

ИЗДАНИЕ
Российского общества психиатров,
ФГУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Росздрава»

Журнал включен в рекомендованный ВАК РФ
Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ТОМ 21

Выпуск 1

Главный редактор И. Я. ГУРОВИЧ

Редакционная коллегия:

Х. ВАН ЭНГЕЛАНД (Нидерланды), С. И. ГАВРИЛОВА, А. Г. ГОФМАН,
В. П. КОТОВ, В. Н. КРАСНОВ (зам. главного редактора),
Т. С. МЕЛЬНИКОВА, Б. К. М. РААС (Нидерланды), И. И. СЕРГЕЕВ, М. Г. УЗБЕКОВ,
А. Б. ХОЛМОГорова, А. Б. ШМУКЛЕР (ответственный секретарь)

Редакционный совет:

О. П. ВЕРТОГРАДОВА (Москва), Д. Ю. ВЕЛЬТИЩЕВ,
Р. Н. ВИНОГРАДОВА (Тверь), В. Н. КОЗЫРЕВ (Москва),
В. Г. КОСЕНКО (Краснодар), Н. Д. ЛАКОСИНА (Москва),
О. В. ЛИМАНКИН (Санкт-Петербург), Е. Б. ЛЮБОВ (Москва),
В. В. МАКАРОВ (Москва), С. Н. МОСОЛОВ (Москва),
Б. Н. ПИВЕНЬ (Барнаул), Ю. И. ПОЛИЩУК (Москва),
В. Я. СЕМКЕ (Томск), А. А. УТКИН (Омск),
Л. К. ХОХЛОВ (Ярославль), С. Ю. ЦИРКИН (Москва),
Б. Д. ЦЫГАНКОВ (Москва), Л. К. ШАЙДУКОВА (Казань),
Ю. С. ШЕВЧЕНКО (Москва), В. М. ШКЛОВСКИЙ (Москва),
В. С. ЯСТРЕБОВ (Москва), К. К. ЯХИН (Казань)

Секретарь Я. А. СТОРОЖАКОВА
Зав. редакцией Л. И. САЛЬНИКОВА

Москва, 2011

THE JOURNAL
of the Russian Society of Psychiatrists,
Moscow Research Institute of Psychiatry of the Russian Federation

SOCIAL AND CLINICAL PSYCHIATRY

VOLUME 21

Number 1

Editor-in-Chief — I. Ya. GUROVICH

Editorial Board:

H. VAN ENGELAND (the Netherlands), S. I. GAVRILOVA, A. G. GOFMAN,
V. P. KOTOV, V. N. KRASNOV (deputy editor-in-chief),
T. S. MELNIKOVA, B. C. M. RAES (the Netherlands), I. I. SERGEYEV, M. G. UZBEKOV,
A. B. KHOLMOGOROVA, A. B. SHMUKLER (executive secretary)

Editorial Council:

O. P. VERTOGRADOVA (Moscow), D. Yu. VELTISCHEV,
R. N. VINOGRADOVA (Tver), V. N. KOZYREV (Moscow),
V. G. KOSENKO (Krasnodar), N. D. LAKOSINA (Moscow),
O. V. LIMANKIN (St. Peterburg), E. B. LYUBOV (Moscow),
V. V. MAKAROV (Moscow), S. N. MOSOLOV (Moscow),
B. N. PIVEN (Barnaul), Yu. I. POLISCHUK (Moscow),
V. Ya. SEMKE (Tomsk), A. A. UTKIN (Omsk),
L. K. KHOKHLOV (Yaroslavl), S. Yu. TSIRKIN (Moscow),
B. D. TSYGANKOV (Moscow), L. K. SHAIDUKOVA (Kazan),
J. S. SHEVCHENKO (Moscow), V. M. SHKLOVSKY (Moscow),
V. S. YASTREBOV (Moscow), K. K. YAKHIN (Kazan)

Secretary Ya. A. STOROZHAKOVA
Office manager L. I. SALNIKOVA

Moscow, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Гурович И.Я. Журналу «Социальная и клиническая психиатрия» – 20 лет.....	5
Идрисов К.А. Полипрофессиональный подход к диагностике и лечению тревожных расстройств в условиях длительной чрезвычайной ситуации	6
Прибытков А.А. Психогенные послеродовые депрессии непсихотического уровня (клиническая картина и опыт терапии) ...	9
Кибрик Н.Д., Лужников Е.А., Бадалян А.В., Саркисов С.А., Буткова Т.В. Суицидальное поведение при дисгармоничных парных отношениях.....	14
Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии	20
Алферова В.В., Узбеков М.Г., Миссионщик Э.Ю., Лукьянюк Е.В., Гехт А.Б., Шкловский В.М., Шихов С.Н. Хронический оксидантный стресс и особенности биотрансформации эндотоксинов у больных с очаговым нарушением неврологических функций.....	25
Говорин Н.В., Васильева А.И. Нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции при острой шизофрении.....	29
Эмптедж Н.П., Стурм Р.С., Робинсон Р.Л. Депрессия и коморбидная боль как предикторы функциональных ограничений, потери работы, страховки и удорожания стоимости медицинской помощи	34

Обсуждение проблемы классификации психических расстройств

Корень Е.В., Ковалев А.И. Перспективы классификации в детской психиатрии.....	37
---	----

ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Дороднова А.С., Калашникова И.И. Ресоциализирующий эффект антипсихотиков в комплексной терапии больных с впервые возникшими психотическими состояниями	43
Мюлиен Д., Хьюзар К., Брехер М. Профиль безопасности и переносимость кветиапина fumarata с длительным высвобождением, принимаемого один раз в день, при лечении обострения шизофрении: данные пула рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований	49

ОБЗОРЫ

Хальшоф Пол Х.Е., Канн Р.С. Что происходит после первого эпизода? Обзор литературы о развитии изменений структуры мозга у больных хронической шизофренией.....	54
Никитина И.В., Холмогорова А.Б. Социальная тревожность: содержание понятия и основные направления изучения. Часть 2	60
Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинко-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 2	68
Эффективность, безопасность и переносимость сертралина в сравнении с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (расширенные рефераты зарубежных публикаций)	76
Азорин Ж.-М., Каладян А., Факра Э., Адида М. Применение сертиндола для лечения шизофрении	81
Бишара Д. Инъекции палиперидона один раз в месяц при лечении шизофрении	87
Комосса К., Руммель-Клюге К., Хангер Х., Шмид Ф., Шварц С., Сильвейра да Мота Нето Дж.И., Кислинг В., Лёхт С. Амисульприд в сравнении с другими атипичными антипсихотиками при лечении шизофрении	91

ОБСУЖДЕНИЯ, ДИСКУССИИ

Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., Лещенко Л.В., Плотников А.В., Примоченок А.А., Санашева И.Д., Сартакова О.В., Смирнова Н.П. Некоторые итоги изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга	94
--	----

ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ

Двирский А.Е. Естественно-научные воззрения и вклад в общую психопатологию профессора Харьковского университета П.А.Бутковского (к 175-летию преподавания и публикации первого руководства по психиатрии в России)	100
Комментарии рецензента проф. Ю.И.Полищука.....	105

ИНФОРМАЦИЯ

О XV съезде психиатров России, включающего конференции «Современные проблемы психиатрии, наркологии и психотерапии в свете постдипломного образования в России» и «Прогресс и качество помощи в психиатрии».....	106
--	-----

ЮБИЛЕИ

Сергеев Игорь Иванович	110
------------------------------	-----

НЕКРОЛОГ

Обухов Геннадий Алексеевич	111
----------------------------------	-----

CONTENTS

Gurovich I.Ya. The journal Social and Clinical Psychiatry celebrates its 20th anniversary (Editorial)	5
Idrisov K.A. Polyprofessional approach to diagnosis and therapy of anxiety disorders in circumstances of long-term emergency situation	6
Pribytkov A.A. Psychogenic postpartum non-psychotic depression (clinical picture and treatment experience).....	9
Kibrik N.D., Louzhnikov E.A., Badalyan A.V., Sarkisov S.A., Boutkova T.V. Suicidal behavior in couples with disharmonious relations	14
Govorin N.V., Ozornina N.V., Ozornin A.S. Changes in the cytokines levels in the course of psychopharmacotherapy of patients with the first psychotic episode in schizophrenia	20
Alfyorova V.V., Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Loukyanyuk E.V., Geht A.B., Shklovsky V.M., Shikhov S.N. Chronic oxidation stress and biotransformation of endotoxins in patients with focal impairment of neurological functions	25
Govorin N.V., Vasilyeva A.I. Neuromarkers and endothelial dysfunction characteristics in acute schizophrenia	29
Emptage N.P., Sturm R.S., Robinson R.L. Depression and comorbid pain as predictor of disability, employment, insurance status, and health care costs	34

Discussion on classification of mental disorders

Koren E.V., Kovalyov A.I. Classification perspectives in child psychiatry.....	37
---	----

TREATMENT OF MENTAL DISORDERS

Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Dorodnova A.S., Kalashnikova I.I. Resocialization effect of antipsychotics in complex treatment of patients with first psychotic episode.....	43
Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies.....	49

REVIEWS

Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia.....	54
Nikitina I.V., Kholmogorova A.B. Social anxiousness: content of concept and main directions of investigation. Part 2.....	60
Ivanova G.P., Gorobets L.N. Modern views on clinical-psychopathological and immuno-endocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part II	68
Effectiveness, safety and tolerability of sertraline in comparison with other selective serotonin reuptake inhibitors (summary of foreign publications).....	76
Azarin J.-M., Kaladjian A., Fakra E., Adida M. Sertindole for the treatment of schizophrenia	81
Bishara D. Once-monthly Paliperidone injection for the treatment of schizophrenia.....	87
Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Silveira da Mota Neto J.I., Kissling W., Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.....	91

DISCUSSION

Piven B.N., Sheremetyeva I.I., Leschenko L.V., Plotnikov A.V., Primochenok A.A., Sanasheva I.D., Sartakova O.V., Smirnova N.P. Summing-up the results of investigations of exogenous-organic brain disorders	94
---	----

HISTORY OF PSYCHIATRY

Dvirsky A.E. Professor P. A. Boutkovsky of the Kharkov University: Scientific ideas and contribution to general psychopathology (175 th anniversary of teaching and publishing the first in Russia manual on psychiatry)	100
Commentary by Professor Yu.I.Polischuk.....	105

INFORMATION

The 15th Congress of psychiatrists of Russia, including conferences ‘Current dilemmas in psychiatry, narcology and psychotherapy in the light of post-graduate training in Russia’ and ‘Progress and the quality of care in psychiatry’	106
---	-----

ANNIVERSARIES

Igor I. Sergeev	110
------------------------------	-----

OBITUARY

Gennady A. Obukhov	111
---------------------------------	-----

ЖУРНАЛУ «СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ» – 20 ЛЕТ

Двадцать лет существования журнала – срок, который заставляет хотя бы очень кратко, не в юбилейном, а рабочем стиле отметить основное в его работе за указанный довольно длительный период.

