются люди к шаману, чтобы услышать от него «волю богов» и получить понятное, доступное объяснение, которое принимается на веру и не обсуждается.

ВИЧ-инфекция представляет физическую угрозу для существования человека, а также формирует экономические, организационные, психолого-психиатрические проблемы не только для инфицированных больных, но и для общества в целом [7, 13]. В настоящее время у ВИЧ-инфицированных больных описан широкий спектр психических расстройств. Согласно литературным данным среди развивающихся психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных в первую очередь выделяются расстройства, связанные с реакцией личности на факт заболевания СПИДом, вторая группа – это психические расстройства, возникающие вследствие органического поражения головного мозга [4, 7, 13].

В Африке проживает 70% всех ВИЧ-позитивных людей в мире [ВОЗ, 09.12.2019, <https://spid.center/ru/posts/4002>]. Учитывая постоянный рост уровня

резистентности к терапии, ВОЗ призывает медицинские службы континента внедрять эффективные программы мониторинга устойчивых штаммов вируса иммунодефицита. Всемирная организация здравоохранения представила новый план, призванный остановить распространение резистентности к антиретровирусной терапии (АРВТ) в Африке. В Камеруне, Намибии, Уганде уровень первичной резистентности к препаратам первой линии класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы достигает, по данным ВОЗ, 10% и даже выше. Кроме того, ВОЗ рекомендует поддерживать качество предоставляемых медицинских услуг для людей с ВИЧ на высоком уровне. Основным фактором риска развития резистентности – перебои с поставками АРВ-терапии. Специалистами ВОЗ рекомендуется тщательное отслеживание состояния ВИЧ-инфицированных подростков, так как они являются главной группой риска развития устойчивости к АРВТ за счет слабой приверженности.

Как показывают исследования, проведенные с 2004 по 2019 год в 49 странах, уровень резистентности растет во всех регионах мира, несмотря на то, что широкий доступ к эффективной АРВТ существенно сократил количество СПИД-ассоциированных смертей. И в случае, если страны не предпримут действий к разработке национальных планов по борьбе с резистентностью, существует риск того, что все АРВ-препараты, существующие на рынке, могут оказаться частично или полностью неэффективными. Для стран Африки южнее Сахары резистентность в течение пятилетнего периода может стать причиной 135 000 ассоциированных с ВИЧ смертей. Как пока-

зывает статистика, больше всего людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, находится в Африке и других регионах с неразвитой экономикой. Карта стран по уровню распространения СПИДа свидетельствует, что уровень заболевания среди людей напрямую зависит от уровня жизни в стране и развития медицины в частности.

В табл. 1 представлено 12 стран Африки с наивысшим уровнем распространения ВИЧ/СПИД среди населения в возрасте 15–49 лет (данные из отчета *Всемирного экономического форума – The Global Competitiveness Index*, пункт «HIV prevalence»). В 2017 году насчитывалось около 36,9 млн. ВИЧ-инфицированных. Последний раз ТОП мировых стран по количеству больных СПИДом обновлялся в 2018 году.

Одной из важнейших психиатрических проблем, возникающих при чрезвычайных ситуациях,

Таблица 1

ТОП-12 африканских стран по заражению ВИЧ, 2018 год
[<https://nonews.co/directory/lists/countries/hiv-prevalence>]

ТОП-12	Страна	% ВИЧ-инфицированных
1	Свазиленд	27,20
2	Лесото	25,00
3	Ботсвана	21,90
4	ЮАР	18,90
5	Намибия	13,80
6	Зимбабве	13,50
7	Замбия	12,40
8	Уганда	6,50
9	Кения	5,40
10	Танзания	4,70
11	ЦАР	4,00
12	Камерун	3,80

Таблица 2

Африканские вооруженные конфликты, жертвы

Война, конфликт	Основная страна действий	Участники войны	Число погибших 2017 год	Число погибших 2018 год	Убито 2019 год	Всего погибло
Движение в Исламском Магрибе, 2002	Алжир, Западная Сахара, Ливия, Мали, Чад, Марокко, Нигер, Тунис	Исламисты против правительств стран Магриба			260	16 873
Движение Боко Харам, 2009	Нигерия, Камерун, Нигер, Чад	Террор нигерийских исламистов	3 432	2 213	236	более 51 567 человек
Гражданская война в Южном Судане, 2011	Южный Судан	Межобщинные и межплеменные конфликты на фоне борьбы за власть в стране	3 528	1 166	93	400 тысяч человек
Гражданская война в Центральноафриканской республике, 2012	Центральноафриканская республика	Борьба христианских и мусульманских народов за власть в стране	1 757	838–842	9	более 8 тысяч человек
Гражданская война в Ливии, 2011	Ливия, Египет	Борьба за власть в стране, деятельность исламистов	1 564	727	2	29 859–42 253
Столкновения Сомали и Сомали, 2016	Эфиопия	Межэтнический конфликт на юго-востоке страны		865		более 1065 человек
Движение Армии Сопротивления Господа, 1987	Демократическая республика Конго, Центральноафриканская республика	Движение христианской секты из Уганды в сопредельных странах		14		более 100 тысяч человек

особенно таких глобальных, как военные действия, является посттравматическое стрессовое расстройство (далее – ПТСР).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра **посттравматическое стрессовое расстройство** (шифр по МКБ-10 F43.1) возникает как отсроченный или затянувшийся ответ на стрессовое событие (краткое или продолжительное) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которое может вызвать глубокий стресс почти у каждого. Типичные признаки ПТСР включают эпизоды повторяющихся переживаний травмирующего события в навязчивых воспоминаниях, мыслях или кошмарах, появляющихся на устойчивом фоне чувства оцепенения, эмоциональной заторможенности, отчужденности от других людей, безответности на окружающее и избегания действий и ситуаций, напоминающих о травме. С вышеупомянутыми симптомами часто связаны тревожность и депрессия, и не редкостью являются суицидальные мысли. Появлению симптомов ПТСР предшествует латентный период после травмы, колеблющийся от нескольких недель до нескольких месяцев. Течение расстройства различно, но в большинстве случаев можно ожидать выздоровления. Состояние может принять хроническое течение на многие годы с возможным переходом в устойчивое изменение личности (F62.0).

В 2019 году в Африке продолжались межгосударственные, межконфессиональные, межплеменные войны и конфликты последнего пятилетия [<https://warconflict.ru/rus/nowwars/?action=shwprd&id=2130>] (табл. 2).

В Нигерии, Камеруне, Судане, Эфиопии, Египте, Демократической Республике Конго конфликты продолжают. Движение в Исламском Магрибе носит международный, трансграничный характер, именно войны исламистов уносят больше всего жизней. В Африке много конфликтов между племенами и народами. Только в 2018 году войны и конфликты унесли не менее 136 554 человеческих жизней.

Проблема наркопотребления в африканских странах

Центральная, Восточная и Южная Африка являются мировым регионом по производству и сбыту наркотических веществ, среди стран: Кения, Сомали, Руанда, ЮАР. Производство героина налажено в Бурунди и Руанде. Пограничный и таможенный контроль на государственных границах этих стран плохо отработан, что позволяет беспрепятственно провозить наркотики [https://studwood.ru/704885/ekonomika/narkobiznes_afrikanskih_stranah].

В столице Кении Найроби среди многочисленных сортов наркотических препаратов наиболее распространены мираа – вещество, получаемое из растений, произрастающих в Сомали, бханг – разновидность гашиша и героин. Ежегодно полиция Найроби ликви-

дирует десятки килограммов наркотиков и это только вершина огромного айсберга. Невозможно точно определить, сколько дурмана ввозится в страну, сколько производится в Кении, и сколько уходит в другие страны транзитом.

Распространение наркотиков в Кении в последнее десятилетие приобрело грандиозные масштабы. Ряды кенийских наркоманов все более омолаживаются: 60% потребителей героина – молодежь в возрасте до 18 лет. Регулярно пользуются наркотиками до 35% старшеклассников и студентов. Проблема обостряется с каждым годом, всего несколько лет назад наркотики употребляли не более 10% молодежи. Наркоманы, которые не имеют возможности регулярно покупать сравнительно дорогие гашиш, героин или ЛСД, обращают внимание на зелье местного происхождения (мираа, бханг), которые попадают в Кению отчасти через границу с Сомали, где мираа сейчас, пожалуй, единственный экспортный товар.

Африканский континент оказался на перекрестке между производителями и потребителями наркотических веществ, что привело не только к расширению наркобизнеса в африканских странах, но и к увеличению наркопотребителей среди всех возрастных категорий населения.

В последние пять лет относительно благополучную Замбию захлестнула волна наркомании. Согласно исследованиям Замбийского университета, легкие наркотические вещества принимает каждый четвертый школьник [https://studwood.ru/704885/ekonomika/narkobiznes_afrikanskih_stranah].

Большая часть молодых наркопотребителей в Замбии – выходцы из малообеспеченных семей, с детских лет познавшие тяжелые материальные трудности и лишения. Социальная база для распространения наркомании в Замбии довольно обширна – это свыше трех миллионов безработных молодых людей и отсутствие осязаемых перспектив в обозримом будущем. Найти же наркотические вещества не представляет затруднений – весьма большими партиями они поступают контрабандой из Индии. В замбийской столице Лусаке, только по официальным данным, насчитывается почти семь тысяч наркоманов. По мнению же независимых наблюдателей, число тех, кто регулярно употребляет наркотические средства, достигает 50 тысяч (более 6% от общего числа жителей столицы Замбии Лусаке). Тем временем участились смертельные случаи в результате употребления чрезмерно больших доз наркотиков. Еще одной новой приметой стало проникновение на замбийский рынок более сильных видов дурмана: крэка и гормонакса, ведь до сих пор здесь в основном употребляли индийскую коноплю и кокаин.

Поддельные, некачественные или незаконно изготовленные таблетки трамадола чаще всего встречаются в изымаемых партиях синтетических опиоидов: в 2017 году во всем мире было изъято

рекордные 125 тонн, причем основная часть была изъята в Африке, в частности в Египте и Нигерии [2]. Демократическая Республика Конго, Мали, Того и Центральнаяафриканская Республика в 2017 году сообщали, что партии синтетических опиоидов, изымаемые на границах, состоят исключительно из трамадола, а согласно информации, предоставленной Камеруном и Нигерией, на трамадол приходится 75 процентов изъятий наркотиков. Оперативные данные, поступившие через систему ИОНИКС, свидетельствуют о крупных изъятиях синтетических опиоидов, в частности сильнодействующих таблеток, содержащих трамадол. В Гане проблема злоупотребления трамадолом приобрела общенациональный характер в 2016 году, когда были изъяты значительные количества сильнодействующих таблеток с немедицинской концентрацией трамадола (120 мг и более); в 2017 году – более 527 тыс. таблеток. Сообщения о злоупотреблении трамадолом и его изъятиях поступают также из Бенина, Гвинеи, Кот-д’Ивуара, Ливии, Сенегала, Судана и Чада. Ранее было установлено, что незаконная торговля трамадолом связана с финансированием действующих в некоторых районах Африки экстремистских групп, применяющих насилие [2].

Главной цитаделью наркобизнеса на континенте давно считается ЮАР. И причин очень много, дагга – так называют гашиш на юге Африки – самый доходный из всех легальных и нелегальных продуктов производства. И поэтому существование огромных плантаций индийской конопли, из которой и производится зелье, вызывает тревогу правительства страны. В последние пять лет среднегодовое изъятие гашиша полицией превышает 350 миллионов долларов – это при том, что около четырех тысяч тонн конопли сжигается на полях. Примечательно, что большая часть трофеев приходится на наиболее бедные районы страны, возделыванием культур, содержащих различные наркотические вещества, занимаются во многих районах ЮАР. Исследованиями установлено, что конопля, из которой получают гашиш, по размерам посевных площадей стала второй или даже первой товарной сельскохозяйственной культурой на территории ЮАР. Основные доходы фермеров складываются именно от ее продаж. Следует отметить, что эта «травка» в условиях Африки является одной из немногих культур, способных выжить даже в период засухи.

По мнению многих ученых, климат Южной Африки идеально подходит для высокопродуктивного товарного производства конопли. Этим в полной мере пользуются местные преступные синдикаты, закупающие наркотическое сырье и продающие уже готовую «продукцию» как в ЮАР, так и в страны Европы и Америки. Стоимость готовой «продукции» безмерно окупает ничтожные затраты. Следствием низкой себестоимости производства наркотиков стало то, что в последние годы Южная Африка

превратилась в крупный рынок кокаина, героина, ЛСД, крэка и других наркотических средств и обрела еще и сомнительную славу источника лучших сортов гашиша в мире.

Нескончаемая «война» правительств африканских стран с наркомафией заключается в уничтожении посевов «травки» и разгромах подпольных лабораторий. С одной стороны, уничтожая урожаи конопли и мираа, власти подрывают в незначительной степени позиции мирового наркобизнеса. С другой – для огромного количества мелких крестьянских хозяйств производство «травки» является единственным средством к существованию.