Первый номер журнала «Социальная и клиническая психиатрия» вышел в 1991 году. За прошедшие 20 лет редакция стремилась утвердить и расширить направление журнала: при освещении актуальных проблем практически всех аспектов психиатрической науки и практики был сделан акцент на социальных аспектах психиатрии, связанных с распространенностью, клиникой психических заболеваний и организацией психиатрической помощи. Это не означает меньшего внимания к клинике и терапии (выделен специальный постоянный раздел), клиническим и клинико-патогенетическим аспектам различных областей психиатрии: аффективным расстройствам, шизофрении, детско-подростковой психиатрии, органическим поражениям головного мозга и эпилепсии, стрессовым расстройствам, сочетанию психических нарушений с болезнями зависимости, суицидологии, психиатрической эндокринологии, патологии речи и нейрореабилитации, психотерапии и клинической психологии, биологической психиатрии, нашедших отражение в публикациях оригинальных исследований, в разделах обсуждение, дискуссии, обзорах и рецензиях на наиболее интересные работы и монографии.

Еще один акцент – это внимание к организации психиатрической помощи и практике, в связи с чем журнал отличается широкими и постоянными свя-

зями с региональными психиатрическими службами и учреждениями.

Наконец, будучи органом Российского общества психиатров, журнал регулярно публикует относящиеся к деятельности общества материалы, отчеты о проводимых конференциях, пленумах и съездах, отражает жизнь психиатрического сообщества, отмечая значительные даты психиатрических учреждений, видных психиатров – ученых и организаторов психиатрической помощи.

С другой стороны, журнал зарекомендовал себя высокой требовательностью к принимаемым в печать материалам. В настоящее время он входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны публиковаться основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук. Кроме работ отечественных авторов, в журнале публикуются также статьи известных зарубежных ученых, редакция стремится также информировать читателей об обсуждаемых проблемах психиатрической науки в мировой психиатрии и вопросах, которым особое значение придает Всемирная ассоциация психиатров.

20 лет были годами становления, накопления опыта и последовательной регулярной работы; журнал имеет четкие приоритеты, широкий круг авторов и читателей во всех регионах России и оптимистические планы на будущие годы.

*Главный редактор
профессор И.Я.Гурович*

ПОЛИПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ СИТУАЦИИ

К. А. Идрисов

Чеченский государственный университет

Тревожные расстройства относятся к наиболее частым формам психической патологии, встречающейся на уровне первичной медицинской сети [1, 2].

В условиях длительной военной ситуации, когда жизнеугрожающие события для населения становятся неотъемлемой частью существования, тревога становится постоянным психическим феноменом, оказывающим влияние на личностном и поведенческом уровнях. Примером может быть тревога, возникающая в ответ на условный раздражитель, связь которого с самой опасностью (с безусловным раздражителем) вытеснена или забыта.

Одной из частых патологий из спектра тревожных расстройств, с которой сталкиваются интернисты, является паническое расстройство (ПР). Больные с ПР редко обращаются за помощью к специалистам в области психического здоровья, особенно на начальном этапе развития заболевания. Тревожно-вегетативные кризы с симпатoadреналовыми или вагоинсулярными проявлениями, которые сейчас принято называть панические атаки (ПА), являются главным поводом обращения пациентов к терапевтам или неврологам. Однако, как показывает практика, использование только биологически ориентированных подходов в терапии этих расстройств оказываются недостаточно эффективными. Согласно современной биопсихосоциальной модели формирования психических расстройств, терапевтические подходы необходимо строить с учетом как биологического, так и психического компонента в развитии заболевания, что требует вовлечения в лечебный процесс специалистов в области психического здоровья (психиатра, психотерапевта, клинического психолога) [3].

Материал и методы

Объектом специального исследования стала группа пациентов кабинета психотерапии территориальной поликлиники №7 г.Грозного. Этот кабинет был организован в конце 2003 года на основе модели оказания помощи больным с депрессивными расстройствами [1] и ставил

своей задачей оказание психотерапевтической помощи широкому кругу пациентов поликлиники, имеющих непсихотические психические расстройства (НПР) в результате стрессовых факторов военного времени. Больных в кабинет направляли врачи поликлиники в случае выявления психопатологических симптомов. В кабинете психотерапии проводилась углубленная диагностика состояния пациентов и, если диагноз психического расстройства подтверждался, больному предлагалось лечение с совместным наблюдением с лечащим врачом.

Анализируемая выборка составила 275 человек, которым было проведено лечение в кабинете психотерапии и изучен анамнез в течение одного года после проведенного лечения, из которых больные с тревожными расстройствами составили 33 (12%) человека. Для исследования уровня тревоги и депрессии использовались шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS) и шкала Гамильтона для определения депрессии (HDRS-17).

Результаты и обсуждение

В общей структуре больных, пролеченных в кабинете психотерапии, больные тревожными расстройствами (ТР) занимали 12%. Среди больных ТР женщины составили 61%, мужчины – 39%. Длительность актуальных симптомов ТР на момент обращения в кабинет психотерапии составила: у 8% – до 6 месяцев, у 25% – до 1 года, у 14% – до 2-х лет, у 53% – свыше 2-х лет. Психотравмирующие события в анамнезе имелись у 42,4% больных.

Половина больных с ТР предъявляли жалобы соматического характера, относящиеся к различным органам и системам: сердечно-сосудистой системе – 32%, дыхательной системе – 24%, желудочно-кишечному тракту – 4%. Длительность этих жалоб составляла: у 8% – до 6 месяцев, у 11% – до 1 года, а у 39% – свыше 2-х лет. Средний уровень тревоги (HARS) у больных ТР составил $25,20 \pm 7,49$, а у 21 больного отмечался еще и повышенный уровень депрессии (HDRS-17) $18,83 \pm 5,38$.

Эффективность терапевтических мероприятий у больных с тревожными расстройствами (n=33)

Степень декомпенсации	До проведения терапии абс. (%)	После проведения терапии абс. (%)
1. Нарушения полностью компенсированы, не влияют на продуктивную деятельность, бытовую активность	0	21 (63,6%)*
2. Элементы декомпенсации, ошибки, упущения в работе, ограничение бытовой активности	21 (63,6%)	7 (21,2%)
3. Выраженная декомпенсация, существенное снижение продуктивности, временная нетрудоспособность	12 (36,4%)	5 (15,2%)

Примечания: * – $t=5,25$; $p<0,001$; $rs=0,400$ при $p<0,001$.

Больные с паническими расстройствами (ПР) составили треть больных в структуре ТР (36,4%). Основным признаком этого расстройства являлись повторные приступы тяжелой тревоги (паники), которые не ограничивались определенной ситуацией и обстоятельствами и поэтому были для пациентов непредсказуемы.

Только для 4 (12,1%) человек из группы с ТР оказалось возможным ограничиться проведением психотерапии, для 3 (9,1%) человек была использована только психофармакотерапия, однако для большинства пациентов из этой группы, 26 (78,8%) человек, оказалось необходимым комбинирование методов фармакотерапии и психотерапии. Основной целью терапии было стремление полного или значительного обратного развития клинических симптомов тревожного расстройства.

Для фармакотерапии тревожных расстройств использовались транквилизаторы (алпразолам, феназепам), нейролептики (эглонил, сонапакс), антидепрессанты (паксил, амитриптилин, доксерпин), нормотимики (карбамазепин) и ноотропы (ноотропил, пантогам, фенибут).

Наряду с симптоматической психофармакотерапией центральное место в терапии тревожных расстройств отводилось когнитивно-поведенческой психотерапии и релаксационным тренингам. Согласно когнитивной модели тревожного расстройства А.Бека [4] в мышлении тревожного пациента доминируют темы опасности, то есть он предполагает события, которые будут иметь пагубные последствия для него или его семьи, имущества и других ценностей. Восприятие опасности тревожными пациентами основано на ложных предположениях или оно чрезмерно, в то время как нормальная реакция основана на более точной оценке риска и размеров опасности. Тревожные пациенты испытывают значительные трудности в распознавании сигналов безопасности и других свидетельств, которые уменьшают угрозу опасности.

Для проведения релаксационного тренинга был использован метод прогрессивной мышечной релаксации по Джекобсону, адаптированный нами для использования в условиях длительной чрезвычайной ситуации, с включением в систему мышечных упражнений нескольких дыхательных упражнений.

Особенностью использования этих методов являлись длительность установления доверия и

подробная разъяснительная работа с пациентами на предварительном этапе и в начале проведения курса лечения. Общий принцип использования этих методов заключался в постепенном переходе от психофармакологического (для нормализации общего психического состояния и коррекции поведенческих нарушений) к индивидуальному и групповому методам психотерапии.

Длительность терапии определялась индивидуально и в среднем составляла 3–4 месяца с частотой сеансов 1–2 раза в неделю с последующим наблюдением в течение года и сохранением за пациентом права повторного обращения в случае ухудшения состояния. Комплекс проведенных мероприятий позволил добиться значительного улучшения состояния у 63,6% больных, улучшения состояния у 21,2% и не удалось существенно изменить состояние больных в 15,2% случаев (таблица).

Изменение состояния после окончания курса лечения контролировалось повторной оценкой уровня тревоги и депрессии с использованием психометрических шкал. Усредненный уровень тревоги (HARS) составил $10,83 \pm 4,75$ ($t=13,62$; $p<0,01$), уровень депрессии (HDRS-17) $8,17 \pm 2,48$ ($t=9,87$; $p<0,01$).

У 12 (36,3%) человек в течение года после окончания лечения произошло обострение тревожной симптоматики, что потребовало проведения дополнительных терапевтических мероприятий.

Существенным моментом в выявлении, диагностике и лечении ТР явилось вовлечение в эту работу врачей поликлиники, которыми было направлено 53,1% больных. Хотя на начальном этапе организации взаимодействия у врачей поликлиники и были определенные трудности в осознании важности ранней диагностики непсихотических психических расстройств (НПР) и их своевременной терапии, в процессе работы эти барьеры постепенно преодолевались. С врачами проводились занятия в виде коротких семинаров, врачебных совещаний, клинических разборов, главной задачей которых было повышение их информированности о клинических проявлениях и диагностических критериях НПР, наиболее часто встречающихся в первичной медицинской сети. Это было тем более важно, что большинство направленных ими в кабинет психотерапии больных не собирались обращаться к специалистам в области психического здоровья, и решающей для них стала рекомендация лечащего врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н.Краснова и И.Я.Гуровича. Ростов-на-Дону, 2000.
2. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения) / Под ред. В.Н.Краснова. М., 2008. 136 с.
3. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа изучения психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. Т. 12, № 3. С. 97–104.
4. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New-York: Guilford Press, 1979.

ПОЛИПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ СИТУАЦИИ

К. А. Идрисов

В статье описывается опыт взаимодействия врачей-интернистов и психотерапевта на уровне территориальной поликлиники в выявлении, диагностике и лечении тревожных расстройств среди населения, проживающего в условиях длительной чрезвычайной ситуации (военные действия и их последствия). Среди 275 пациентов, получавших комплексную терапию в кабинете психотерапии общей поликлиники, у 33 состояние соответствовало критериям тревожного расстройства по МКБ-10. Комплекс-

ный терапевтический подход с использованием психофармакотерапии и психотерапии (когнитивно-поведенческий метод и релаксационный тренинг) позволил добиться значительного улучшения состояния у 63,6% больных, улучшения состояния у 21,2%; только в 5 случаях (15,2%) не удалось существенно изменить состояние больных.

Ключевые слова: тревожные расстройства, психотерапия, чрезвычайная ситуация, полипрофессиональный подход.

POLYPROFESSIONAL APPROACH TO DIAGNOSIS AND THERAPY OF ANXIETY DISORDERS IN CIRCUMSTANCES OF LONG-TERM EMERGENCY SITUATION

K. A. Idrisov

The subject of the study is experience in relationship of specialists in general medicine and psychiatry / psychotherapy engaged in organization of help for people with anxiety disorders on primary care level. The specificity of the disorders is their development within long-term emergency situation, connected with military actions in Chechen Republic. 33 patients among 275 suffered from anxiety

disorders. Combined treatment (pharmacotherapy and psychotherapy) was successful in 21 (63.6%) patients, partly successful in 7 (21.2%). Only in 5 (15.2%) cases the resistance to the treatment has been revealed.

Key words: anxiety disorders, psychotherapy, emergency situation, polyprofessional approach.

Идрисов Кюри Арбиевич – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой психиатрии, наркологии с курсом клинической психологии Чеченского государственного университета; e-mail: kyuri.idrisov@yandex.ru

ПСИХОГЕННЫЕ ПОСЛЕРОДОВЫЕ ДЕПРЕССИИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ (КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОПЫТ ТЕРАПИИ)

А. А. Прибытков

ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Депрессивные расстройства послеродового периода являются достаточно распространенной психической патологией. Частота депрессий непсихотического уровня у родильниц составляет 10–15% [1, 3, 5, 16]. Актуальность проблемы послеродовых депрессивных расстройств обусловлена их высокой распространенностью, негативными социальными последствиями, влиянием депрессии матери на развитие ребенка [2, 4, 11, 15, 18].

В настоящее время данные о роли различных факторов в генезе послеродовых депрессий непсихотического уровня противоречивы. Важную роль в развитии депрессивных расстройств послеродового периода многие авторы отводят психогенным влияниям [12, 13, 15–18]. Согласно собственным данным [1], послеродовые депрессии представляют собой полиэтиологическую группу, в которой можно выделить психогенные, соматогенные и эндогенные депрессии. Наиболее часто в послеродовом периоде наблюдаются психогенные депрессии (71,1% случаев), которые и будут рассмотрены в настоящей работе.

Цель исследования: изучение клинической картины и вопросов терапии психогенных депрессивных расстройств непсихотического уровня в послеродовом периоде.

Материалы и методы

Проведено обследование 74 родильниц, у которых были выявлены признаки психогенной депрессии. В контрольную группу включены 64 родильницы без депрессивных расстройств.

Ведущим в исследовании являлся клинико-психопатологический метод. Для скринингового выявления депрессивных расстройств использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). С целью стандартизированной оценки уровня депрессии применялась шкала Монтгомери-Асберг (MADRS). Выраженность тревоги изучалась с помощью шкалы Спилбергера (STAI). Для исследования личностных особенностей женщин использо-

вался Миннесотский многофакторный личностный опросник (MMPI) в модификации Л.Н.Собчик. В процессе обследования учитывались заключения акушеров-гинекологов, терапевтов, неврологов и других специалистов, результаты лабораторных исследований. Для выявления достоверности различия между основной и контрольной группой использовался критерий соответствия (χ^2). С целью оценки динамики состояния пациентов в процессе проводимой терапии применялся t-критерий Стьюдента для зависимой выборки.

Результаты исследования

Развитию психогенных послеродовых депрессий непсихотического уровня предшествовали психические травмы, в подавляющем большинстве случаев так или иначе связанные с генеративным процессом. В 28,4% наблюдений психической травмой оказалось неблагополучие новорожденных: рождение недоношенного ребенка (52,4%), детей с врожденной патологией (28,6%), с тяжелой родовой травмой (19%). Болезнь новорожденного отражалась в содержании депрессивных переживаний матери. У родильниц имела место выраженная тревога за состояние ребенка. Больные отмечали, что «не могут думать ни о чем, кроме здоровья ребенка», постоянно обращались к персоналу родильного дома с просьбой «сообщить о состоянии» новорожденного, проявляли гиперопеку по отношению к ребенку. Депрессивные переживания развивались после получения родильницей информации о заболевании новорожденного. В динамике отмечалось постепенное обратное развитие депрессивных расстройств у матерей в случае нормализации состояния ребенка.

В 12,2% наблюдений психической травмой, приведшей к развитию депрессивных расстройств, были актуальные семейные конфликты (измена мужа в период беременности супруги, развод, сложные межличностные отношения). Доминирующей темой депрессивных переживаний в дан-

ной подгруппе были конфликтные внутрисемейные отношения, одиночество матери или значительные материальные затруднения в связи с рождением ребенка. Тревожные расстройства носили характер опасений не справиться с предстоящими трудностями, сопровождались чувством собственной беспомощности.

В 10,8% случаев психической травмой служило изначально негативное отношение женщин к беременности и рождению ребенка. В этой подгруппе во всех наблюдениях выявлено значительное нарушение материнско-детских взаимоотношений. Все родильницы в отношении с ребенком проявляли формальность, безразличие, отсутствие эмоциональной вовлеченности. В структуре депрессивных переживаний доминировало негативное отношение женщин к роли матери, психологический конфликт определялся противоречием между необходимостью заботы о ребенке и отрицательным отношением к его рождению.

При рассмотрении психогенных послеродовых депрессий наиболее сложным является вопрос: может ли сам процесс родов выступать в качестве психотравмирующей ситуации, способной привести к развитию психогенной депрессии? В процессе исследования была выделена многочисленная группа родильниц (36 чел., 48,6% среди отнесенных к группе психогенных депрессий), вероятной причиной развития депрессии у которых был страх перед предстоящими родами или сам процесс родов. Родильницы этой группы в качестве причины депрессии называли «страх перед родами, неуверенность в благополучном исходе беременности», отмечали, что «роды оказались большим стрессом». Больные говорили о «пережитых страданиях во время родов», отмечали, что «постоянно возникают воспоминания о родах», которые носят негативную окраску. Депрессивные переживания у больных данной подгруппы оставались психологически понятными, в них звучала «генеративная тема»: опасения за здоровье ребенка и исход послеродового периода. В этой подгруппе родильниц в 91,7% наблюдений выявлены признаки акцентуации личности астенического, истерического и психастенического типов (38,9%, 27,8% и 25% соответственно). В 75% наблюдений имела место патология родов, в 33,3% случаев – оперативное родоразрешение, что достоверно чаще, чем в группе родильниц без аффективной патологии, где данные показатели составили 53,1% ($p < 0,05$) и 12,5% ($p < 0,05$) соответственно. Патологическое течение родов, а также родоразрешение путем кесарева сечения определяют изменение реактивности организма, создавая готовность к возникновению патологических реакций на ситуации, которые лишь условно могут быть отнесены к патогенным (реакция измененной почвы по С.Г.Жислину). При наличии патологически измененной почвы даже относительно неглубокие психогенные вредности приобретают травмирующий характер, обуславливая

возникновение различных по глубине депрессивных состояний. Именно наличием патологически измененной почвы и преморбидными особенностями личности можно объяснить развитие психогенных депрессивных расстройств в случаях воздействия не столь значительного психотравмирующего фактора. На основании вышеизложенного можно утверждать, что родовой акт может выступать в качестве психотравмирующей ситуации и служить причиной развития психогенных депрессий при наличии определенных условий: акцентуаций личности и измененной реактивности организма.