ВОЗ [<https://openbase.online/smertnost-ot-dtp-v-mire>] обращает внимание, что, несмотря на успешные мероприятия стран по **снижению дорожного травматизма** в мире, смертность в результате дорожно-транспортных происшествий продолжает расти и составляет 1,4 миллиона случаев смерти в год. Это более 3800 человек в сутки, или, в среднем, почти 19 человек на каждые 100 тыс. населения. В результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) от 30 до 50 млн. человек ежегодно получают травмы разной степени тяжести, приводящие к длительной потере трудоспособности. Больше половины смертельных случаев происходят среди наиболее уязвимых участников движения – пешеходов, велосипедистов и мотоциклистов. Любое ДТП с летальным исходом – это всегда преждевременная смерть с чередой последующих событий и финансовых потерь, которую должны восполнять родственники, работодатели, страховые компании, государство недополучает налоги, семья, в отдельных случаях, лишается кормильца.

Среди опасных факторов, которые могут являться причиной ДТП, ВОЗ выделяет алкогольное опьянение, превышение допустимой скорости движения, обгон в неполюженном месте, разговор с водителем, курение за рулем, усталость водителя. Все вместе взятые ДТП за отдельный год обходятся государственному бюджету в 3% от ВВП. Причины ДТП: плохая дорожная инфраструктура и не всегда уверенное управление автомобилем; крупногабаритный (внедорожный) автотранспорт; несоблюдение / игнорирование правил дорожного движения; небезопасное поведение участников дорожного движения в неблагоприятных условиях (рельеф местности, погодные условия).

Более 90% всех смертей на дорогах происходят в странах с низким уровнем дохода, чаще всего это страны африканского континента – в 2019 году по смерти в ДТП (количество погибших на 100 тыс. человек) лидировали: Либерия 38,2; Центральнаяафриканская Республика 34,8; Демократическая Республика Конго 34,2; Камерун 32,8; Чад 31,6; Буркина-Фасо 31,0.

На состояние дорожной безопасности влияние оказывает человеческий фактор, который является

Статистика по ДТП в некоторых африканских странах (рейтинг)

Рейтинг	Страна	Смертность на 100 000 человек 2016 год *	Смертность на 100 000 человек 2019 год **	Количество погибших на дорогах в 2019 г. **
0	Мир	18,1	18,9	1 466 671
4	Нигерия	21,4	22,3	46 274
6	Эфиопия	26,7	28,2	32 575
8	ДР Конго	33,7	34,2	30 877
18	Кения	27,8	26,6	14 342
19	Уганда	29,0	30,7	14 246
20	Судан	25,7	27,2	11 961
25	Камерун	30,1	32,8	8 759
35	Марокко	19,6	1,5	6 830
38	Нигер	26,2	26,0	6 356
57	Сенегал	23,4	20,1	3 391
65	Тунис	22,8	21,3	2 523
75	Либерия	35,9	38,2	1 943
77	Центрально-африканская Республика	33,6	34,8	1 678
80	Конго	27,4	28,4	1 577

Примечания: * – цифры для 2016 года – данные Мирового банка; ** – цифры для 2019 года окончательно еще не посчитаны, поэтому указаны в виде прогноза с учетом интерполяции.

ключевым для большинства дорожно-транспортных происшествий. Человек является самым уязвимым звеном в системе «автомобиль-водитель-пешеход-водитель». Психическое и соматическое здоровье водителей автомобильных транспортных средств имеют прямое отношение к безопасности дорожного движения. Сохранение и укрепление здоровья водителей способствует снижению дорожно-

транспортных происшествий и дорожного травматизма [1, 5].

Таким образом, очевидными проблемными факторами здравоохранения африканского региона являются психические расстройства при ВИЧ/СПИД, у пострадавших при чрезвычайных ситуациях (военных конфликтах), агрессивное поведение водителей на дорогах, наркотическая зависимость.

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ ФАКТОРЫ В СТРАНАХ АФРИКИ

Д.А. Полянский, А.Б. Шмуклер, С.В. Шпорт

В течение последнего десятилетия во всем мире заметно улучшилось понимание ценности общественного здоровья. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддерживает правительства различных стран в их стремлении укреплять психическое здоровье граждан, налаживает взаимодействие с государственными органами власти и общественными организациями с целью координации этой деятельности и совместных действий. Совершенно нерадостная ситуация в африканских странах с низким уровнем дохода, где в среднем один психиатр приходится на 1,7 миллиона людей, а одна психиатрическая койка на 42 000 жителей. Во многих странах Африки

больные с тяжелыми психическими расстройствами в 76–85% случаев не получают лечение в течение последнего года вовсе. Ведущие проблемы связаны с психическими расстройствами при ВИЧ/СПИД, у пострадавших при чрезвычайных ситуациях (военных конфликтах), агрессивное поведение водителей на дорогах, наркотические зависимости.

Ключевые слова: психиатрическая помощь в странах Африки, деструктивные факторы психического нездоровья в Африке, ВИЧ, безопасность дорожного движения, организация психиатрической помощи.

PROBLEMS OF ORGANIZING PSYCHIATRIC CARE AND FACTORS AFFECTING IT IN AFRICA

D.A. Polyanskiy, A.B. Shmukler, S.V. Shport

The understanding of the value of public health has improved markedly over the past decade around the world. The World Health Organization (WHO) supports the governments of various countries in their endeavors to improve the mental health of citizens, WHO is establishing interaction with government authorities and public organizations in order to coordinate these activities and joint actions. The situation is utterly bleak in low-income African countries, where an average of 1.7 million people have one psychiatrist

and one psychiatric bed for 42,000 inhabitants. Patients with severe mental disorders have not received treatment during the past year in many African countries in 76–85% of cases. The leading problems are related to mental disorders in HIV/AIDS, victims of emergency situations (military conflicts), aggressive behavior of drivers on the roads, drug addiction.

Key words: psychiatric care in Africa, destructive factors of mental ill health in Africa, HIV, road safety, organization of psychiatric services

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильченко А.С., Шпорт С.В., Булыгина В.Г. Медико-психологические факторы дорожно-транспортных происшествий (современное состояние проблемы) // Российский психиатрический журнал. 2016. № 4. С. 81–88.
2. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2019 год. Глава III, Раздел А, пункт 9, параграфы 437–438. С. 77–78.
3. Качаева М.А., Шпорт С.В., Трущелев С.А. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения // Российский психиатрический журнал. 2017. № 6. С. 10–23.
4. Полянский Д.А., Калинин В.В., Ольшанский А.Я. Клинико-биологические взаимосвязи у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством // Психиатрия. 2018. №78 (02). С. 73–78.
5. Шпорт С.В., Васильченко А.С., Шалимов Д.Р. Психологические маркеры опасного поведения на дорогах // Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2017. Т. 6, № 4А. С. 118–133.
6. Barnes J., O'Hanlon B., Feeley F. Private health sector assessment in Kenya. Washington: World Bank, 2010.
7. Bushman F.D., Nabel G.J., Swanson R. (Editors). HIV: From biology to prevention and treatment. Cold Spring Harbor, New York, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2012. P. 321–343.
8. De Meni V., Knapp M., McDavid D., Raja S., Kingori J., Waruguru M., Kippen W. Cost-effectiveness of the mental health and development model for schizophrenia-spectrum and bipolar disorders in rural Kenya // Psychol. Med. 2015. N 45. P. 2747–2756.
9. Hanlon C., Wondimagegn D., Alem A. Lessons learned in developing community mental health care in Africa // World Psychiatry. 2010. N 9. P. 185–189.
10. McDavid D., Knapp M., Raja S. Barriers in the mind: promoting an economic case for mental health in low-and middle-income countries // World Psychiatry. 2008. N 7. P. 79.
11. Ministry of Labour Kenya. The regulation of wages (agricultural industry) (amendment). Kenya Gazette, 2012. Suppl. 68
12. Ndeti D.M., Khasakhala L., Maru H. Clinical epidemiology in patients admitted at Mathari psychiatric hospital, Nairobi, Kenya // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2008. N 43. P. 736–742.
13. Querques J., Freudenreich O. Psychiatric aspects of HIV infection and AIDS. In Massachusetts General Hospital. Comprehensive Clinical Psychiatry. Stern T.A., Fava M., Wilens T.E., Rosenbaum J.F. Second Edition. Elsevier. 2016. Ch. 57. P. 627–637.

Полянский Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии психических расстройств, осложненных болезнями зависимости Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: dmi2792@yandex.ru

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: ashmukler@yandex.ru

Шпорт Светлана Вячеславовна – кандидат медицинских наук, и.о. директора Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: svshport@mail.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ В СЕКСОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.Р. Айриянц, М.И. Ягубов

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

Синдром хронической тазовой боли – широко распространенное, длительно протекающее заболевание, требующее больших затрат. Так, в США предполагаемые прямые медицинские расходы на амбулаторные посещения по поводу хронической боли в области таза (женщины в возрасте 18–50 лет) составляют приблизительно 881,5 млн. долларов США в год [31]. Больные с хронической тазовой болью (ХТБ) в основном обращаются за помощью к гинекологам, урологам и неврологам. Так как многие из этих пациентов имеют сексуальные и психические расстройства, они попадают и в поле зрения сексологов, но чаще всего после длительного лечения у врачей других специальностей.

Цель научного обзора – обобщение сведений отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме сексуальных и психических нарушений у пациенток, страдающих хронической тазовой болью.

Особенностью методической части обзора является то, что процесс поиска сведений в научных библиотеках при ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им.В.П.Сербского» Минздрава России и по электронным информационным ресурсам (e-library, PubMed, Scopus) показал малый объем тематических научных публикаций (78 источников) и отсутствие общего мнения о характере психической патологии и сексуальных расстройств у женщин при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ).

Эпидемиология

По данным статистики СХТБ в той или иной степени страдают 15–20% женщин и 8% мужчин [2]. И.Ю.Щеглова [5] приводит следующие статистические данные: 10% амбулаторных пациенток, обращающихся к гинекологам, составляют больные с хронической тазовой болью. По поводу СХТБ в гинекологических стационарах США выполняется ежегодно 25–40% лапароскопий, 10–19% гистерэктомий [18]. В 50% случаев не удается найти органическую

причину болей [12, 20]. Сходные данные приводятся американским исследователем R.J.Echenberg [16]: 15% женщин детородного возраста в Соединенных Штатах страдают ХТБ. Во всем мире частота хронической боли в области таза у женщин детородного возраста колеблется от 14% до 32%, а среди женского населения – от 2,1% до 24% [14].

Этиопатогенез

Большинство исследователей, изучающих СХТБ, сходятся во мнении, что существует взаимосвязь этого синдрома с психической патологией. По данным А.Б.Смулевича [3], соматоформные расстройства диагностированы у 36% пациенток гинекологических отделений. Болевые расстройства выявляются у 20–40% больных, обращающихся к психиатрам, в том числе и специалистам по пограничной психиатрии [10]. Так, G.Trutnovsky, C.Plieseis и соавт. [33] пишут, что у 40% обследованных женщин, страдающих СХТБ, была диагностирована депрессия или другие аффективные расстройства. Важность понимания психогенных механизмов боли подчеркивает A.Graziottin [19]. Он говорит о недопустимости «картезианского» подхода к проблеме, когда тело и разум разделены, но специалисты, сталкивающиеся с ХТБ, к сожалению, часто игнорируют или недооценивают жалобы пациенток. «Как следствие, лишь немногие врачи считают психогенные факторы серьезными биологическими причинами боли». Автор выделяет интрапсихические причины боли, такие, как психозы, которые могут изменить как когнитивные процессы, так и восприятие боли; депрессия, которая «говорит через тело» и характеризуется разнообразием жалоб на соматическую боль; тревожные особенности (черты) личности, генетическую предрасположенность к тревожным расстройствам, при которых corpus amygdaloideum (миндалины) может усилить реакцию нервно-вегетативного возбуждения на боль и снизить болевой порог. Расстройства личности также могут повысить уязвимость к внутренним или внешним болевым сигналам. Все эти причины являются «интрапсихиче-

скими», но, тем не менее, они имеют прочную нейро-биологическую основу. Другими причинами являются психогении (это контекстно-зависимый, психологический/реляционный вариант ХТБ). Психогенными факторами могут быть физический ущерб, такой как физическое или сексуальное насилие, эмоциональная депривация, например, у детей из детских домов, или имеющих матерей с тяжелой депрессией. В обоих случаях психологические факторы имеют биологический коррелят, характеризующийся нейроиммунно-эндокринными изменениями, типичными для хронического стресса, через сигнальные пути кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF). Это вызывает постоянное увеличение количества глюкокортикоидов и снижение активности серотонинергических и дофаминергических нейронов и путей, что, в свою очередь, приводит к депрессии, апатии, астении и усилению активности воспалительных процессов. Авторы утверждают, что существует двунаправленная сеть взаимодействий центральной и периферической нервной системы (включая болевую перцепцию), эндокринной и иммунной систем. Существование этих путей позволяет стрессовому воздействию влиять на иммунную, эндокринную и нервную системы с серьезными последствиями для здоровья. ХТБ приводит к возникновению в мозге стойкого нейровегетативного возбуждения, характеризующееся хроническим увеличением глюкокортикоидов и воспалительных молекул (маркеров воспаления) в плазме, что увеличит активность миндалины, и, которая, в свою очередь, способствует поддержанию гиперреактивности: сигнализация даже на незначительные стимулы, через увеличение так называемого долгосрочного потенцирования нейрональной активности. Кроме того, в случае боли или стресса любой этиологии миндалина немедленно активирует максимальную реакцию на возбуждение. Это способствует увеличению «общей тревожности – free floating anxiety», которая достигает максимума у женщин, генетически предрасположенных к тревожным расстройствам; уменьшению центрального порога восприятия боли; повторной активации нейрогенного увеличения чувства боли и воспалительных сигналов (которые могут быть опосредованы через периферию – тучные клетки) [26]. С точки зрения вышеупомянутых авторов, идентификация сигнальных путей кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF) способствует более глубокому пониманию связанных со стрессом реакций: эндокринной – в виде активации гипоталамико-надпочечниковой системы, поведенческой – в виде усиления тревоги/депрессии, нарушений пищевого поведения, и вегетативной – активация симпатической нервной системы. На периферии нейрогенная стресс-индуцированная активация тучных клеток увеличивает уязвимость слизистых оболочек (кишечника, влагалища, мочевого пузыря) к агрессии различных микробов, что вызывает так называемый «синдром раздраженного кишечника» и/или эндометрит, эндометриоз. Это

гипотеза «закона боли» [26], которая предполагает, что нерегулируемый воспалительный статус, включающий воспалительные клетки и/или воспалительные молекулы, такие как интерлейкины является общим знаменателем острой и хронической боли, независимо от его ноцицептивного или невропатического, центрального или периферического характера. Формирование хронической боли, согласно «теории боли», объясняется дисфункцией нервных путей и центров, контролирующих поток болевых импульсов. В одних случаях главную роль играет снижение активности антиноцицептивной системы, в других – феномен сенситизации нейронов, в третьих – развитие нейрогенного воспаления, поддерживаемого постоянной нервной импульсацией и продукцией вещества Р, пептида, кодируемого геном кальцитонина (calcitonin gene related peptide, CGRP), фактора роста нервов и нейрокининов в пораженном органе.