Данные о частоте встречаемости различных вариантов психотравмирующих факторов представлены в таблице.

На основании учета уровня достоверности различия между основной и контрольной группами по критерию χ^2 выделены следующие факторы риска возникновения послеродовых психогенных депрессий (в порядке убывания значимости): психотравма в период беременности, родов и послеродового периода; преморбидные акцентуации личности астенического, истерического и психастенического типов; первые роды; патология беременности; депрессивные эпизоды в анамнезе; сложные внутрисемейные отношения; рождение ребенка вне брака.

Наиболее часто послеродовые психогенные депрессии проявлялись тревожно-депрессивными расстройствами (60,8% наблюдений), реже – истеро-депрессивными (25,7%), кроме того, отмечались астено-депрессивный (8,1%) и меланхолический (5,4%) тип депрессии. Синдромальная структура психогенных послеродовых депрессивных расстройств отражена на рис. 1.

Характер и частота встречаемости психотравмирующих факторов

Психотравмирующий фактор	Количество родильниц	
	чел.	%
Роды как стрессовый фактор	36	48,6
Неблагополучие новорожденных	21	28,4
Сложные внутрисемейные отношения	9	12,2
Негативное отношение матери к рождению ребенка	8	10,8

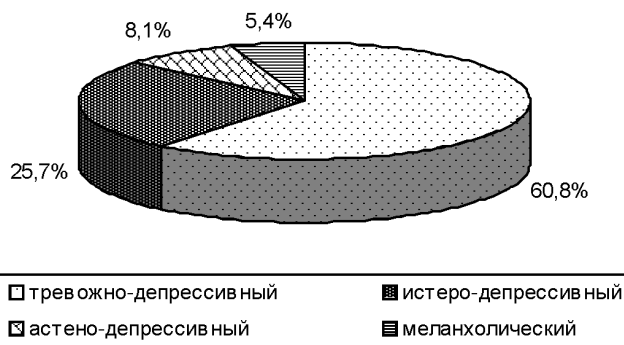


Рис. 1. Синдромальная структура психогенных послеродовых депрессий

При тревожно-депрессивном типе расстройств ведущей в клинической картине была анксиозная симптоматика в сочетании с болезненно сниженным настроением. Структура депрессивных переживаний зависела от характера психотравмирующей ситуации. В большинстве случаев основной темой депрессивных мыслей было наличие болезни ребенка, переживания по поводу исхода послеродового периода, реже доминировала тема внутрисемейных конфликтов, развода с супругом. Тревожные расстройства у родильниц характеризовались чувством неопределенной опасности, ожиданием надвигающихся неприятных событий. В тревожных переживаниях больных отражалась психотравмирующая ситуация, послужившая причиной возникновения аффективных расстройств (страх перед родами, болезнь новорожденного, семейные конфликты и т.д.). Отмечались соматические проявления тревоги в виде тремора рук, лабильности артериального давления, потливости, тахикардии. У родильниц отмечалось непродуктивное повышение двигательной активности, суетливость. Обращала на себя внимание «беспокойная» мимика, тревожное выражение лица, бегающий взгляд, несколько ускоренная речь.

Истерио-депрессивные расстройства выявлены лишь при психогенных послеродовых депрессиях и не наблюдались при соматогенных и эндогенных. Это позволяет сделать вывод об относительной нозологической специфичности данного феноменологического типа расстройств. Сниженное настроение при истерическом типе депрессии сочеталось с демонстративностью в поведении и высказываниях, преувеличением тяжести имеющихся расстройств. Для больных с истерио-депрессивными расстройствами характерной была лабильность аффективных нарушений, колебания глубины депрессии в зависимости от внешних факторов. В структуре депрессивных переживаний доминировала тема собственного здоровья, тогда как беспокойство о ребенке у родильниц данной группы отмечалось в значительно меньшей степени, чем у остальных женщин с послеродовыми депрессиями. Характерными оказались конверсионные включения в виде ощущения «комка в горле», «слабости в ногах» и т.п. У родильниц отмечалась раздражительность, склонность к бурным аффективным реакциям на малозначимые события. Имели место такие проявления как плаксивость, жалобы на «недостаток внимания», «отсутствие помощи в уходе за ребенком», «непонимание тяжести их состояния».

Астено-депрессивный тип характеризовался подавленным настроением, снижением физической активности, а также наличием слабости, повышенной утомляемости, чувства понижения жизненного тонуса. У родильниц наблюдалось снижение толерантности к повседневным нагрузкам, истощаемость. Типичными были когнитивные затруднения, проявлявшиеся в субъективных переживаниях

«трудностей сосредоточения», «периодических ощущениях пустоты в голове», в увеличении времени выполнения психологических тестов. У родильниц отмечались проявления психической гиперестезии. Женщины жаловались, что «звук кажется слишком громким», «свет режет глаза», «раздражает прикосновение одежды», «мешает присутствие соседок по палате». Меланхолический тип послеродовых депрессий характеризовался относительной равномерностью и «чистотой» депрессивной триады. Клиническая картина определялась беспричинным пессимизмом, унынием, подавленностью, явлениями идеаторной и моторной заторможенности.

Опыт терапии

Рассматривая вопрос лечения послеродовых депрессий необходимо отметить, что большинство женщин с указанной патологией осуществляют естественное вскармливание новорожденных. Антидепрессанты способны проникать в грудное молоко и оказывать отрицательное влияние на ребенка, что ограничивает возможности фармакотерапии послеродовых депрессий [6, 7, 9]. С учетом этого обстоятельства, а также, принимая во внимание, что в большинстве случаев депрессивные расстройства послеродового периода протекают на непсихотическом уровне, целесообразно использование психотерапии для лечения психогенных послеродовых депрессий [7, 10, 14].

Эффективность психотерапии была исследована в группе, состоявшей из 27 пациенток с психогенными послеродовыми депрессиями непсихотического уровня. Применялись когнитивно-бихевиоральные и суггестивные методики, по возможности в психотерапевтическую работу включались ближайшие родственники (супруг, родители). Контроль состояния пациенток осуществлялся в ходе 6 визитов: визит 1 – оценка до лечения, визиты 2 и 3 – исследование через 1 и 2 недели соответственно, дальнейшая оценка проводилась каждые 2 недели, последний визит – после 8 недель терапии.

Из 27 больных, включенных в исследование, полностью прошли курс терапии 25 (92,6%). Причиной выбывания двух пациенток послужил отказ от рекомендованной терапии.

Динамика выраженности тревожных и депрессивных расстройств у родильниц с психогенными послеродовыми депрессиями представлена на рис. 2 и 3.

Согласно полученным данным, достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня депрессивных расстройств выявлялось ко 2-й неделе (оценка по шкале Монтомери-Асберг) с последующей положительной динамикой в течение всего курса лечения. Достоверное обратное развитие симптомов тревоги у родильниц (оценка по шкале Спилберге-ра) начиналось на 2-й неделе лечения ($p < 0,05$) и становилось все более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней (8-й) недели терапии.

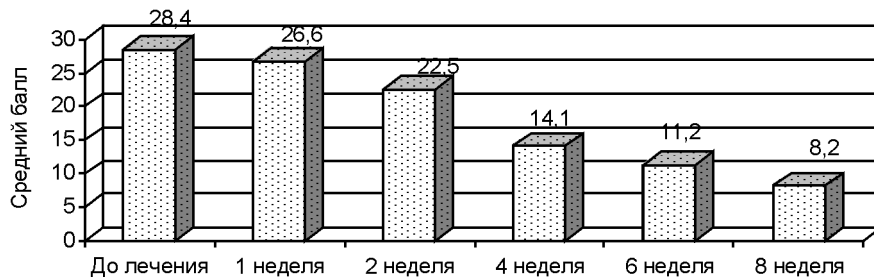


Рис. 2. Динамика выраженности депрессии при оценке по шкале Монтгомери-Асберг

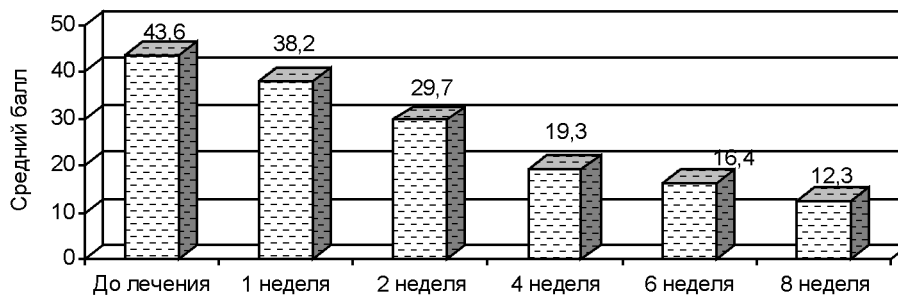


Рис. 3. Динамика выраженности тревоги при оценке по шкале Спилбергера

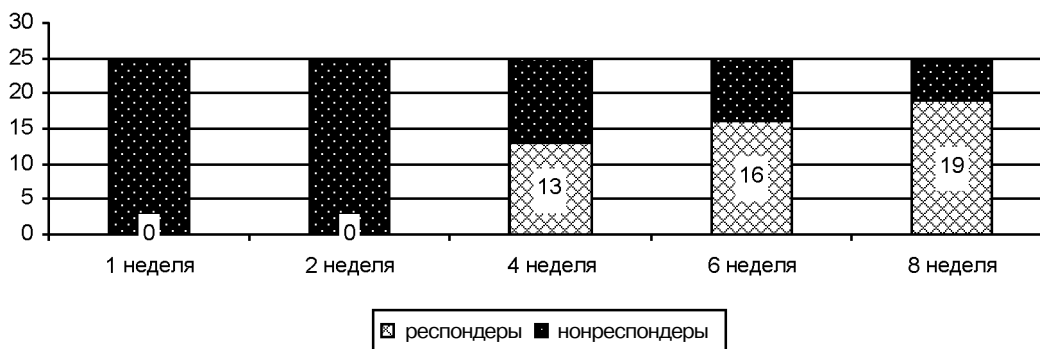


Рис. 4. Соотношение респондеров и нонреспондеров в процессе терапии

В данном исследовании к респондерам были отнесены пациенты с редукцией исходного балла по шкалам Монтгомери-Асберг и Гамильтона на 50 и более процентов. К концу исследования значимая редукция аффективных нарушений зарегистрирована у 19 из 25 рожениц (76% наблюдений). Изменение соотношения респондеров и нонреспондеров в процессе терапии отражено на рис. 4.

Согласно представленным данным редукция депрессивных и тревожных расстройств, соответствующая снижению исходного балла на 50 и более процентов отмечена на четвертой неделе терапии. В 6 наблюдениях к окончанию исследования имели место аффективные расстройства. Женщинам, у которых сохранялась депрессивная симптоматика, было рекомендовано прекращение грудного вскармливания и терапия антидепрессантами.

Выводы

В генезе психогенных послеродовых депрессий ведущую роль играют психические травмы, связанные с генеративными процессами. Факторами риска являются преморбидные акцентуации личности; первые роды; патология беременности; депрессивные эпизоды в анамнезе; сложные внутрисемейные отношения; рождение ребенка вне брака. Для психогенных депрессий послеродового периода типичен тревожно-депрессивный и истеро-депрессивный синдромальные варианты. Психотерапевтические методики (когнитивно-бихевиоральная и суггестивная психотерапия) при лечении психогенных послеродовых депрессий позволяют достичь существенного улучшения состояния рожениц в 76% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прибытков А.А. Клинические особенности депрессивных расстройств невротического уровня в послеродовом периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 22с.
2. Скобло Г.В., Баз Л.Л. Дети от матерей с послеродовыми депрессиями: нарушения психического здоровья на первом году жизни // Социальное и душевное здоровье ребенка и семьи: защита, помощь, возвращение в жизнь. М., 1998. С. 82–83.
3. Сорокина Т.Т. Роды и психика. Минск, 2003. 46 с.
4. Almond P. Postnatal depression: a global public health perspective // *Perspect. Pub. Health.* 2009. Vol. 129, N 5. P. 221–227.
5. Bagedahl-Strindlund M., Borjesson K.M. Postnatal depression: a hidden illness // *Acta Psychiatr. Scand.* 1998. N 4. P. 272–275.
6. Burt V.K., Suri R., Altshuler L. The use of psychotropic medications during breast-feeding // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 158. P. 1001–1009.
7. Dayan J., Yoshida K. Psychological and pharmacological treatments of mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum. Review and synthesis // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2007. Vol. 36, N 6. P. 530–548.
8. Dorheim S.K., Bondevik G.T., Eberhard-Gran M. et al. Sleep and depression in postpartum women: a population-based study // *Sleep.* 2009. Vol. 32, N 7. P. 847–855.
9. Field T. Breastfeeding and antidepressants // *Infant Behav. Dev.* 2008. Vol. 31, N 3. P. 481–487.
10. Freeman M.P., Davis M.F. Supportive psychotherapy for perinatal depression: preliminary data for adherence and response // *Depress. Anxiety.* 2010. Vol. 27, N 1. P. 39–45.
11. Friedman S.H., Resnick P.J. Postpartum depression: an update // *Womens Health.* 2009. Vol. 5, N 3. P. 287–295.
12. Kumar R. Postnatal mental illness: a transcultural perspective // *Soc. Psychiatry Epidemiol.* 1994. Vol. 29. P. 250–264.
13. Leigh B., Milgrom J. Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress // *BMC Psychiatry.* 2008. Vol. 16. P. 8–24.
14. Muzik M., Marcus S.M., Flynn H.A. Psychotherapeutic treatment options for perinatal depression: emphasis on maternal-infant dyadic outcomes // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70, N 9. P. 1318–1319.
15. O'Hara M.W. Postpartum depression: what we know // *J. Clin. Psychol.* 2009. Vol. 65, N 12. P. 1258–1269.
16. Piacentini D., Leveni D., Primerano G. et al. Prevalence and risk factors of postnatal depression among women attending antenatal courses // *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 2009. Vol. 18, N 3. P. 214–220.
17. Romito P., Turan J.M., Neilands T. et al. Violence and women's psychological distress after birth: an exploratory study in Italy // *Health Care Women Int.* 2009. Vol. 30, N 1–2. P. 160–180.
18. Rosenblum O., Mazet P., Benony H. Mother and infant involvement states and maternal depression // *Inf. Mental Health J.* 1997. Vol. 18, N 4. P. 350–363.

ПСИХОГЕННЫЕ ПОСЛЕРОДОВЫЕ ДЕПРЕССИИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ (КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОПЫТ ТЕРАПИИ)

А. А. Прибытков

Целью исследования являлось изучение клинической картины и вопросов терапии психогенных депрессивных расстройств непсихотического уровня в послеродовом периоде.

Проведено обследование 74 родильниц, у которых были выявлены признаки психогенной депрессии. В процессе исследования использовался клинико-психопатологический метод и клинические шкалы для оценки депрессивных и тревожных расстройств (шкала Монгтмери-Асберг – MADRS, шкала Спилберга – STAI).

Показано, что для психогенных послеродовых депрессий характерны тревожно-депрессивный и истеро-депрессивный синдромальные варианты. Выделены следующие факторы риска послеродовых психогенных депрессий: психотравмы в период беременности, родов

и послеродового периода; преморбидные акцентуации личности астенического, истерического и психастенического типов; первые роды; патология беременности; депрессивные эпизоды в анамнезе; сложные внутрисемейные отношения; рождение ребенка вне брака.

Установлено, что применение психотерапевтических методик лечения (когнитивно-бихевиоральная и суггестивная психотерапия) позволяет достичь положительного эффекта в 76% наблюдений. Достоверная положительная динамика состояния пациенток выявлена к концу второй недели лечения, редукция депрессивной симптоматики отмечена на 4–8 неделях терапии.

Ключевые слова: послеродовые депрессии, психогенные факторы, психотерапия.

PSYCHOGENIC POSTPARTUM NON-PSYCHOTIC DEPRESSION (CLINICAL PICTURE AND TREATMENT EXPERIENCE)

A. A. Pribytkov

The goal of this investigation was studying the clinical characteristics and treatment possibilities for psychogenic non-psychotic depressive disorders in postpartum period. Material: 74 mothers with signs of psychogenic depression. Methods and instruments: the author used clinical-psychopathological method and clinical scales for assessment of depressive and anxious disorders (The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS and Spielberger's the State-Trait Anxiety Inventory – STAI).

It was found that anxious-depressive and hysterodepressive syndromal variants were common for psychogenic postpartum depression. The author distinguished the following risk factors for development of post-

partum psychogenic depression: psychological trauma during gestation, delivery and postpartum period, premorbid personality accentuations, like asthenic, hysterical and psychasthenic ones; first pregnancy, health problems during pregnancy, history of depressive episodes, relationship problems in the family, child born out of wedlock.

Psychotherapeutic treatment methods (cognitive behavioral and suggestive therapies) happened to produce positive results in 76% of observations. Significant positive changes occurred in women at the end of second week of treatment, and reduction of depressive symptoms took place in weeks 4–8.

Key words: postpartum depression, psychogenic factors, psychotherapy.

Прибытков Алексей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; e-mail: pribytkov@bk.ru

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДИСГАРМОНИЧНЫХ ПАРНЫХ ОТНОШЕНИЯХ

Н. Д. Кибрик, Е. А. Лужников, А. В. Бадалян, С. А. Саркисов, Т. В. Буткова

*ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России,
Московский городской НИИ Скорой помощи им. Н.В.Склифосовского*

Демографическая ситуация в Российской Федерации остается сложной, что обуславливается не только низкой рождаемостью, которая напрямую зависит от сексуального и репродуктивного здоровья населения. Крайне острой проблемой является высокая смертность, в том числе от внешних причин. Эксперты ВОЗ считают, что уровень зарегистрированных самоубийств остается заниженным приблизительно на 20%, а в некоторых регионах – на все 100% – в результате преобладающих социальных или религиозных взглядов на самоубийство [5].

Дисгармоничные парные отношения, приводящие к нарушениям сексуальных отношений, занимают главенствующее место в причинах возникновения суицидального поведения (мысли, замыслы, намерения, попытки) [2]. Значимая роль при суицидальном поведении отводится семейным дисгармониям [6]. Исследования ряда авторов [1, 11] показали, что около 2/3 всех обследованных случаев самоубийств (62,9% завершённых и столько же покушений) были совершены под влиянием семейно-личностных конфликтов, которые включали в себя: измену партнера, несправедливое отношение со стороны близкого человека, недостаток внимания, неудовлетворенность поведением и личностными качествами значимых других, развод, болезнь или смерть значимого другого, чувство одиночества.

Интимность сексуальных отношений, нежелание в силу стеснительности вскрыть истинную причину возникших конфликтов, приведших к возникновению суицидоопасных состояний, затрудняет не только изучение данной проблемы, но и оказание своевременной и квалифицированной помощи [7].

Е.А.Grollman [16] указывает на важность гармоничных семейных отношений у суицидентов: «По многим обстоятельствам развод и семейные конфликты могут восприниматься как события более тяжелые, чем смерть».

I.W.Borowsky [14] свидетельствует, что формирование эмоционального благополучия в результа-

те укрепления семейных взаимоотношений и связью с друзьями, так же эффективно (или даже более эффективно) с точки зрения предупреждения самоубийств, как и снижение факторов риска.

Ретроспективное исследование, проведенное D.G.Owens установило, что выраженные межличностные конфликты приводят к самоубийству независимо от ряда факторов (пол, возраст, наличие психических расстройств) [21].

Ряд российских и зарубежных исследований были посвящены изучению влияния социальной и семейной адаптации на снижение аутоагрессивного поведения [1, 2, 5, 15, 17–20, 22, 23]. Были проведены исследования в рамках изучения антисуицидальных факторов, таких как этнокультуральные, религиозные, социально-психологические и личностные [4, 8, 9, 12, 13, 23].