По нашим данным [1] среди патогенетических факторов можно выделить раннее «отлучение от матери» – воспитание в яслях с 7–8 месяцев, раннее отделение от родителей с воспитанием и проживанием у бабушки и других родственников (52%), с формированием амбивалентного отношения к родителям, при высоком уровне зависимости от матерей. Помимо этого, в 48% случаев выявляется задержка полового созревания. Из психотравмирующих факторов в анамнезе у пациенток в 12,5% случаев была установлена попытка или реализованное изнасилование и перенесенные ЗППП (заболевания, передающиеся половым путем) у 25%.

Клинические особенности

Хроническая тазовая боль (ХТБ) у женщин являясь изнурительным состоянием, существенно ухудшает качество жизни. ХТБ определяется как боль, возникающая ниже пупка (в области малого таза), которая длится не менее шести месяцев и не связана с онкологическим заболеванием, не носит циклический характер, не связана с менструальным циклом. ХТБ является симптомом, вызванным одним или несколькими различными состояниями, но во многих случаях это хроническое состояние, обусловленное нарушением функции нервной системы (часто называемое «невропатической болью») [25]. Отдельное место при синдроме ХТБ занимает вульводиния – боль в области вульвы, продолжительностью не менее 3 месяцев, в основе которой не лежит органическое поражение гениталий, такое, как инфекционное воспаление или опухоль. Вульводиния обычно описывается пациентками, как чувство жжения, покалывания, раздражения или неприятное ощущение чрезмерной влажности. Выделяют генерализованную вульводинию – боль или дискомфорт, которые могут ощущаться во всей области вульвы, и локализованную вульводинию – ощущается только в одном определенном участке. Существует также деление на провоцируемую вульводинию (сино-

нимы – синдром вульварного вестибулита, очаговый вульвит, вестibuлодиния или вестibuлит вульвы), вызванную деятельностью или контактом с областью наружных половых органов, например, при сексуальном контакте, использованием гигиенического тампона, гинекологическим обследованием или даже ношением облегчающей одежды, и спонтанную вульводинию, возникающую без инициации каким-либо триггером [30]. В 20% случаев причиной возникновения ХТБ являются гинекологические заболевания: эндометриоз, аденомиоз и миома матки [11]. Другими причинами могут быть воспалительные заболевания органов малого таза: тазовое адгезивное заболевание (спаечный процесс в малом тазу), синдром болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, дивертикулит, дисфункция тазового дна. Симптомами дисфункции тазового дна могут быть боль в области таза, дизурические (болезненное, частое мочеиспускание), диспепсические явления (напр., запор), боль при половом акте (диспареуния). ХТБ связывают с изменениями в центральной нервной системе, поддерживающими ощущение боли в отсутствие острого повреждения [2]. Эти изменения могут усиливать или искажать восприятие неприятных ощущений. Хроническая тазовая боль может формироваться как следствие перенесенного воспаления в одном из органов малого таза, например, острого цистита, проявлением нейропатии срамного нерва, фибромиалгии, воспаления крестцово-подвздошных суставов и т.д. Однако, все исследователи этой проблемы отмечают высокий процент пациентов, у которых не удается выявить соматическую патологию, являющуюся причиной ХТБ. Так, по данным J.P.Daniels, K.S.Khan [14], по крайней мере, у трети женщин с хронической тазовой болью при лапароскопии не обнаруживается никаких органических причин.

И.Ю.Щеглова считает хроническую тазовую боль сложным психосоматическим синдромом, структурными элементами которого являются психические нарушения пограничного уровня, соматовегетативные и сексуальные расстройства [5]. По ее мнению, психопатологическая составляющая синдрома хронической тазовой боли включает сенсорные, аффективные и идеаторные нарушения, которые при синдромальной квалификации могут быть отнесены к депрессивным, тревожно-фобическим и соматоформным расстройствам. L.Speer и соавт. [31] из медицинского колледжа университета Толедо связывают ХТБ с другими функциональными соматическими болевыми синдромами, например, с синдромом раздраженного кишечника, синдромом неспецифической хронической усталости и такими психическими расстройствами, как посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия. M.K.Singh [30] отмечает, что ХТБ представляет собой серьезную проблему для врачей из-за неясной этиологии, сложностей при сборе анамнеза

и высокой терапевтической резистентности. Автор отмечает, что единственным способом решения этой проблемы является использование междисциплинарного подхода. Успешная терапия ХТБ требует знаний патологии тазовых органов и систем, опорно-двигательного аппарата, неврологии и психиатрии и интеграции усилий врачей разных специальностей. M.K.Singh и соавт. [30] считают, что гинекологическое лечение хронической боли в области малого таза часто бывает неудовлетворительным, даже если оно направлено на этиологический фактор. Авторы также говорят о необходимости «биопсихосоциального» подхода к терапии СХТБ из-за его коморбидности с психическими расстройствами депрессивного спектра. R.Vonnema и соавт. [11] также подчеркивают связь СХТБ у женщин с депрессией и стрессовым энурезом. C.P.Perry [28] отмечает, что пациентка с ХТБ может испытывать сильную боль даже после гинекологического осмотра, несмотря на то, что его первопричина – например, очаги эндометриоза, которые по результатам обследования значительно уменьшились или исчезли. С его точки зрения от 80 до 90% пациенток с ХТБ испытывают депрессию. Болевые ощущения со временем могут возрастать. Автор считает, что хроническая боль вызывает изменения в ЦНС и/или повышенную чувствительность болевых нейронов. Он подчеркивает необходимость обучения медицинских работников (гинекологов, урологов и др.) с целью профилактики ХТБ, отмечая, что в акушерско-гинекологической научной литературе практически не рассматривается вопрос связи хронической тазовой боли с психическими и неврологическими нарушениями, не отображаются нейрофизиологические аспекты ХТБ.

При изучении пациентов, страдающих хронической болью, становятся очевидны особенности их поведения и отношения к болезни в целом и болезненным ощущениям. D.C.Ciccone, R.C.Grzesiak [13] пишут: «Мы должны различать людей, страдающих от постоянной боли, основанной на биологическом заболевании или дисфункции, и продолжающих жить, любить и воспитывать детей, и тех людей, у которых вся сущность запутывается в боли, лечении, лекарствах, получении инвалидности и т.д. У многих пациентов из этой группы есть история травм, таких как сексуальное или физическое насилие». Авторы указывают, что нейробиологические последствия травмы сложны и не всегда имеют объяснения с точки зрения биологии. Ученые также предупреждают врачей гинекологов, к которым обычно в первую очередь обращаются пациентки с хронической тазовой болью, от необоснованных инвазивных вмешательств. Важность, даже необходимость консультации психиатра пациенток с ХТБ перед диагностической лапароскопией, подтверждается многими авторами [11, 13, 27] – в чьих работах описываются возможные последствия инвазивных исследований у пациенток, тропных к фиксации на

болезненных ощущениях, соматизации. С.Р. Perry [27, 28] указывает, что от 2 до 10% всех обращений за консультацией в гинекологических кабинетах составляет хроническая тазовая боль. 20% всех лапароскопических операций выполняются для дифференциальной диагностики при ХТБ, однако до 61% пациентов не получают после процедуры диагноза, объясняющего болевую симптоматику. Роль психиатра, психотерапевта до операции и после нее у таких больных невозможно недооценивать. В анамнезе 60–70% женщин, страдающих ХТБ, травмирующие для их психики манипуляции, с комментариями неделikatного или пугающего характера. Даже дискомфортный или умеренно болезненный гинекологический осмотр может послужить пусковым моментом для психогенной ХТБ.

Стоит также обратить внимание на боли, которые возникают вследствие фрустрации и застойных явлений при оргазмической дисфункции у женщин. Если женщина при сексуальной стимуляции не достигает оргазма (фаза плато сексуальной реакции женщины), то в тазовых органах могут ощущаться боли, вызванные вазоконгестией [30]. Еще Н.С. Taylor [32] в 1949 году указывал на связь психических расстройств, главным образом эмоционального характера, и чувством тяжести в малом тазу (синдром полнокровия малого таза). Автор отмечал «психосоматический» характер болей, феномен эмоционального напряжения гладких мышц, в том числе и малого таза и секреторных клеток у таких пациенток. Женщины, страдающие ХТБ, «психологически отличались» от женщин без подобного синдрома. «Они имели тенденцию быть более «невротичными» и иметь ненормальное отношение к своей сексуальности и сексуальности своего партнера». Это приводило к тому, что застойные явления в области малого таза у некоторых рассматривались как чисто психиатрическое состояние (*pelipathia vegetativa*). В своем исследовании R.W. Beard [7, 8] подтверждает это мнение, обнаруживая, что женщины с застойными явлениями в малом тазу, как правило, более «невротичны» и находятся в менее удовлетворительных отношениях.

Ряд авторов, изучавших ХТБ, указывают на формирование у пациенток «порочных кругов». Так А. Melicien и D. Tettambel [22] отмечают, что женщины с хронической болью в области таза часто имеют в анамнезе психологические проблемы, сексуальное насилие, семейные проблемы, развод и насилие в семье. Сексуальная дисфункция у них может быть вызвана наличием хронической боли и/или побочным действием лекарств, применяемых для ее лечения. Например, снижение либидо при приеме трициклических антидепрессантов, антипсихотиков, барбитуратов, нарушение lubricации при приеме антигистаминных препаратов, антихолинергических, гипотензивных препаратов, бензодиазепинов. Сама боль может снижать сексуальную предприимчивость. В связи с этим, со временем женщина начинает

чувствовать потерю привлекательности для своего партнера и снижение самооценки.

Для разграничения психогенной и органической алгии ученые предлагают массу критериев оценки. Так, например, косвенно о психогении говорят жалобы на качество сна. Как правило, ноцицептивная боль усиливается ночью, в отличие от невропатической или психогенной боли, которая обычно «молчит» во время сна. Пациентки с психогенным компонентом боли, особенно если он связан с посттравматическим стрессовым расстройством, говорят о низком качестве сна, называют его легким, нарушенным, с частыми и ранними пробуждениями, не регенерирующим. Они просыпаются «более уставшими, чем были вечером накануне».

Способность владеть ситуацией (копинг стратегия /стратегия совладания) является еще одним признаком для дифференциальной диагностики. F. Mombelli [24] отмечает, что пациенты с выраженным психогенным компонентом боли, как правило, имеют низкую адаптивность. Они не могут справляться с жизненными трудностями, чувствуют себя «перегруженными» даже незначительными событиями. Такой способ преодоления, как катастрофизация (боли), является наиболее опасным с точки зрения разрешения болевого синдрома. Например, пациентка, катастрофизирующая боль, даже при явном уменьшении болевой симптоматики указывает в отчетах о состоянии «ужасно, как обычно», на довод врача, что дневник, который она ведет для оценки состояния, показывает обратное, пациентка отвечает: «Да, но если мне станет хуже снова?». Такой ответ свидетельствует о том, что ее жизнь строится вокруг различных негативных и болезненных переживаний и/или что она не уверена в разрешении своей проблемы, а также от условной приятности симптоматики, дающей множество вторичных преимуществ и выгод.