Однако недостаточно исследований посвящено оценке состояния сексуальной функции у лиц с суицидальным поведением. Не анализировался характер дисгармоничных парных отношений, влияющих на качество жизни.

Цель исследования: разработка и повышение эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий, обеспечивающих семейную адаптацию, на основе анализа суицидального поведения при дисгармоничных парных отношениях.

Материалы и методы

Согласно поставленным целям проводилось обследование пациентов, поступивших в Московский Городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского (центр острых отравлений), кризисное отделение ГКБ №20 и продолживших лечение в отделении сексопатологии Московского НИИ психиатрии в связи с суицидальным поведением на фоне семейно-сексуальных дисгармоний. В исследование также входили пациенты, обратившиеся в отделение сексопатологии, с жалобами на сексуальные расстройства, семейные конфликты, у которых были диагностированы суицидальные мысли, а их

психическое состояние позволяло проводить наблюдение и лечение амбулаторно. Набор пациентов производился в период с апреля 2008 года по апрель 2010 года.

Было обследовано две группы пациентов. I группа включала в себя 62 пациента (25 муж. и 37 жен.) в возрасте от 18 лет, совершивших суицидальные попытки, в основе которых лежали сексуальные нарушения и дисгармоничные парные отношения. II группа – 44 пациента (16 муж. и 28 жен.) старше 18 лет с суицидальными мыслями и замыслами на фоне семейно-сексуальных дисгармоний. Из исследования исключались пациенты, наблюдающиеся в психоневрологическом и наркологическом диспансерах. Диагностическая оценка психического состояния и сексуальных расстройств производилась соответственно МКБ-10 и включала в себя разделы F32 – «депрессивный эпизод», F43 – «реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации», F52 – «сексуальные расстройства, не обусловленные органическими нарушениями или болезнями», F60 – «специфическое расстройство личности», Z63 – «проблемы, связанные с близкими людьми, включая семейные обстоятельства», Z70 – «консультации, касающиеся сексуальных отношений, поведения и ориентации».

При исследовании анамнестических данных и психопатологического обследования была использована суицидологическая карта, разработанная А.Г.Амбрумовой и соавт.[1]. Это дало возможность выявить ряд сведений, позволяющих представить демографическую характеристику суицидента, состояние здоровья, условия жизни, социальную адаптацию суицидента, мотивы и причины суицидального поведения.

Клинико-психопатологический метод предполагал постоянное непосредственное наблюдение за суицидентами, анализ симптомов и синдромов, а также факторов, способствующих формированию антивитаальных переживаний. Для оценки уровня и степени выраженности психических нарушений, их динамики в результате проводимой психофар-

макотерапии, проводились исследования на основе применения экспериментально-психологических методик.

Были использованы: шкала ситуативной (реактивной) и личностной тревожности (Ч.Д.Спилберга–Ю.Л.Ханина), шкала депрессии Бека, опросник удовлетворенности партнерскими взаимоотношениями (В.В.Столин, Т.Л.Романова, Г.П.Бутенко) [10], тест для самооценки – Мюнхенский личностный опросник, опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL–90–R).

Клинико-сексологические методики включали в себя применение карт сексологического обследования пациентов, «Сексуальная формула мужская» (СФМ) и «Сексуальная формула женская» (СФЖ), разработанные и применяемые в отделе сексопатологии [3]. Общесоматическое обследование включало в себя урологическое, гинекологическое, эндокринологическое, а также проводилось неврологическое обследование пациентов.

Статистическая обработка и анализ полученных данных осуществлялся на персональном компьютере в программе Statistica 9.0. Оценка результатов проводилась с использованием стандартных статистических методов сравнительной оценки качественных и количественных признаков.

Результаты

Средний возраст суицидентов составил $31 \pm 8,84$ года. У мужчин этот показатель составил $31 \pm 8,53$ года, у женщин – $31 \pm 9,17$ лет. Средний возраст пациентов с антивитаальными переживаниями составил $25 \pm 4,13$ лет. Для мужчин – $29 \pm 5,3$ года, для женщин – $24 \pm 3,78$ года.

Информация о распределении пациентов соответственно возрасту и полу представлена в табл. 1.

Преобладающий возрастной диапазон пациентов, совершивших суицидальные попытки, варьировал от 20 до 40 лет. Значимое количество пациентов с суицидальными мыслями находилось в группе от 20 до 30 лет. Это указывает на максимальный суицидальный риск в данных возрастных группах.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

		Возраст в годах				
		18–19	20–29	30–39	40–49	50–59
Суицидальные попытки	мужчины (n=25)	1	12	9	2	1
	% распределение частот	4,0	48,0	36,0	8,0	4,0
	женщины (n=37)	2	15	14	5	1
	% распределение частот	5,41	40,54	37,84	13,51	2,7
Суицидальные мысли	мужчины (n=16)	-	9	6	1	-
	% распределение частот	-	56,25	37,5	6,25	-
	женщины (n=28)	2	23	3	-	-
	% распределение частот	7,14	82,14	10,72	-	-

Допустимо предположить, что в этот период, когда происходит становление личности в социальной и семейной сферах, невозможность реализации собственных представлений в этих сферах, а также несоответствие сложившихся жизненных стереотипов с действительностью, становится провоцирующим фактором формирования деструктивного поведения.

Средний балл у пациентов с суицидальными попытками и суицидальными мыслями, замыслами по шкале ситуативной (реактивной) тревожности Спилберга составил $40 \pm 5,47$ балла и $44 \pm 5,08$ балла, личностной тревожности – $42 \pm 6,22$ балла и $43 \pm 6,64$ балла соответственно. Данные показатели характеризовали верхнюю границу группы пациентов со средним уровнем тревожности (где 31–45 баллов – средняя тревожность). Сбор данных производился в первые часы и дни поступления или обращения пациентов. Снижение показателей личностной тревожности у пациентов I группы (с суицидальными попытками) по сравнению с показателями реактивной тревожности возможно объяснить состоянием пациентов после оказания неотложной помощи в стационаре, использованием более широкого спектра фармакотерапии.

Изучение расстройств аффективного спектра при помощи шкалы депрессии Бека выявило следующие различия. Средний балл пациентов I группы равнялся $13 \pm 5,15$ балла. У мужчин показатель составил $15 \pm 5,03$ балла, у женщин – $12 \pm 5,08$ балла. У пациентов II группы средний балл составил $16 \pm 3,98$ балла. У мужчин – $17 \pm 5,25$ баллов, у женщин – $14 \pm 2,86$ баллов. Таким образом, у мужчин чаще диагностировалась «умеренная депрессия» (16–19 баллов), тогда как у женщин – «субдепрессия» (10–15 баллов). Отмечалась положительная корреляция между диагностированием суицидальных замыслов у мужчин II группы и выраженностью депрессивного симптомокомплекса ($r = -0,64$ при $p = 0,01$).

Из 62 пациентов I группы 9 (14,5%) уже имели ранее в анамнезе суицидальную попытку. Анализ психического статуса этих пациентов показал: средний балл по шкале ситуативной (реактивной) тревожности Спилберга составил $43 \pm 5,47$ балла, личностной тревожности – $46 \pm 6,15$ балла, средний балл по шкале депрессии Бека – $21 \pm 4,97$ балла. Это соответствовало преимущественно высокому уров-

ню тревожности и выраженной депрессии (средней тяжести), независимо от способа, выбранного для суицидальной попытки.

Проводился анализ мотивов суицидального поведения (рис. 1).

Среди ряда причин, выражавших содержание конфликта, 33,96% (36 пациентов) составляли семейные конфликты, измена партнера. Вторая по частоте встречаемости причина, способствовавшая формированию суицидального поведения – несправедливое отношение со стороны близкого человека, недостаток внимания – 29,25% (31 чел.). Неудовлетворенность поведением и личностными качествами значимых других – 11,32% (12 чел.); развод, болезнь или потеря значимого другого, чувство одиночества – 13,21% (14 чел.). У остальных 13 пациентов истинные причины суицидального поведения опосредованно оказывали влияние на дисгармоничные партнерские отношения, среди которых: несостоятельность в какой-либо сфере – 7,55% (8 чел.); материальное неблагополучие – 4,71% (5 чел.).

Важность гармоничных парных отношений у лиц с суицидальным поведением подчеркивает анализ семейного положения. Более 66% всех обследуемых (106 чел.) имели семью и проживали в официальном или гражданском браке – 38,68% (41 чел.) и 27,36% (29 чел.) соответственно. Холостые, одинокие – 24,53% (26 чел.), разведенные – 8,49% (9 чел.), вдовцы – 0,94% (1 чел.). Данные по группам представлены в табл. 2.

Анализ взаимоотношений с партнером в группе пациентов, совершивших суицидальную попытку, показал положительную корреляцию между удо-

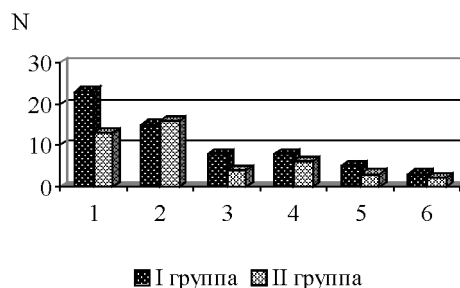


Рис. 1. Анализ мотивов суицидального поведения

Примечания: 1 – семейные конфликты, измена партнера; 2 – недостаток внимания; 3 – неудовлетворенность поведением партнера; 4 – развод, одиночество; 5 – несостоятельность в какой-либо сфере; 6 – материальное неблагополучие.