Эффект ноцебо («я поврежу») – еще один показатель психогенной природы алгии. Нейробиологически эффект ноцебо основан на тех же принципах действия, как и эффект плацебо. Если реализации «эффекта плацебо» способствуют серотонинергические, дофаминергические и опиатергические пути, то реализации эффекта «ноцебо» запускает активацию холецистокинина, который, в свою очередь, облегчает передачу боли. «Ноцебо»-эффект может запускаться негативными устными высказываниями (врача), вызывающими беспокойство по поводу надвигающегося усиления боли (это словесно-индуцированное беспокойство). Было обнаружено, что антагонисты холецистокинина блокируют эту вызванную тревогой гипералгезию, таким образом открывая возможность новых терапевтических стратегий. F. Benedetti и соавт. [9] относят к ятрогениям (ноцебо) у пациенток длительной диспареунией и вестибулитом физическое насилие. Они сообщают, что пациентки рассматривали как «травматические и оскорбительные» инвазивные диагностические или

терапевтические маневры в области половых органов, выполняемые врачами/медсестрами в детском или раннем подростковом возрасте, произведенные без должной подготовки или соответствующей анальгезии. Такие процедуры, как взятие уретрального мазка, цистоскопия, вагинальные мазки, вагинальный осмотр, наложение швов на незначительные повреждения половых органов после травм, полученных во время игры и пр., воспринимаются пациентками как травмирующие, насильственные и вызывают страх и усиление упреждающей тревоги при приближении «белого халата». Несомненно, в отечественных условиях можно провести аналогии с гинекологическим осмотром при ежегодной диспансеризации школьников и манипуляциями при урологических/гинекологических заболеваниях у детей/подростков. Работа детских урологов, гинекологов при необходимости в тандеме с психиатром, психотерапевтом является залогом профилактики ятрогенного воздействия на конституционально тревожных пациенток. О важности установления с врачом эмпатического контакта, доверительных отношений этой категории пациентов пишут J.S.McDonald, B.J.Field, R.A.Swarm [17, 21]. Авторы отмечают, что при ХТБ пациенту важно почувствовать, что врач верит его словам и «позаботится» о решении его проблемы, выступив в роли самого мощно действующего плацебо.

Еще одним диагностическим критерием для психогенной боли в рамках ХТБ является сам характер боли. Для синдрома характерно, как уже отмечалось выше, изменение(снижение) порога восприятия, когда болевое ощущение возникает под воздействием «не повреждающих» стимулов. У пациенток могут присутствовать гипералгезия (возникновение боли при воздействии мягких пороговых раздражителей), аллодиния (боль при воздействии физиологических стимулов, в норме не обладающих раздражающим действием) или спонтанные болевые спазмы [21]. Приводятся интересные данные по коморбидности хронической тазовой боли и наличию мигрени. По данным исследования Национального института здоровья США, хроническая тазовая боль встречается у 15–24% женщин репродуктивного возраста, а мигрень – примерно у 20%, не менее чем у 67% женщин с хронической тазовой болью отмечается мигрень. Одно из возможных объяснений этого являются особенности обмена простагландинов или серотонина и регуляции тонуса гладкомышечных клеток и особенности восприятия боли у таких пациенток. Большинство пациенток с ХТБ имеют сексуальные расстройства. И.Ю.Щеглова [5] отмечает, что у 68% пациенток с СХТБ отмечались разнообразные сексуальные расстройства, включавшие коиталгии (44%), снижение генитальной реакции (52%), гиполибидемию (38%). В 35% случаев сексуальные нарушения у пациенток с ХТБ предшествовали развитию тазовых болей. У 62% женщин с ХТБ ведущую роль в развитии сексуальной патологии играли нарушения психосек-

суального развития и текущие психические травмы семейного характера. У остальных формирование сексуальных дисфункций происходило при участии гинекологической патологии или имелось сочетание гинекологической патологии и нарушения психической составляющей копулятивного акта. Автор отмечает существенную роль в развитии тазовых болей следующих сексуальных нарушений в преморбиде: снижения генитальной реакции (72%), гиполибидемия и алибидемия (67%), снижение количества актов с оргазмами, коиталгии. По данным C.Dix [15], сексуальные расстройства имеют место у 48% пациенток с хронической тазовой болью, в то время как в общей популяции они отмечаются лишь в 6,5% случаев.

А.И.Федорова [4] указывает на высокий процент пациенток с нарушениями психосексуального развития при конверсионной (преобладанием кроссполовых акцентуаций полоролевого поведения) и психосоматических формах диспареуний (преобладание асинхроний полового и психосексуального развития). Автор описывает различия в болевой симптоматике при диспареунии таким образом: если у пациенток с психогенными формами расстройства (конверсионной, психосоматической, психогенной) боли носят диффузный характер, характерны также зуд, жжение и яркие, образные, эмоционально окрашенные жалобы, то при органическом болевом расстройстве они более локализованы (ощущение натертости в области интроитуса, разлитые боли в области матки). Чаще встречаются резкие и кратковременные боли, алгии не носят выраженной эмоциональной окраски. По нашим данным [1] диспареуния наблюдается у пациенток с шизотипическим, ипохондрическим, соматизированным и депрессивным расстройствами.

Терапия

В последние годы в лечении больных с ХТБ стали применять психотропные препараты даже гинекологи и урологи. Широко применяются трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые помимо устранения депрессивной симптоматики эффективно поддерживают функцию антиноцицептивной системы. Транквилизаторы из группы бензодиазепинов назначают пациенткам с тревожным и соматизированным расстройствами [5]. Противосудорожный препарат габапентин используется для воздействия на нейропатический механизм при ХТБ в сочетании с адреномиметиком (норэпинефрином) [25]. Как альтернатива габапентину в сочетании с амитриптилином, применяют нортриптилин и прегабалин, венлафаксин и дулоксетин [29].

Важной составляющей в комплексного лечения ХТБ является психотерапия. Наиболее часто применяется когнитивно-поведенческая, групповая, различные техники релаксации и медитации, самогипноз и техники биологической обратной связи [16].

В поле зрения сексологов пациентки с ХТБ, сопровождающейся сексуальными расстройствами, попадают все чаще, однако, к сожалению, не на стадии первичного обращения и обследования, а после длительного, и, как показывает практика, мало результативного лечения, несмотря на единодушное мнение, о том, что проблема ХТБ является комплексной и ее решение возможно только при междисциплинарном подходе.

В лечении пациенток с диспареунией в сочетании с ХТБ мы придерживаемся комплексного подхода [26]. Применяется психофармакотерапия в зависимости от синдромологической структуры психического расстройства (антидепрессанты, нейролептики, нормотимики, транквилизаторы) и психотерапия. Из психотерапевтических методов использовались рациональная, суггестивная, парная психотерапия, когнитивно-поведенческая и секстерапия с целью уменьшения масштабов переживания, создания оптимистичной перспективы разрешения проблемы, налаживания сексуальной жизни и гармонизации партнерских отношений.

Заключение

Актуальность данного научного обзора обусловлена широкой распространенностью, малоизученностью и труднокурабельностью сексуальных и психических дисфункций при ХТБ у женщин. Анализ литературных источников и наш собственный опыт работы с пациентками с СХТБ показали довольно частую встречаемость у этих больных сексуальных расстройств (до 70%), преимущественно в виде диспареунии (до 50%). Большинство исследований, в том числе и наши, свидетельствуют о тесной взаимосвязи ХТБ с психической патологией непсихотического уровня – депрессивными, соматоформными, ипохондрическими и шизотипическими расстройствами. Многофакторный генез и полиморфная клиническая картина СХТБ делают необходимым междисциплинарный и комплексный подход к диагностике и терапии, что и позволит повысить эффективность и сократить длительность лечения, уменьшить расходы и период нетрудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айриянц И.Р., Ягубов М.И. Клинико-психопатологические особенности и терапия диспареунии у женщин // *Лечащий врач*. 2015. № 10. С. 30–35.
2. Синдром хронической тазовой боли (СХТБ). [Электронный ресурс] // <http://www.neurourologist.com/shbtb>, обращение 15.01.19
3. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства. [Электронный ресурс] // <http://www.koob.ru>
4. Федорова А.И. Диспареуния: патогенез, диагностика, лечение: Дисс. канд. мед. наук. СПб., 2007. 166 с.
5. Щеглова И.Ю. Пограничные психические расстройства у пациенток с хронической тазовой болью [Электронный ресурс] // Медицинские Диссертации СПб. 2005 г. <http://medical-diss.com/medicina/pogranichnye-psiicheskije-rasstroystva-u-patsientok-s-hronicheskoy-tazovoy-bolyu#ixzz5cHZsNKgW>.
6. Barbieri R.L., Brubaker L. Patient education: Chronic pelvic pain in women. [Электронный ресурс] // <https://www.uptodate.com/.../chronic-pelvic-pain-in-women>.
7. Beard R.W., Belsey E.N., Lieberman M.V., Wilkinson J.C.M. Pelvic pain in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977. Vol. 128. P. 566–570.
8. Beard R.W., Highman J.H., Pearce S. et al. Diagnosis of pelvic pain in women with chronic pelvic pain // *Lancet*. 1984. Vol. 11. P. 946.
9. Benedetti F., Lanotte M., Lopiano L., Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the placebo effect // *Neuroscience*. 2007. Vol. 147 N 2. P. 260–271.
10. Benjamin S. Psychological treatment of chronic pain: a selective review // *J. Psychosom. Res.* 1989. Vol. 33. N 2. P. 121–131.
11. Bonnema R., McNamara M., Harsh J., Hopkins E. Primary care management of chronic pelvic pain in women // *Cleveland Clinic J. Med.* 2018. Vol. 85. N 3. P. 215–223.
12. Britt H.1., Bridges-Webb C., Sayer G.P., Neary S., Traynor V., Charles J. The diagnostic difficulties of abdominal pain // *Aust. Fam. Physician*. 1994. Vol. 23. N 3. P. 375–377.
13. Ciccone D.C., Grzesiak R.C. Cognitive dimensions of chronic pain // *Soc. Sci. Med.* 1984. Vol. 19. N 12. P. 1339–1345.
14. Daniels J.P., Khan K.S. Chronic pelvic pain in women. *BMJ* 2010; [Электронный ресурс] // (Published 05 October 2010) Cite this as: *BMJ* 2010;341:c4834.
15. Dix C. Acute and chronic pelvic pain. *OB/GYN Secrets* / H.L. Frederickson, L. Wilkins-Haug (Eds.). Philadelphia: Hanley&Belfus, 1997. P. 67–71.
16. Echenberg R.J. How many women have pelvic pain? [Электронный ресурс] // <http://www.nichd.nih.gov/health/topics/pelvicpain/conditioninfo/howmany>.
17. Field B.J., Swann R.A. Chronic Pain. Hogrefe Publishing, P. 112
18. Gambone J.C., Lench J.B., Slesinski M.J., Reiter R.C., Moore J.G. Validation of hysterectomy indications and the quality assurance process // *Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 73. N 6. P. 1045–1049.
19. Graziottin A. Iatrogenic and post-traumatic female sexual disorders // *Int. Soc. Sex. Med. Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine*, Blackwell, Oxford, UK, 2006. P. 351–361.
20. Loizeau E. Clinical problem: painful abdomen // *Rev. Med. Suisse Romande*. 1995. Vol. 115, N 4. P. 303–305.
21. McDonald J.S. Pelvic and abdominal pain / M.A. Ashburn, L.J. Rice (Eds.). The management of pain. NY, Churchill Livingstone, 1998 Vol. 24. P. 383–400.
22. Melicien A., Tettambel D. Using Integrative Therapies to Treat Women With Chronic Pelvic Pain // *J. Am. Osteopathic Assoc.* 2007, Vol. 107, N 17, P. 17–20.
23. Meltzer-Brody S., Leserman J. Psychiatric Comorbidity in Women with Chronic Pelvic Pain. [Электронный ресурс] // *CNS Spectr.* 2011. pii: Meltzer-Brody. [Epub ahead of print www.pubmed.com]
24. Mombelli F. Dolore psicogeno. Panerai A.E., Tiengo M.A. (Eds). Le basi farmacologiche della terapia del dolore. // Milano, Edi-Ermes, 2003, Vol. 5 pp.: 527–536.
25. National Vulvodynia Association. Vulvodynia: A common and under-recognized pain disorder in women and female adolescents – Integrating current knowledge into clinical practice. [Электронный ресурс] // <https://cme.dannemiller.com/articles/activity?id=570&f=116.05.2016>.
26. Omoigui S. The biochemical origin of pain--proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – a unifying law of pain // *Med. Hypotheses*. 2007; Vol. 69 N1, P. 70–82.
27. Perry C.P. Clinical Anatomy of Pelvic Pain in Women: A Gynecological Perspective: Anatomy of Pelvic Pain in Women // *Clin. Anatomy*. 2018. Vol. 32. N 1. P. 41–52.
28. Perry C.P. Current Concepts of Pelvic Congestion and Chronic Pelvic Pain Article // *J. Soc. Laparoendoscopic Surgeons*. 2017. Vol. 5. N 2. P. 105–110.
29. Perry C.P. Peripheral neuropathies causing chronic pelvic pain // *J. Minimal. Invas. Gynecol.* 2000. Vol. 7, N 2. P. 281–287
30. Singh M.K., Rivlin M.E. Chronic Pelvic Pain in Women. [Электронный ресурс] // *Drugs Diseases>Obstetrics Gynecology*. 2018 <https://reference.medscape.com>.
31. Speer L.M., Mushkbar S., Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women // *Ohio Am. Fam. Physician*. 2016. Vol. 93. N 5. P. 3380–3387.
32. Taylor H.C. Vascular congestion and hyperemia, their effect on structure and function in the female reproductive organs // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1949. Vol. 57. P. 637–653.
33. Trutnovsky G., Pliesseis C., Bjelic-Radisic V., Bertholiny Galvez M., Tamussino K., Ulrich D. Vulvodynia and chronic pelvic pain in a gynecologic outpatient clinic // *J. Psychosom. Obst. Gynecology*. 2018. P. 1–5. [Электронный ресурс] // [Epub ahead of print] Vol. Pages 1–5.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ В СЕКСОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.Р. Айриянц, М.И. Ягубов

В научном обзоре обобщены современные взгляды на этиологию, патогенез, особенности клиники и методы терапии синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), которая чаще встречается у женщин и в большинстве случаев сопровождается психическими и сексуальными расстройствами. Многими авторами психическим расстройствам отводится ведущая роль в генезе СХТБ, что и должно определять тактику

терапевтических мероприятий. Было изучено более 75 источников, из которых в обзор включено 31 публикации.