Таблица 2

Семейное положение

Семейное положение суицидентов	Суицидальные попытки		Суицидальные мысли, замыслы	
	Мужчины n=25	Женщины n=37	Мужчины n=16	Женщины n=28
Холостые, одинокие	4 (16%)	6 (16,22%)	9 (56,25%)	7 (25%)
Женатые, замужние (в том числе гражданский брак)	15 (60%)	29 (78,38%)	7 (43,75%)	19 (67,86%)
Вдовцы, вдовы	1 (4%)	0	-	-
Разведенные	5 (20%)	2 (5,4%)	-	2 (7,14%)

Наличие детей в семье

Наличие детей в семье суицидента (I группа)	Все пациенты n=62	Мужчины n=25	Женщины n=37
Не имели детей	25 (40,32%)	10 (40%)	15 (40,54%)
1 ребенок	20 (32,26%)	10 (40%)	10 (27,03%)
2 ребенка	13 (20,97%)	3 (12%)	10 (27,03%)
3 и более детей	4 (6,45%)	2 (8%)	2 (5,4%)

влетворенностью брачными отношениями и наличием детей в семье. Наличие одного и более детей в семье не препятствовало совершению суицидальной попытки для 37 пациентов (59,68%), у 25 обследуемых (40,32%) не было детей. Таким образом, наличие детей в семье не служило выраженным антисуицидальным барьером. Однако количество детей пропорционально уменьшало риск совершения суицида. Полученные результаты отражены в табл. 3.

По данным ряда авторов [1, 7, 11] преобладающими мотивами самоубийств являются семейно-личностные конфликты, которые непосредственно или опосредовано оказывают влияние на сексуальную активность одного или обоих партнеров. Так и наоборот, половая несостоятельность приводит к дисгармонизации парных отношений. Сексологическое обследование выявило, что средний балл по шкале «Сексуальная формула мужская» (СФМ) составил $17 \pm 6,05$ в I группе и $21 \pm 5,06$ баллов во II группе, по шкале «Сексуальная формула женская» (СФЖ) – $18 \pm 5,63$ и $22 \pm 5,42$ балла соответственно из максимально возможных 40 баллов (учитывая, что 30 баллов соответствует средней статистической норме). Отмечалось снижение баллов по всем показателям. У мужчин жалобы по поводу сексуальной несостоятельности заключались преимущественно в снижении либидо и нарушении эрекции, тогда как у женщин преобладали жалобы на снижение полового влечения, аноргазмию и гениталгии. Примечателен ответ пациенток из I группы по одному из пунктов СФЖ на вопрос о настроении после полового сношения – «чувство избавления от досадной обязанности» – 75,68% (28 пациенток).

Все обследуемые на момент обследования имели постоянного полового партнера. Анализ взаимоотношений с партнером у пациентов, совершивших суицидальную попытку, показал (опросник Столина): 40% мужчин (10 чел.) и 27,03% женщин (10 чел.) рассматривали свои отношения как «неблагоприятный союз»; 20% мужчин (5 чел.) и 24,32% женщин (9 чел.) – как «скорее неблагоприятный». 24% мужчин (6 чел.) и 16,22% женщин (6 чел.) расценили партнерские отношения как «переходные». Союз рассматривали как «скорее благоприятный» – 4% мужчин (1 чел.) и 18,92% женщин (7 чел.). Остальные 12% мужчин (3 чел.) и 13,51% женщин (5 чел.) оценивали партнерские

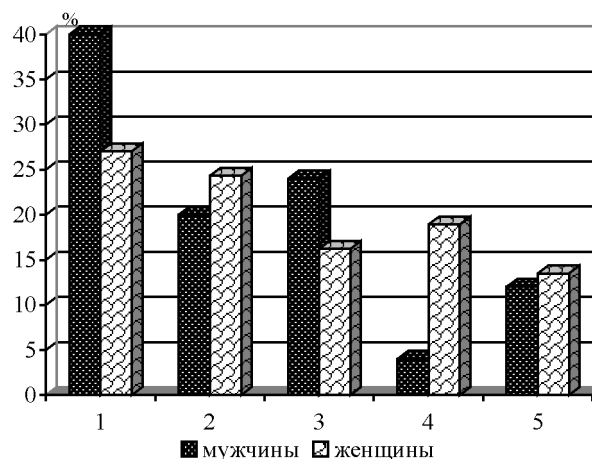


Рис. 2. Анализ взаимоотношений между партнерами (I группа)
Примечания: 1 – неблагоприятный союз; 2 – скорее неблагоприятный союз; 3 – переходный; 4 – скорее благоприятный союз; 5 – благоприятный союз.

отношения как «благоприятный союз». Данные представлены на рис. 2.

Данные, отражающие зависимость мужчин, совершивших суицидальную попытку, от гармоничных взаимоотношений с партнером: 60% признали свои отношения неблагоприятными и лишь 16% – благоприятными; у женщин 51,35% считали свои взаимоотношения с партнерами неблагоприятными, а 32,43% – благополучными. Можно предположить, что для мужчин гармоничные, надежные отношения с партнером служили выраженным антисуицидальным фактором. Это предположение доказывалось отрицательной корреляцией ($r = -0,55$ при $p = 0,01$) между гармоничными отношениями и номером суицидальной попытки. Таким образом, чем более выраженными были дисгармоничные отношения (дисгамии) между партнерами, тем чаще мужчины совершали повторные суицидальные попытки. Статистически значимой связи между показателями удовлетворенностью партнерскими отношениями и номером суицидальной попытки у женщин не наблюдалось.

Для пациентов II группы: 62,5% мужчин (10 чел.) и 32,14% женщин (9 чел.) рассматривали свои отношения как «неблагоприятный союз»; 12,5% мужчин (2 чел.) и 21,43% женщин (6 чел.) – как «скорее неблагоприятный». 18,75% мужчин (3 чел.) и 25% женщин (7 чел.) расценили партнерские отношения как «переходные». Союз рассматривали как «скорее

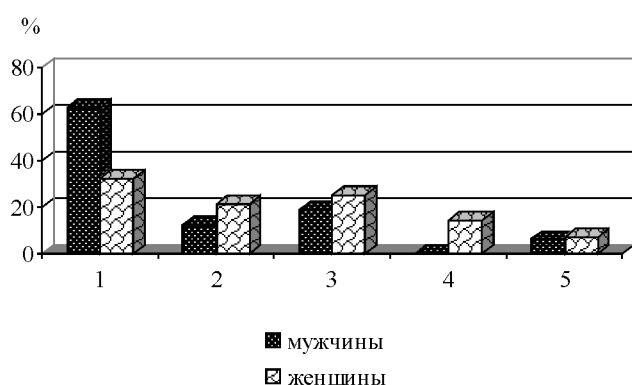


Рис. 3. Анализ взаимоотношений между партнерами (II группа)
Примечания: 1 – неблагоприятный союз; 2 – скорее неблагоприятный союз; 3 – переходный; 4 – скорее благоприятный союз; 5 – благоприятный союз.

Таблица 4

Корреляция между показателями удовлетворенности партнерскими отношениями и психопатологической симптоматикой SCL-90-R

SCL-90-R	Мужчины (p<0,05)	Женщины (p<0,05)
Соматизация (SOM)	- 0,29	- 0,05
Обсессивность-компульсивность (O-C)	- 0,18	- 0,14
Межличностная тревожность (INT)	- 0,49	- 0,27
Депрессивность (DEP)	- 0,46	- 0,34
Тревожность (ANX)	- 0,15	- 0,08
Враждебность (HOS)	- 0,47	- 0,15
Фобии (PHOB)	- 0,12	- 0,26
Паранойяльность (PAR)	- 0,29	- 0,14
Психотизм (PSY)	- 0,21	- 0,32

Примечания: Статистически значимые показатели выделены полужирным шрифтом.

благоприятный» 14,29% женщин (4 чел.). Остальные 6,25% мужчин (1 чел.) и 7,14% женщин (2 чел.) оценивали партнерские отношения как «благоприятный союз» (рис. 3).

Статистически значимые связи между показателями удовлетворенностью партнерскими отношениями и выраженностью психопатологической симптоматики (SCL-90-R) показаны в табл. 4.

Корреляционный анализ 9 базисных шкал симптоматических расстройств опросника SCL-90-R и личностной оценки удовлетворенностью парных взаимоотношений раскрыл, что наиболее значимой оказалась зависимость гармоничных отношений от межличностной тревожности, депрессивности и враждебности. Данная зависимость была свойственна преимущественно мужчинам. Среди обследуемых женщин статистически подтвердилась только обратная взаимосвязь удовлетворенности партнерскими взаимоотношениями от депрессивного компонента.

Обсуждение

В результате исследования были выделены факторы риска, способствующие возникновению суицидального поведения, что дало возможность выработать мероприятия, направленные на предупреждение суицидального поведения. Современные методики психологического обследования играют значимую роль в диагностике групп риска, позволяют выявить психопатологические характеристики и личностные особенности пациентов. Анализ полученных данных показал, что существует много факторов, оказывающих влияние на формирование суицидального поведения. Вероятность совершения суицидов высока в возрасте от 20 до 40 лет. У мужчин, в отличие от женщин, был более выражен (шкала депрессии Бека) депрессивный симптомокомплекс, который находился в прямой корреляции с суицидальной активностью. Однако лишь у пациентов, повторно совершивших суицидальную попытку на фоне семейно-сексуальных дисгармоний, выявлялась выраженная тревожная и депрессивная симптоматика. Даже наличие 1 ребенка в семье не всегда являлось антисуицидальным фактором. Однако риск суицидального поведения уменьшался соразмерно количеству детей и возрастающей роли семьи. Гармоничные партнерские отношения являлись выраженным антисуицидальным фактором преимущественно у мужчин.

Отрицательный характер связей между дисгармоничными взаимоотношениями (дисгамиями) с партнером, психопатологической симптоматикой и личностными характеристиками у мужчин и женщин, в целом, выявили ряд различий. Степень развития дисгамий у мужчин находилась в зависимости от выраженных проявлений межличностной тревожности таких как самоотчуждение, беспокойство, чувство неадекватности и неполноценности; депрессивного симптомокомплекса – отсутствие интереса к жизни, чувство безнадежности, утрата витальной перспективы; признаков враждебности – агрессивности, раздражительности, эмоциональной неустойчивости. У женщин, напротив, дисгармоничные отношения в семье коррелировали только со степенью выраженности симптомов дисфории и аффективной патологии.