Ключевые слова: тазовая боль, психические расстройства, сексуальная дисфункция, диспарейния, распространенность, клинические особенности, терапия.

CHRONIC PELVIC PAIN IN SEXOLOGICAL PRACTICE

I.R. Ayriyants, M.I. Yagubov

The scientific review summarizes the current views on the etiology, pathogenesis, clinical features and methods of treatment of chronic pelvic pain syndrome, which is more common in women and in most cases accompanied by mental and sexual disorders. Many authors stress that mental disorders play a leading role in the genesis of CPP, which should

determine the tactics of therapeutic measures. More than 75 sources were studied, of which 31 were included in the review.

Key words: pelvic pain, mental disorders, sexual dysfunction dyspareunia, prevalence, clinical features, therapy.

Айриянц Ирина Рудольфовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: nira69@mail.ru

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

Журнал зарегистрирован в Государственном Комитете СССР по печати.
Свидетельство № 1582 от 25 февраля 1991 г.

Сдано в набор 10.07.2020. Подписано в печать 10.08.2020. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ .

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»
111141, Москва, 3-й проезд Перова поля, д. 8, стр. 11
Тел. (985)413-23- 38, E-mail: id@medpraktika.ru, <http://www.medpraktika.ru>

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»
111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1
Тел.: (495) 363-48- 84
<http://www.capitalpress.ru>

© «Социальная и клиническая психиатрия»

УДК 616.89+575

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНОГО РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо, Е.М. Крупицкий

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

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

Официальные Организаторы Конференции: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Российское общество психиатров; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике; Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ). При участии: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; НИИ психического здоровья, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Институт трансляционной биомедицины СПбГУ; Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии.

2–3 декабря 2019 года в Санкт-Петербурге в «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России прошла Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний». Мероприятие было проведено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект № 19-05-20051. Официальный веб-сайт конференции; <http://genetics-conference.ru>

Конференция была посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических забо-

леваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости). В рамках конференции ведущие российские и иностранные специалисты обсудили проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном-окружающая среда», фармакогенетики терапевтических и побочных эффектов фармакотерапии психических и наркологических заболеваний, а также вопросы генетического влияния на результаты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта – therapy genetics). Были представлены концептуальные и теоретические доклады, результаты как клинических исследований, так и исследований на животных с использованием генетических экспериментальных моделей. Значительная часть докладов была посвящена проблемам трансляции результатов генетических и фармакогенетических исследований в области психиатрии, а также актуальным вопросам внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии. В программу конференции был включен симпозиум для выступлений молодых ученых (до 35 лет). В рамках конференции прошла отдельная секция по биоинформатическим методам в популяционных научных исследованиях в области психиатрической генетики. Прошла дискуссия в рамках круглого стола по обмену опытом и международной коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Российский национальный консорциум по психиатрической генетике. Конференция является второй специализированной конференцией в России по данной тематике, первая конференция прошла в ноябре 2017 году в Москве при поддержке РФФИ.

На Конференции было представлено более 50 докладов по различным направлениям генетики, геномики и фармакогенетики в психиатрии и наркологии. В Конференции приняли участие зарубежные

докладчики из Великобритании, Германии и США. Были представлены доклады из научных центров разных регионов страны: Москва, Санкт-Петербург, Томск, Нижний Новгород, Липецк, Уфа.

В статье приводится обзор основных научных направлений Конференции.

Генетика и геномика психических заболеваний

В докладе проф. Michael O'Donovan (Университет Кардиффа (Кардифф, Великобритания); Консорциум по психиатрической геномике (PGC)) «Геномные исследования шизофрении: современные достижения» (Genomics Studies of Schizophrenia: Current State of the Art) был сделан обзор актуальных результатов современных высокотехнологичных исследований в области геномики шизофрении в рамках крупнейшего на сегодня профильного международного консорциума – Консорциум по психиатрической геномике (PGC). Представлены результаты полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, genome wide association studies) крупнейших на сегодня когорт пациентов с шизофренией (около 500 тыс. пациентов) и контрольной группы (более 1 млн. участников), а также описаны результаты анализа данных GWAS для построения полигенных шкал риска (polygenic risk scores, PRS) как инструментов для изучения разных вариантов клинического фенотипа психических заболеваний и оценки популяционной структуры риска развития психических заболеваний, в частности, шизофрении. Показаны важнейшие находки – гены и системы генов, вовлеченные в формирование генетического риска развития шизофрении, описаны новые подходы и методы для глубокого анализа генетической архитектуры шизофрении и возможности геномики для выявления новых механизмов этиологии и патогенеза заболевания.

В докладе проф. В.Е.Голимбет (Научный центр психического здоровья РАН (Москва); Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Эра post-GWAS в генетике шизофрении» [9] было отмечено, что использование методологии широкомасштабного сканирования генома (GWAS) позволило выявить регионы, ассоциированные с шизофренией. Следующий этап исследований (post-GWAS анализ), предполагает выявление в регионах GWAS полиморфизмов, которые связаны с заболеванием причинно-следственной связью (каузальные полиморфизмы). Проанализированы такие стратегии поиска каузальных вариантов как изучение процессов регуляции транскрипции в нейрональных клетках человека и использование эпигеномных данных для поиска регуляторных участков генома, связанных с патогенезом шизофрении. В рамках первого подхода возможно обнаружение нейрональных энхансеров, картирование их потенциальных генов-мишеней и проверка функциональной значимости обнаруженных промотор-энхансерных пар. В рамках второго - интерес представ-

ляет изучение транскрипционных факторов, которые могут быть мастер-регуляторами экспрессии.

В докладе проф. Valentina Escott-Price (Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания; Консорциум по психиатрической геномике (PGC)). «Применение подходов с использованием полигенных шкал риска для изучения генетической архитектуры шизофрении» (Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia) [37] было представлено резюме ассоциированного анализа полигенного риска шизофрении (построение полигенных шкал риска (polygenic risk scores, PRS) с рядом фенотипов в крупной когорте населения Великобритании (N=442 192). Выявлено, что у людей с более высоким генетическим грузом по шизофрении без диагностированных психических расстройств с большей вероятностью отмечались некоторые когнитивные нарушения. Хотя данные нарушения могли быть выражены в мягкой степени, они значительно влияли на уровень образования и профессиональные достижения. Мы также отметили, что взаимосвязь между подверженностью шизофрении и плодовитостью согласуется с половым отбором, при этом подверженность у не затронутых шизофренией индивидуумов связана с повышением плодовитости. Это в свою очередь ведет к сохранению аллелей риска шизофрении в популяции.

В докладе М.В.Алфимовой (Научный центр психического здоровья РАН, Москва). «Многофакторные полигенные модели в персонифицированной психиатрии» [2] было показано, что одним из важнейших вызовов психиатрии в постгеномную эру является персонификация помощи на основе использования индивидуальной полногеномной информации. Многообещающим инструментом представляются прогностические многофакторные модели с применением полигенных баллов риска (PGRS). В докладе обсуждается потенциал полностью полигенных моделей, в которых все предикторы представлены в виде PGRS соответствующих фенотипов, и моделей, в которых индивидуальная генетическая информация, заложенная в PGRS, дополнена эпигенетическими данными.

В докладе Lin Zhicheng (Гарвардский университет, Бостон, США «Генетика дофаминэргических систем: сравнение аддикций и болезни Паркинсона» (Dopaminergic Genetics of Substance Use Disorders vs. Parkinson's Disease) [36] было показано, что расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (SUDs) и болезнь Паркинсона (PD) связаны с нарушениями дофаминэргической нейромедиации и имеют высокий уровень наследуемости. Тем не менее, неясно, имеют ли эти заболевания общие механизмы формирования генетических рисков. В этом исследовании используется база данных генотипов и фенотипов (dbGaP) путем загрузки связанных исследований геномных ассоциаций (GWAS) для отдельных генотипов / фенотипов.

Согласно нашим результатам, дофаминэргическая нейромедиация в значительной степени вовлечена в генетическую этиологию как SUD, так и PD, но гораздо больше в первом случае.

В докладе В.А.Розанова (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)). «Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии: анализ основных результатов» [26] было отмечено, что изучение генетики суицидального поведения можно условно разделить на несколько этапов: 1) этап классических методов психогенетики; 2) этап поиска генов-кандидатов; и 3) этап поиска маркеров на основе широкогеномных ассоциаций (GWAS). Поиск ассоциаций с генами-кандидатами длительное время был посвящен основным нейромедиаторным системам мозга (система серотонина, катехоламинов, ГАМК, возбуждающих аминокислот и др.), и лишь в последние годы – генам системы стресс-реагирования и нейротрофинам. Широкогеномные исследования на основе чип-гибридизации обнаружили множество ассоциаций с генами, имеющими отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Это подтверждает ценность моделей стресс-уязвимости и стресс-диатеза, в которых большое внимание уделяется ранним этапам развития мозга и сопутствующей им высокой нейропластичности, а также указывает на роль хронического воспаления и ассоциированных с ним нарушений психического здоровья. В то же время, GWAS в суицидологии редко подтверждают результаты друг друга, что может быть связано с различными приемами биоинформатики, различиями в описании фенотипов и дизайне исследования. Необходимы дальнейшие исследования по всем трем направлениям, с привлечением, в том числе, секвенирования нового поколения, в частности, полноэкзомного секвенирования.

В докладе О.С.Куриной (Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва) «Хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики» [20] представлены результаты исследования, в котором было показано, что с помощью молекулярного кариотипирования в сочетании с оригинальными биоинформатическими методами возможно выявление геномной патологии, анализ которой позволяет корректно и эффективно определять генетические факторы психических расстройств у детей.

В докладе А.В.Казанцевой (Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследова-

тельский центр Российской академии наук, Уфа) «Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов» [14] представлены результаты исследования в котором было проведено конструирование моделей полигенного риска (PRS), связанных с индивидуальными различиями в уровне тревожности, повышенный уровень которой являются эндофенотипом развития депрессии и суицидального поведения, на основании результатов генотипирования 63 полиморфных вариантов генов серотонинэргической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и нейротрофической систем, а также оценки относительной длины теломерных повторов. Логистический регрессионный анализ показал, что PRS модели, основанные на вариациях в уровне нейротизма ($P < 0,2$), обладали прогностической силой к снижению риска развития униполярной депрессии ($P_{0.2} = 0,033$, $\beta = -5,24$, $r^2 = 0,78$) в группе женщин, что указывает на важность учета половой принадлежности в ходе построения PRS моделей.

Ряд докладов по этой тематике были сделаны на секции молодых ученых. В докладе Д.А.Абашкина (Научный центр психического здоровья РАН, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Эпигеномное редактирование потенциальных энхансеров генов риска шизофрении: подходы к оптимизации генетических конструкций» [1] отмечено, что хотя наследственные факторы вносят существенный вклад в развитие шизофрении, однако, несмотря на многолетние исследования, генетическая архитектура и механизмы участия генетических факторов в развитии этого заболевания изучены недостаточно. С помощью полногеномного анализа генетических ассоциаций в различных некодирующих областях генома, включая энхансеры генов, обнаружено множество локусов, ассоциированных с повышенным риском развития шизофрении. В ходе анализа пространственной структуры генома авторами было выявлено взаимодействие этих энхансеров с промоторными областями генов, участвующих в метаболизме нейронов. Чтобы более детально исследовать функции этих генов и участие энхансеров в их регуляции, мы получили плазмидные и лентивирусные конструкции функционально активного репрессора транскрипции на основе системы CRISPR/SpyCas9, а также эндонуклеазной системы. Обсуждается использование этих конструкций в исследованиях функций энхансеров и генов, связанных с метаболизмом и регуляцией экспрессии генов в нейронах.

В докладе А.С.Ракитко (Генотек, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Депрессия и тревога в популяции: результаты пилотного проекта по изучению полногеномных ассоциаций» был представлен первичный анализ данных совместного проекта Российского национального консорциума по психиатрической генетике и медицинской генетической компании «Генотек» по изучению генетики

депрессии и тревоги на популяционной выборке России. Проект стартовал в начале 2019 года и на сегодня в анализ включены данные более, чем 2 500 участников. Используются геномные данные участников исследования и фенотипические данные, полученные в ходе он-лайн опроса, включающие данные Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Получены предварительные результаты, на основе которых после завершения проекта будет возможно проведение исследования типа GWAS и построения полигенных шкал риска для различных фенотипических характеристик, в том числе включающих симптомы тревоги и депрессии. Важным аспектом исследования является его популяционный характер, что позволит выявить генетические маркеры доклинических форм аффективных расстройств.

В докладе А.Е.Николишина (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии» [23] представлены результаты исследования, целью которого было проверить гипотезу о влиянии полиморфизмов дофаминовой (ДА) нейромедиаторной системы на риск развития депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью. Были изучены 104 стационарных пациента: 64 пациента с сочетанием диагнозов «алкогольная зависимость (АЗ)» и «депрессия» (F10.2 и F32, F33 по МКБ-10, средний возраст $41,23 \pm 9.903$ года) и 40 пациентов с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10, средний возраст $45,57 \pm 10.853$ лет) и 113 человек группы контроля (средний возраст 43.65 ± 4.318 лет). У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs1611115 гена DBH выше, чем у контрольной группы ($p=0,087$, тенденция). У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1108580 гена DBH выше, чем у пациентов с АЗ ($p=0,059$, тенденция). У пациентов с АЗ аллель А полиморфизма rs1108580 гена DBH увеличивает риск депрессии на 174,0% ($p=0,009$), генотип AA полиморфизма rs1108580 гена DBH увеличивает риск депрессии на 684,1% ($p=0,010$), генотип AG полиморфизма rs1108580 в гена DBH увеличивает риск депрессии на 261,1% ($p=0,010$). Впервые показано, что полиморфные варианты локуса rs1108580 гена DBH выступают как важные факторы риска развития депрессии у пациентов с АЗ. Полиморфизм rs1611115 гена DBH также может принимать важное участие в развитии депрессии у пациентов с АЗ, что требует дальнейшего изучения.

В докладе В.Б.Вантея (Липецкий областной наркологический диспансер, Липецк; Молодежная секция РНКПГ) «Эффективность профилактической программы, направленной на формирование трезвости у лиц, злоупотребляющих алкоголем,

не зависит от уровня генетического риска наркологических заболеваний» [7] были представлены результаты исследования, в котором была изучена продолжительность воздержания от алкоголя в зависимости от уровня генетического риска наркологических заболеваний, рассчитанного на основе вклада генетических полиморфизмов генов дофаминовой системы, у 35 взрослых мужчин, злоупотребляющих алкоголем. Установлено, что генетический риск не связан с длительностью воздержания от употребления алкоголя в условиях контроля трезвости.

В докладе Е.В.Михалицкой (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Молодежная секция РНКПГ) «Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств» [22] было отмечено, что одним из общих патогенетических механизмов формирования алкогольной зависимости и депрессивных расстройств может являться нарушение нейромедиаторных систем, в частности – дофаминовой. Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (PIP5K2A) играет важную роль в регуляции нейрональной возбудимости и синаптической дофаминовой нейротрансмиссии. В связи с этим, целью данной работы было оценить наличие ассоциаций полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. Проведенное исследование показало наличие различий в распределении частот генотипов трех полиморфизмов гена PIP5K2A (rs946961, rs1132816, и rs1417374) как между группами больных по сравнению с контрольной группой, так и между группами, выделенными на основании присутствия коморбидных депрессивных нарушений у больных с алкогольной зависимостью.

В докладе А.А.Федотовой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России, Москва) «Влияние полиморфизма Val158Met гена KOMT на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста “oddball” в норме и при шизофрении» [33] представлены результаты исследования 47 здоровых лиц и 48 больных шизофренией. Обнаружены различные эффекты полиморфизма Val158Met в группах нормы и больных. В группе нормы у лиц с генотипом Val/Val регистрировалась наиболее высокая амплитуда N100 и минимальное количество ошибочных ответов при выполнении теста “oddball”. В группе больных генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды N100 и низким качеством выполнения теста.

Экспериментальные генетические модели психических заболеваний

В докладе Е.А.Будыгина (Медицинский Центр Уэйк Форест, Уинстон-Салем, США) «Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминергической

нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам» [6] отмечено, что, несмотря на многолетнее изучение роли дофаминергических механизмов в процессе формирования алкогольной зависимости, полученные доказательства являются косвенными и корреляционными по своей сущности. Благодаря последним технологическим достижениям, появилась возможность изучить причинно-следственную связь между нейрохимическими изменениями в отдельных мозговых структурах и аддиктивным поведением. В представленной работе авторы использовали новейший оптогенетический подход для выявления роли дофаминергической нейромедиации в контроле мотивационного компонента потребления алкоголя.

В докладе Р.Р.Гайнетдинова (Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Трансгенные модели психических заболеваний» были описаны современные возможности анализа патогенеза психических заболеваний и разработки новых психофармакологических препаратов с использованием трансгенных экспериментальных животных. Подчеркнута необходимость комплексных трансляционных подходов с использованием данных геномных исследований и возможностей экспериментальной генетики.

В докладе А.В.Калуева (Юго-Западный Университет, Чунцин, КНР; Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург) «Геномные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях» [15] обсуждались возможности моделирования на экспериментальных животных аффективных расстройств, в том числе тревоги и депрессии. Были представлены результаты исследования по изучению экспрессии генов мозга мышей при хроническом 20-дневном социальном стрессе по методике проф. Н.Н.Кудрявцевой (ИЦГ) для экспериментального подтверждения гипотезы о генах-интеграторах в мозге, активность которых может специфически сопрягать тревожно-депрессивные механизмы патогенеза ЦНС. В докладе были впервые представлены данные о существовании ряда генов, экспрессия которых в гиппокампе и коре динамически меняется при переходе стресса от «тревожной» (10 дней) в «депрессивную фазу» (20 дней), в том числе ряд цитокиновых и клеточных структурных генов, экспрессия которых специфически изменена только в «переходной» стадии (15 дней). Полученные сведения позволяют по-новому взглянуть на геномику тревожно-депрессивного патогенеза ЦНС, и могут быть трансляционно значимыми, в том числе – с точки зрения поиска новых мишеней для терапии тревоги и депрессии на основе генов-интеграторов патогенеза.

В докладе И.М.Суханова (Институт фармакологии им.А.В.Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», Санкт-Петербург) «Крысы, нокаутные по гену дофаминавого транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний» [31] было отмечено, что линия крыс без функционального дофаминавого транспортера (DAT-KO крысы) была создана относительно недавно. Отсутствие DAT проявляется у этих животных двигательной гиперактивностью и когнитивными нарушениями. В наших исследованиях было продемонстрировано, что введение амфетамина и метилфенидата снижает гиперактивность у данных животных. При блокаде синтеза дофамина у DAT-KO крыс у животных развивается выраженный дефицит этого нейромедиатора, что на поведенческом уровне проявляется двигательной гипоактивностью и каталепсией. Данные поведенческие изменения могут быть обращены введением леводопы, антипаркинсонического лекарственного средства. Полученные результаты подтверждают полезность линии DAT-KO крыс для моделирования нейropsychических расстройств, в основе которых лежат нарушения дофаминовой нейромедиации.

Клинические и трансляционные аспекты генетических исследований в психиатрии

В докладе проф. Н.Г.Незнанова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Возможности и проблемы трансляционной психиатрии» был дан анализ современного состояния трансляционной психиатрии в России и в мире, как наиболее востребованного и актуального направления развития психиатрии как клинической дисциплины и современной науки. Выделены основные проблемы на пути реального внедрения достижений биологии, генетики, современных «омиксных» технологий в клиническую практику. Были сформулированы наиболее перспективные в настоящее время пути развития трансляционной психиатрии с опорой на клиническую практику и важнейшие вопросы организации психиатрической помощи населению России.

В докладе Г.Э.Мазо (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Терапевтическая резистентность при депрессии с позиций генетики и фармакогенетики» [21] было отмечено, что современные тенденции в развитии концепции терапевтически резистентных депрессий (ТРД) – попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме ТРД являются генетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии.

Очевидно, что генетический риск терапевтической резистентности не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа. По принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний терапевтическая резистентность может быть разделена на относительную и абсолютную. В настоящее время можно говорить о том, что пациенты с относительной и абсолютной резистентностью представляют две биологически гетерогенные группы, выделение которых требует разработки специальных лабораторных подходов, которые будут способствовать разработке персонализированного подхода к терапии.

В докладе Н.В.Семенов (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Этические аспекты проведения геномных исследований в психиатрии» [29] подчеркивалось, что в условиях сложности и неразрешенности ряда методологических вопросов, касающихся этики и защиты прав пациента с психическими расстройствами, эτικο-правовое регулирование геномных исследований у этой категории пациентов представляет собой специфическую междисциплинарную проблему, в решении которой необходимо объединение компетенций юристов, специалистов в области медицинской этики, психиатров, генетиков, медицинских психологов, специалистов по биобанкингу.

В докладе А.О.Кибитова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Возможности оценки генетического влияния на результаты комплексной терапии психических заболеваний: генетика терапевтического эффекта (therapy genetics)» была предложена концепция развития нового направления – генетики терапевтического эффекта: от отдельного препарата или метода – к системе стратификации пациентов на основе генетических маркеров для дифференцированного подхода в рамках реальной персонализации терапии. Развитие этого направления требует построения сложных динамических клинических фенотипов психических заболеваний и их систем, максимально информативных в отношении результатов комплексной терапии психиатрического пациента. Дизайн исследований должен быть проспективным, необходимо использовать трансомилогический подход и современные методы генетического анализа. Ожидаемые результаты нового направления исследований: оценка генетического влияния на результаты комплексной терапии психических расстройств и поиск генетических маркеров эффективности терапии; выявление и валидизация систем генетических маркеров для стратификации пациентов по ожидаемому уровню эффективности терапии, оценки риска развития терапевтической

резистентности, оценки уровня выраженности плацебо-эффекта.

В докладе А.Ю.Беспалова (Институт фармакологии им. А.В.Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), Санкт-Петербург) «Фенотипическое многообразие фармакодинамического ответа в доклинических исследованиях: перспективы использования в разработке персонализированной терапии» были описаны проблемы и перспективы развития возможностей для адекватной оценки фенотипа в доклинических исследованиях новых лекарственных средств для терапии психических заболеваний.

В докладе Р.В.Ахапкина (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва) «RDoc: интеграция или разобщение нейронауки и психопатологии?» [3] были представлены современные методологические подходы. Проект Research Domain Criteria (RDoC), ставший флагманом нейробиологических исследований в психиатрии, изначально был представлен как альтернатива традиционным классификациям DSM и МКБ. Однако RDoC и МКБ/DSM могут стать взаимодополняющими, а не взаимоисключающими. Клинико-психопатологический метод остается ценным, потому что он является единственными источником непосредственно наблюдаемых данных. Вычислительная наука является перспективным инструментом для соединения психопатологических и нейробиологических данных в будущем.

В докладе Д.А.Сычева и Д.В. Иващенко (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва) «Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет?» [32] отмечалось, что «омиксные» биомаркеры являются перспективными инструментами для персонализации фармакотерапии в том числе и психических заболеваний, так как позволяют прогнозировать индивидуальный профиль эффективности и безопасности психотропных препаратов. К «омиксным» биомаркерам относятся фармакогеномные, фармакопротеомные, фармакотранскриптомные, фармакометаболомные биомаркеры. Представлена методология разработки «омиксных» биомаркеров персонализации фармакотерапии: от оценки проблем фармакотерапии до системы имплементации биомаркеров в реальную клиническую практику.

В докладе Т.В.Жилевой (Приволжский исследовательский медицинский университет) Минздрава России, Нижний Новгород; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Генетические маркеры нарушений одноуглеродного обмена при шизофрении» [10] представлены результаты мировых данных и собственных исследований ассоциации ряда однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP), влияющих на одноуглеродный обмен, с риском развития шизоф-

рении и тяжестью отдельных кластеров ее симптомов. Определены направления для дальнейшего изучения роли ряда SNP ферментов цикла обмена фолатов и смежных биохимических процессов при шизофрении, в частности, их влияния на эффект персонифицированной коррекции нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении.

В докладе А.С.Глотова (Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)). «Избыточная масса тела: психиатрические и генетические аспекты» обсуждались сложные вопросы анализа генетического влияния на взаимосвязь психической и соматической патологии, в частности, ожирения и метаболического синдрома.

В докладе Г.В.Рукавишников (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Молодежная секция РНКПГ)) «Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний» [27] было отмечено, что в формировании депрессивной симптоматики и коморбидных соматических нарушений оказывается задействован каскад общих биологических компонентов, имеющих генетический базис, и, вероятно, общие триггеры, способствующие реализации генетически заложенного риска. Это дает основания предположить, что при определенных условиях может манифестировать как одно заболевание, так и кластер различных по феноменологическим характеристикам расстройств, объединенных общими генетически опосредованными патофизиологическими механизмами. На основании анализа эпидемиологических, клинических, патофизиологических и генетических исследований авторами была предложена гипотеза кластерной генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний.

В докладе А.Н.Яковлева и В.Б.Вантея (Липецкий областной наркологический диспансер, Липецк) «Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты» [34] представлены результаты исследования, в котором в нескольких несвязанных малых выборках изучены корреляции между генетическим риском химической зависимости, рассчитанным на основании вклада генетических маркеров дофаминовой системы, и фенотипом подростков 14-17 лет, не страдающих зависимостью. При повышении генетического риска возрастает склонность к поведенческим расстройствам, склонность к отказу от позитивных форм самоутверждения, усиливается интенсивность эйфории при первых пробах наркотика, а способность прогнозировать последствия потребления наркотиков снижается. Полученные корреляции могут быть важны для понимания механизма формирования зависимости у подростков с высоким уровнем генетического риска и разработки

индивидуальных профилактических программ. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в ходе более представительных исследований.

В докладе А.С.Бойко (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Молодежная секция РНКПГ)). «Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания» [5] представлены результаты генотипирования 28 полиморфизмов 5 генов дофаминовых рецепторов и 12 полиморфизмов гена дофаминового транспортера у 475 больных шизофренией и 135 здоровых лиц. Выявлены ассоциации нескольких полиморфизмов генов DRD2, DRD3 и SLC6A3 с ведущей симптоматикой и поздним дебютом шизофрении.

В докладе Н.Ю.Сафоновой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Генетические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона» [28] было отмечено, что немоторные симптомы болезни Паркинсона отражают мультисистемную природу расстройства. Немоторные проявления могут быть разными, что позволяет выделить несколько вариантов БП. Выявленные различия в немоторных проявлениях БП, позволяют предполагать различную генетическую природу подтипов БП и соответственно разрабатывать разные подходы к болезнью-модифицирующей терапии.

В докладе Е.Г.Полтавской (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Молодежная секция РНКПГ) «Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели RIP5K2A, GSK3B и AKT1» [25] отмечалось, что роль протеинкиназ при шизофрении активно изучается. Однако влияние полиморфизмов генов протеинкиназ на клинические проявления заболевания мало изучено. Было обследовано 384 пациента с диагнозом шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20) (269 пациентов с непрерывным течением шизофрении; 115 пациентов с эпизодическим течением болезни). Генотипирование полиморфизмов RIP5K2A (rs10828317, rs8341, rs746203), GSK3B (rs334558), AKT1 (rs3730358, rs1130214) проводилось методом ПЦР в реальном времени. Выявлена ассоциация rs8341 RIP5K2A с типом течением шизофрении. Генотип СТ был ассоциирован с непрерывным типом течения шизофрении, генотип ТТ – с эпизодическим. Нарушения фосфоинозитидного пути могут быть возможной причиной перехода к более тяжелому непрерывному течению шизофрении.

В докладе Ю.В.Коцюбинской (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Генетические факторы риска развития синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава» [18] было показано, что

в настоящее время синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СБД ВНЧС) не считается исключительно локальным расстройством, а, скорее, рассматривается как клинический исход совместного воздействия множества факторов (местных и системных), действующих одновременно и определяющих в конечном счете манифестацию заболевания. В рамках биопсихосоциальной концепции сформулирована гипотеза о значении для развития СБД ВНЧС полиморфизма генов COMT и ADRB-2, делающих этих лиц «уязвимыми» к развитию у них хронических болевых синдромов. Выяснено, что снижение активности COMT приводит к повышению уровня катехоламинов, в частности таких как адреналин, который способствует образованию стойких болевых состояний посредством стимуляции β_2 -адренергических рецепторов в периферической и центральной нервной системе.

В докладе Н.М.Вяловой (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск) «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией» [8] были представлены результаты исследования возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и генов ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивными расстройствами и наличием клинической ремиссии. Показана ассоциация полиморфных вариантов rs130058 гена HTR1B и rs1176744 гена HTR3B с депрессивными расстройствами. С клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S на 28-й день терапии, ассоциирован полиморфный вариант rs6298 гена HTR1B, а с ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17, ассоциированы полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена HTR2C. Полученные данные подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств.

В докладе М.А.Зеленовой (Научный центр психического здоровья РАН, Москва) «Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК» [11] было отмечено, что, несмотря на большое количество выявленных генов-кандидатов психических заболеваний, молекулярные механизмы большинства из них остаются неизвестными. Чтобы восполнить этот пробел, в данной работе авторы исследовали не гены, а геномные сети-кандидаты в группе детей с нарушениями психики. Выявление таких процессов в настоящее время видится более перспективным с точки зрения разработки терапевтических стратегий, чем определение генов-кандидатов.

Проблемы клинических аспектов генетических исследований в психиатрии обсуждались в докладах молодых ученых. В докладе Е.Д.Касьянова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минз-

драва России, Санкт-Петербург; Молодежная секция РНКПГ) «Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств» [16] была отмечена актуальность и перспективность семейных исследований в психиатрии на новом методологическом и научном уровне. Аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство) – мультифакториальные заболевания с полигенным наследованием, что предполагает задействованность множественных нейробиологических механизмов. Фенотип аффективных расстройств представляет собой гетерогенную группу клинически сходных психопатологических симптомов, что также значительно затрудняет обнаружение потенциальных биомаркеров и новых терапевтических мишеней. Изучение семей с высоким риском развития аффективных расстройств с использованием как клинического, так и молекулярно-генетического подходов, может во многом помочь в исследовании нейробиологического базиса депрессивных состояний, а также в выявлении эндофенотипов аффективных расстройств. Важнейшим критерием эндофенотипа является его наследуемость, что возможно доказать только в рамках семейного дизайна исследования. Выделены преимущества комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований на основе семейного дизайна.

Фармакогенетика психических заболеваний

В докладе проф. Е.М.Крупницкого (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Фармакогенетика химических зависимостей» [19] рассматриваются результаты фармакогенетических исследований в наркологии. Показано, что система фармакогенетических маркеров может быть использована для построения полигенных предиктивных систем предварительного прогноза эффективности и переносимости в рамках персонализации фармакотерапии аддиктивной патологии. Кроме того, указывается, что методы геной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

В докладе проф. С.А.Ивановой (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Новые подходы к фармакогенетике лекарственно индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией» [12] представлены результаты исследования по изучению полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости и генов, кодирующих ферменты метаболизма и синтеза дофамина и серотонина при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. В результате комплексного исследо-

вания 446 больных шизофренией и генотипирования 25 полиморфных вариантов генов MDR1, COMT, MAO-A, MAO-B, TPH1 и TPH2 выявлены ассоциации полиморфизмов rs1045642, rs2032582, rs4148739 (MDR1), rs6323 (MAO-A), rs1799836 (MAO-B) с развитием гиперпролактинемии. Отмечается необходимость дальнейших исследования для разработки персонализированных подходов к терапии.

В докладе Urs Heilbronner (Институт психиатрической геномики и феномики, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия; Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen)) «Генетические предикторы терапевтического ответа на препараты лития (Genetic predictors of lithium treatment response) [39] отмечено, что препараты лития остаются фармакологическими препаратами первой линии для лечения биполярного аффективного расстройства (БАР). Тем не менее, ответ на лечение неоднороден, что объясняется несколькими доказательными подходами, включая генетические факторы. К сожалению, ни гипотетические подходы, ни первичные полногеномные исследования (GWAS) не были успешны в определении генетических факторов гетерогенности ответа. Вероятно, это связано с низкой статистической мощностью и различными подходами к оценке фенотипа. Недавно GWAS Консорциума генетики лития (ConLiGen) идентифицировал четыре однонуклеотидных полиморфизма (SNP), опосредующих ответ на литий и расположенных в генах двух длинных некодирующих РНК. Этот успех был возможен только благодаря международному сотрудничеству и использованию единой шкалы оценки ответа на терапию литием.

В докладе Е.А.Блохиной (Институт фармакологии им.А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург) «Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при опиоидной зависимости» [4] были представлены результаты исследования, целью которого была оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем на эффективность противорецидивной терапии опиоидной наркомании имплантируемой и пероральной лекарственными формами налтрексона. В анализ были включены данные 540 больных опиоидной наркоманией принявших участие в исследованиях эффективности: 1) имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона (n=306); 2) сочетанного применения пероральной формы налтрексона и гуанфацина (n=234). Генотипирование больных проводили по следующим вариантам полиморфизма генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка - трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1). Вне зависимости от вида противорецидивной

терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) DRD4120bp ($p=0,05$; $OR(95\% ДИ) = 3.3(1.1-10.1)$); аллель C DRD2NcoI ($p=0,051$ $OR(95\% ДИ) = 2,86(1,09-7,52)$); генотип 9.9 DATVNTR40bp ($p=0,04$; $RR(95\%CI) = 1,4(1,3-1,5)$); напротив, варианты гаплотипа (CC+CT)-(TT)) по генам (OPRK1- DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения ($p=0,004$; $OR(95\% ДИ) = 7.4(1.8-30.4)$), анализ выживаемости Каплана-Мейера, $p=0,016$). Выявлен эффект аллеля T (2 повтора по 120 bp) локуса DRD4 521: носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели достоверно больший шанс завершения лечения зависимости по сравнению с гомозиготами CC ($p=0,039$; ТКФ Отношение шансов $OR(95\%CI) = 3.7(1.1-12.7)$). Имплантат налтрексона является высокоэффективным препаратом для лечения опиоидной наркомании, превосходящим по эффективности пероральный налтрексон, комбинацию перорального налтрексона с гуанфацином и плацебо. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных опиоидной наркоманией. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, что может повысить эффективность лечения.

В докладе Д.В.Иващенко (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Фармакогенетические факторы безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом» [13] отмечено, что фармакогенетические подходы к подбору безопасной дозы антипсихотиков активно разрабатываются в последние годы. К настоящему моменту проведено небольшое количество фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков, включающих подростков с острым психотическим эпизодом. Полиморфные варианты генов CYP2D6 и ABCB1 – наиболее вероятные кандидаты для фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков. Целью исследования было установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов CYP3A, CYP2D6, ABCB1 с параметрами безопасности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения. В исследование были включены 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст: $15,08 \pm 1,7$ лет. Всем пациентам был назначен антипсихотик в качестве основного препарата. Нами учтена также сопутствующая психофармакотерапия. Переносимость психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). От каждого пациента получен буккальный соскоб, проведено генотипирование полиморфных вариантов CYP3A4*22 (rs2740574), CYP3A5*3

(6986A>G, rs776746), CYP2D6*4, *10 (rs3892097, rs1065852), ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) методом ПЦР в реальном времени. Проведенный корреляционный анализ среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, AIMS со средней дозой антипсихотиков не выявил значимых ассоциаций. Выявлено, что носительство CYP2D6*4 ассоциировалось с наличием у пациента «Астении / вялости / повышенной утомляемости» (70% vs 3,6%, $p=0,039$), носительство CYP2D6*10 – с «Увеличением интенсивности сновидений» (53,8% vs 22,5%, $p=0,043$). Для полиморфных вариантов гена ABCB1 получены следующие ассоциации: «Увеличение длительности сна» чаще наблюдалось у гомозигот по полиморфным вариантам 2677G>T/A (50% vs 15,8%, $p=0,006$) и 3435C>T (41,7% vs 8,2%, $p=0,007$). Носители гомозиготы ТТ полиморфизма 2677G>T/A также чаще отмечали «Полиурию/полидипсию» (37,5% vs 5,18%, $p=0,045$). Таким образом, полиморфные варианты CYP2D6*4, *10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A и 3435C>T ассоциированы с наличием нежелательных симптомов на фоне антипсихотической терапии у подростков с острым психическим эпизодом.

В докладе Н.А.Сиваковой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири» [30] представлены результаты исследования распространенности аллельных вариантов гена CYP2D6*10 у больных эпилепсией в Северо-Западном и Сибирском регионах России. По результатам исследования были выявлены различия в распространенности аллелей ответственные за «промежуточные» уровни метаболизма в Северо-Западном и Сибирском регионах России, что может быть связано с генетическим дрейфом и накоплением аллелей, характерных для европейской и азиатской популяций.

На секции молодых ученых в докладе В.Я.Палаткина (Институт фармакологии им. А.В. Валдьмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург). «Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект» [24] рассматривалась проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов. Одним из основных лекарственных средств, применяемых в РФ для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является налтрексон. Однако данный препарат не оказывает влияния на такие симптомы, как импульсивность, влечение к употреблению опиоидов и стресс. Антагонисты алфа-2 адренорецепторов могут купировать данную симптоматику и, тем самым, повысить эффективность

терапии налтрексоном. Фармакогенетический анализ может быть полезен для определения больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии зависимости от опиоидов. Целью проведенного исследования являлась оценка вариабельности ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Представленная работа является многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо контролируемым клиническим исследованием с использованием фармакогенетического подхода. Научно обоснована хорошая переносимость и безопасность комбинации налтрексона и гуанфацина при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Выявлено умеренное стресспротективное и антикревлинговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов.

Научные генетические консорциумы в области психиатрии

В докладе проф. Michael O'Donovan и проф. Valentina Escott-Price (Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания; Консорциум по психиатрической геномике (PGC)). «Международный консорциум по психиатрической геномике (PGC): история, структура, важнейшие достижения» (Psychiatric Genomics Consortium (PGC): history, structure, major achievements) была представлена история создания крупнейшего в мире научного консорциума в области психиатрической генетики и геномики- Psychiatric Genomics Consortium (PGC), который был создан в 2007 году. За 12 лет работы PGC был проведен анализ крупнейших в мире выборок пациентов и контрольных индивидуумов для изучения генетической архитектуры основных психических заболеваний. Получены впечатляющие результаты, выявлены гены и генетические системы, которые вносят наибольший вклад в формирование генетического риска психических заболеваний, показан высокий уровень генетической общности различных нозологических форм психических заболеваний. Данные исследований PGC на сегодняшний день обладают наилучшим уровнем доказательности, на их основе проводятся различные дополнительные исследования, например с использованием полигенных шкал риска, результаты которых позволяют получить ответы на важнейшие вопросы психиатрической генетики и дают основания для трансляции в практику психиатрии. Дальнейшими направлениями работы PGC должны стать исследования с углубленным изучением фенотипа психических заболеваний и повышения уровня клинической ценности фенотипирования.

В докладе Urs Heilbronner (Институт психиатрической геномики и фенотики, Мюнхенский университет

Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Германия; Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen)) «Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen): достижения и коллаборации (The international consortium of lithium genetics (ConLiGen): achievements and collaborations) [40] была представлена деятельность международного консорциума по фармакогенетике препаратов лития. Хотя общеизвестно, что ответ на терапию препаратами лития является наследуемой чертой, имеющиеся исследования фармакогенетики терапии лечения литием в прошлом дали мало воспроизводимых результатов. Консорциум генетики лития (ConLiGen) был создан Thomas G. Schulze и Francis J. McMahon в 2008 году для преодоления этих ограничений. В настоящее время исследователи из 39 стран присоединились к консорциуму, что делает его по-настоящему международным проектом. Отличительной чертой консорциума является использование 11-балльной шкалы ответа на терапию литием, сформированной Martin Alda и его коллегами. Объединение данных по генотипам более чем 2500 пациентов, фенотипированных при помощи этой стандартизированной шкалы ответов, привело к первоначальным успехам, которые формируют основу для дальнейших исследований.

В докладе А.Грязновой (Институт психиатрической геномики и феномики, Мюнхенский университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Германия) «Инфраструктура «PsyCourse» как пример организации лонгитудинального исследования в области биологической психиатрии (PsyCourse infrastructure as example for longitudinal research in biological psychiatry) [38] был представлен детальный дизайн и схема проспективного исследования «PsyCourse». Генетические факторы и факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии психических заболеваний. Лонгитудинальные исследования со сбором большого количества фенотипов и биоматериала помогают понять это сложное взаимодействие. PsyCourse – обсервационное продольное многоцентровое (19 центров) исследование тяжелых психических расстройств, проводимое в Германии и Австрии, которое на сегодняшний день включает данные более чем 1500 пациентов и контрольных лиц. В докладе дан обзор ключевых свойств исследования PsyCourse и, в частности, его инфраструктуры. Помимо протокола исследования, представлена информация об инструментах ИТ, управлении данными, защите данных, контроле качества, анализе данных и обмене данными с сотрудниками. Докладчик подчеркнул необходимость фундаментальной подготовки исследователей в проекте.

В докладе А.О.Кибитова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России, Москва; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)). «Российский

национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций» [17] были представлены предпосылки и история создания, цели и задачи, а также принципы организации и работы Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ) [35]. Было отмечено, что в России до сих пор не проведено ни одного полногеномного ассоциативного исследования типа GWAS в области психиатрической генетики и популяция России не изучена на современном технологическом и научном уровне. Данные о российской популяции практически не представлены в международных публикациях, не включены в современные мета-анализы и не используются для построения моделей повышения качества оказания медицинской помощи пациентам психиатрического профиля. Нет собственных национальных геномных данных для разработки отечественных стандартов и рекомендаций в области фармакогенетики психических заболеваний. Все эти задачи невозможно решить в одном научном центре или в рамках единичных временных коллабораций двух центров. Единственным реальным и прагматическим решением может быть создание консорциума по психиатрической генетике национального уровня. Цель Консорциума: изучение генетических основ психических заболеваний в российской популяции для повышения эффективности их профилактики и лечения [35]. В докладе были подведены первые итоги работы за два года, дан краткий обзор завершенных, текущих и планируемых проектов в рамках РНКПГ.

В докладе Е.Д.Касьянова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Молодежная секция РНКПГ). «Молодежная секция Российского национального консорциума по психиатрической генетике: старт проекта по развитию кадрового резерва для профессионального роста» был представлен проект РНКПГ по развитию кадрового резерва – с сентября 2019г. начато формирование Молодежной Секции консорциума, участие в которой дает молодым ученым: возможности профессионального и научного роста; освоения современных методов и технологий; участия в наборе пациентов, анализе данных и рейтинговых публикациях. За 2 месяца участниками Молодежной секции стали более 20 молодых ученых, студентов, аспирантов и ординаторов. Более половины участников Молодежной секции выступили с докладами на конференции.

Биоинформатика в исследованиях по психиатрической генетике и геномике

Отдельный симпозиум был посвящен биоинформатическим методам и подходам в популяционных исследованиях генетики и геномики психических заболеваний. В рамках этого симпозиума были

рассмотрены и проанализированы: современные возможности биоинформатики и анализа больших данных на примере сотрудничества PGC с Британским биобанком (UK BioBank) (Valentina Escott-Price (Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания; Консорциум по психиатрической геномике (PGC)) Биоинформатика в популяционных генетических исследованиях психических заболеваний (Bioinformatics in population genetic studies of mental illness); Важнейшие аспекты специфики биоинформатического анализа сложных в этническом плане попу-

ляций, таких как популяция России (А.С.Ракитко (Генотек, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Биоинформатический анализ мультиэтнических коллекций при полногеномном поиске ассоциаций с психическими заболеваниями); Новые возможности анализа сложных поведенческих фенотипов на основе биоинформатических технологии (А.Е.Шиков Институт Биоинформатики, Городская больница № 49, Санкт-Петербург) Поиск молекулярных детерминант сложных поведенческих признаков человека с применением биоинформатического анализа данных GWAS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашкин Д.А., Куришев А.О., Смирнова С.В., Карпов В.Е., Голимбет В.Е. Эпигеномное редактирование потенциальных энхансеров генов риска шизофрении: подходы к оптимизации генетических конструкций // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 103-105.
2. Алфимова М.В. Многофакторные полигенные модели в персонализированной психиатрии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 55-57.
3. Ахапкин Р.В. RDoC: интеграция или разобщение нейронауки и психопатологии? // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 65-66.
4. Блохина Е.А., Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Палаткин В.Я., Ярославцева Т.С., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э. Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при синдроме зависимости от опиоидов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 61-64.
5. Бойко А.С., Пожидаев И.В., Падерина Д.З., Семке А.В. Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 93-94.
6. Будыгин Е.А. Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминергической нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 39-40.
7. Вантей В.Б., Яковлев А.Н., Витчинкина В.И. Эффективность профилактической программы, направленной на формирование трезвости у лиц, злоупотребляющих алкоголем, не зависит от уровня генетического риска наркологических заболеваний // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 122-123.
8. Вялова Н.М., Симуткин Г.Г. Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 95-97.
9. Голимбет В.Е., Голов А.К., Кондратьев Н.В. Эра POST-GWAS в генетике шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 6-7.
10. Жилева Т.В., Пятайкина А.С., Благоданова А.С., Мазо Г.Э. Генетические маркеры нарушений углеводного метаболизма при шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 67-69.
11. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 101-102.
12. Иванова С.А. Новые подходы к фармакогенетике лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 21-23.
13. Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рижикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 75-77.
14. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Валинуров Р.Г., Ахмерова И.Ю., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 82-83.
15. Калусев А.В., Демин К.А., Волгин А.Д. Геномные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 48-50.
16. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 106-108.
17. Кибитов А.О. Российский национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 31-35.
18. Коцюбинская Ю.В. Генетические факторы риска развития синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 88-90.
19. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 12-20.
20. Куриная О.С., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г. Хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 80-81.
21. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 43-47.
22. Михалицкая Е.В., Рощина О.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 124-126.
23. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Кибитов А.О. Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 112-114.
24. Палаткин В.Я., Кибитов А.О., Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., Бродянский В.М., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э. Вариативность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 118-121.
25. Полтавская Е.Г., Федоренко О.Ю. Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели PIP5K2A, GSK3B И AKT1 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 98-100.
26. Розанов В.А., Мазо Г.Э., Кулемин Н.А., Горбачев А.Ю., Касьянов Е.Д. Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии – анализ основных результатов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 58-60.
27. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 78-79.
28. Сафонова Н.Ю. Генетические аспекты немоторных проявлений болезни паркинсона // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4-1. С. 86-87.
29. Семенова Н.В. Этические аспекты проведения геномных иссле-

- дований в психиатрии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 41–42.
30. Сивакова Н.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Липатова Л.В., Толмачев М.Ю., Насырова Р.Ф. Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 (100C>T, RS1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 91–92.
 31. Суханов И.М., Лео Д., Тур М.А., Белозерцева И.В., Савченко А.А., Гайнетдинов Р.Р. Крысы, нокаутные по гену дофаминавого транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 84–85.
 32. Сычев Д.А. Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет? // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 24–25.
 33. Федотова А.А., Киренская А.В. Влияние полиморфизма VAL158MET гена КОМТ на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста «ODDBALL» в норме и при шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 109–111.
 34. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Витчинкина В.И. Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты // Обзорение психиатрии и медицинской психологии В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 73–74.
 35. Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A., Levchenko A., Gainetdinov R.R., Semke A.V., Simutkin G.G., Gareeva A.E., Glotov A.S., Gryaznova A., Iourov I.Y., Krupitsky E.M., Lebedev I.N., Mazo G.E., Kaleda V.G., Abramova L.I., Oleichik I.V., Nasykhova Y.A., Nasyrova R.F., Nikolishin A.E., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Timerbulatov I.F., Brodyansky V.M., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blokhina E.A., Zvartau E.E., Blagonravova A.S., Aftanas L.I., Bokhan N.A., Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Anokhina I.P., Khusnutdinova E.K., Klyushnik T.P., Neznakov N.G., Stepanov V.A., Schulze T.G., Kibitov A.O. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium // Mol. Psychiatry. 2019. Vol. 24. N 8. P. 1099–1111.
 36. Carl L.Z., Hall F.S., Bell R.L. Dopamine genetics: substance use disorders vs. Parkinson's disease // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 36–38.
 37. Escott-Price V. Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 8–11.
 38. Gryaznova A. The PSYCOURSE infrastructure as an example for longitudinal research in biological psychiatry // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 53–54.
 39. Heilbronner U. Genetic predictors of lithium response // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 26–27.
 40. Heilbronner U. The international consortium of lithium genetics (CONLIGEN): achievements and collaborations // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019. № 4–1. С. 51–52.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНОГО РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо, Е.М. Крупицкий

В статье представлен обзор научных докладов, представленных на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2019 года. Конференция была посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических заболеваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости). В рамках конференции ведущие иностранные и российские специалисты обсудили проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном-окружающая среда», фармакогенетики терапевтических и побочных эффектов фармакотерапии психических и наркологических заболеваний, а также вопросы генетического влияния на резуль-

таты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта – therapy genetics). Были представлены концептуальные и теоретические доклады, результаты как клинических исследований, так и исследований на животных с использованием генетических экспериментальных моделей. Значительная часть докладов была посвящена проблемам трансляции результатов генетических и фармакогенетических исследований в области психиатрии, а также актуальным вопросам внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии. Прошла дискуссия в рамках круглого стола по обмену опытом и международной коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Российский национальный консорциум по психиатрической генетике.

Ключевые слова: психиатрия, генетика, геномика, фармакогенетика, научные генетические консорциумы

RECENT ACHIEVEMENTS AND PROMISING DEVELOPMENTS IN GENETICS AND PHARMACOGENETICS OF MENTAL DISORDERS

A.O. Kibitov, G.V. Rukavishnikov, G.E. Mazo, E.M. Krupitsky

The article offers an overview of research papers presented at the Russian conference with international participation 'Genetics and pharmacogenetics of mental disorders' (St. Petersburg, December 2–3, 2019). The conference focused on fundamental and applied issues of genetics and pharmacogenetics of principal mental disorders (schizophrenia, affective disorders, bipolar disorder, chemical and behavioral addictions). Foreign and Russian participants discussed the subjects of genetic control for the psychiatric risk population, genome-environment interactions, pharmacogenetics of therapeutic and adverse effects in pharmacotherapy of mental disorders and addictions, and also genetic influences on outcome of complex therapy

(so called 'therapy genetics'). The participants presented conceptual and theoretic papers as well as findings of clinical and also experimental research using animal genetic models. Significant number of papers dealt with translation of results of genetic and pharmacogenetic investigations into psychiatric practice, and also more active involvement of pharmacogenetic methods. A round-table discussion concerned international collaboration between psychiatric genetics consortia including the Russian National Psychiatric Genetics Consortium.

Key words: psychiatry, genetics, genomics, pharmacogenetics, research genetics consortia

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России, г.Москва; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: druggen@mail.ru

Рукавишников Григорий Викторович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: grigory_v_r@mail.ru

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

Крупицкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева. Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний института фармакологии им. А.В. Вальдмана 1-го СПбГМУ им. И.П.Павлова. Санкт-Петербург; e-mail: krueator@gmail.com