В связи с характерологическими особенностями пациентов в виде стеснительности, робости, порой даже стыдливости в вопросах интимных отношений и сексуальных расстройств было затруднительно установить истинную причину возникших конфликтов, приведших к возникновению суицидоопасных состояний, антивитаальных переживаний.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что, несмотря на выявляемый схожий характер взаимосвязей в структуре личностных характеристик и психопатологической симптоматики у мужчин и женщин, существует ряд определенных различий, которые необходимо учитывать в реабилитационно-терапевтической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбрумова А.Г., Бородин С.В., Михлин А.С. Предупреждение самоубийств. М., 1980. С. 130–163.
2. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Диагностика суицидального поведения: Методические рекомендации. М., 1980. С. 23–30.
3. Васильченко Г.С. Сексопатология: Справочник. М., 1990. С. 96–111, 167–170.
4. Войцех В.Ф. Клиническая суицидология. М., 2007. С. 167–185.
5. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о ситуации в мире «Насилие и его влияние на здоровье». М., 2003. С. 189–220.
6. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд. М., 1994. С. 69–88, 161–169, 176–178.
7. Кибрик Н.Д., Андрианов В.В. Особенности психотерапевтической помощи суицидентам с сексуальными дисгармониями: Методические рекомендации. М., 1993. С. 3–15.
8. Мясер В.К. Профилактика суицидов при пограничных состояниях – пограничные нервно-психические расстройства. М., 1983. С. 143–146.
9. Пилягина Г.Я. Аутоагрессивное поведение: патогенетические механизмы и клинико-типологические аспекты диагностики и лечения: Автореф. дисс. ... докт. мед наук. К., 2004. 34 с.
10. Психологические тесты в 2-х т. / Под ред. А.А. Карелина. М., 1999. Т. 2. 247 с.
11. Старшенбаум Г.В. Суицидология и кризисная психотерапия. М., 2005. С. 37–45, 114–207.
12. Юрьева Л.Н. Клиническая суицидология. Днепропетровск, 2006. С. 79–116.
13. Bonomi A.E., Anderson M.L., Reid R.J. et al. Medical and psychosocial diagnoses in women with a history of intimate partner violence // Arch. Internal Med. 2009. Vol. 169, N 18. P. 1692–1697.
14. Borowsky I.W. Suicide attempts among American Indian and Alaska Native youth: risk and protective factors // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1999. Vol. 153. P. 573–580.
15. Cantrol C.H., Slater P.J. Marital breakdown, parenthood and suicide // J. Family Studies. 1995. Vol. 1. P. 91–102.
16. Grollman E.A. Suicide prevention, intervention, postvention. 2nd edn. Paperback Publisher: Beacon Hill Press, 1988.
17. Kernic M.A., Wolf M.E., Holt V.L. Rates and relative risk of hospital admission among women in violent intimate partner relationships // Am. J. Public Health. 2000. Vol. 90, N 9. P. 1416–1420.
18. Krosowa A.J. Marital status and suicide in the National Longitudinal Mortality Study // J. Epidemiol. Comm. Health. 2000. Vol. 54. P. 254–261.
19. Marzuk P.M. Lower risk of suicide during pregnancy // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154. P. 122–123.
20. Nisbet P.A. Protective factor for suicidal black females // Suicide and Life-Threatening Behavior. 1996. Vol. 26. P. 325–340.
21. Owens D.G., Cavanagh J.T., Johnstone E.C. Life events in suicide and undetermined death in South-East Scotland: a case-control study using the method of psychological autopsy // Soc. Psychiatry Psychiatric Epidemiol. 1999. Vol. 34. P. 645–650.
22. Smith J.C., Mercy J.A., Conn J.M. Marital status and the risk of suicide // Am. J. Public Health. 1998. Vol. 78. P. 78–80.
23. Vannoy S.D., Fancher T., Meltvedt C. et al. Suicide Inquiry in primary care: Creating context, inquiring, and following up // Ann. Family Med. 2010. Vol. 8. P. 33–39.

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДИСГАРМОНИЧНЫХ ПАРНЫХ ОТНОШЕНИЯХ

Н. Д. Кибрик, Е. А. Лужников, А. В. Бадалян, С. А. Саркисов, Т. В. Буткова

Проведено обследование 62 пациентов, совершивших суицидальные попытки, в основе которых лежали сексуальные нарушения и дисгармоничные парные отношения. Средний возраст составил 31±8,8 лет. Проводился анализ факторов, предрасполагающих к суицидальному поведению. Изучены основные мотивы суицидального поведения и их влияние на дисгармоничные парные отношения. Отражен

корреляционный анализ между показателями удовлетворенностью партнерскими отношениями и выраженностью психопатологической симптоматики, личностными характеристиками суицидентов.

Ключевые слова: суицидальное поведение, дисгармоничные парные отношения, личностные особенности суицидентов, сексуальные дисфункции.

SUICIDAL BEHAVIOR IN COUPLES WITH DISHARMONIOUS RELATIONS

N. D. Kibrik, E. A. Louzhnikov, A. V. Badalyan, S. A. Sarkisov, T. V. Boutkova

The article reports results of investigation of 62 patients that have committed suicide attempts because of sexual disturbances and disharmonious relations between partners. Average age of patients is 31±8.8 years. The authors analyze the factors that predispose to suicidal behavior and describe the principle motives for suicidal behaviors and their influence on

disharmonious relations between partners. There are correlations between satisfaction with relation with the partner and severity of psychopathological symptoms, and personality characteristics of suicidal persons.

Key words: suicidal behavior, disharmonious relations in couples, personality characteristics of suicide attempters, sexual dysfunctions.

Кибрик Николай Давидович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения сексопатологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: dok-kibrik@mail.ru

Лужников Евгений Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель отделения острых отравлений Московского городского НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

Бадалян Амаяк Вагенович – кандидат медицинских наук, заведующий 2-го отделения центра острых отравлений Московского городского НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

Саркисов Сейран Арутюнович – врач психиатр 2-го отделения центра острых отравлений Московского городского НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

Буткова Татьяна Владимировна – аспирант отделения сексопатологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: butkova-t@yandex.ru

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Н. В. Говорин, Н. В. Озорнина, А. С. Озорнин

Читинская государственная медицинская академия

Нарушение баланса в системе цитокинов является важным звеном в механизме развития многих патологических процессов. Изучение интерлейкинов у больных с психическими заболеваниями вызывает особый интерес, поскольку интерлейкины включены в процессы взаимодействия нервной и иммунной систем: так интерлейкин-1 (ИЛ-1) играет регулируемую роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а ИЛ-2 регулирует высвобождение дофамина из нейронов полосатого тела [4]. Более того, по мнению С.Д. Breder [6], S.Zalkman [18] клетки мозговой ткани – как нейроны, так и глия, имеют на своей плазматической мембране рецепторы для ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 и могут сами продуцировать эти интерлейкины [4]. Сказанное определило интерес к изучению интерлейкинов при шизофрении. По данным одних авторов [2, 4, 7, 8, 11, 14, 15, 17, 19], у больных шизофренией происходит повышение продукции цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α), тогда как другие [13, 15, 17] выявляют снижение уровня цитокинов или отсутствие их изменений [1, 9, 11, 19]. Также были получены разные результаты и по оценке продукции ИЛ-1 [3, 8, 17]. Противоречивость полученных данных объясняется, прежде всего, клинической гетерогенностью шизофрении и, соответственно, различиями обследованных разными авторами групп больных. Это делает необходимым уточнение клинико-иммунологических изменений у больных шизофренией с учетом более строгой клинической верификации.

В литературе есть указания на то, что терапия традиционными и атипичными нейролептиками увеличивает противовоспалительные возможности сыворотки крови больных шизофренией, снижает активность провоспалительного звена [10, 12, 16, 19].

Вместе с тем, специальных исследований по изучению клинико-патогенетических закономерностей терапевтического действия традиционных и атипичных нейролептиков с учетом ряда иммунологи-

ческих параметров у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении в сравнительном аспекте не проводилось.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей цитокинового состава сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом в зависимости от терапии типичными или атипичными нейролептиками.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось в течение 3-х лет (2008–2010 гг.) в ГУЗ «Краевая психиатрическая больница №2» г.Читы. Было обследовано 30 больных (66,7% муж., 33,3% жен.) с диагнозом «параноидная шизофрения, период наблюдения менее года». Контрольная группа была составлена из 17 психически и соматически здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми больными. При отборе больных мы руководствовались диагностическими критериями шизофрении по МКБ-10 (F20.09). У всех пациентов наблюдалось острое психотическое расстройство в рамках шизофрении (суммарная оценка психического состояния по шкале PANSS до начала терапии была не менее 60 баллов). Средний возраст больных составил $24,40 \pm 1,01$ года. Критериями исключения из исследования являлись: больные шизофренией с сопутствующими органическими заболеваниями ЦНС, острыми и хроническими соматическими заболеваниями, беременные и лактирующие женщины.

Больные в зависимости от вида терапии были разделены на две группы методом случайных выборок: I – получающие лечение атипичным нейролептиком рисперидоном (15 чел.) в суточной дозе 6–8 мг; II – получающие лечение традиционным нейролептиком галоперидолом (15 чел.) в суточной дозе 15–20 мг.

Психическое состояние больных изучали клинико-психопатологическим методом, выраженность и динамику психопатологической симптоматики под влиянием терапии оценивали по Шкале позитив-

Уровень цитокинов сыворотки крови у больных с первым приступом шизофрении*

Параметры	Контроль (n=17)	До лечения (n=30)
ИЛ-1в, пкг/мл	5,09 (3,17; 6,16)	16,20 (12,43; 22,49) p<0,001
ИЛ-2, пкг/мл	10,07 (9,33; 11,68)	41,29 (23,65; 58,29) p<0,001
ИЛ-4, пкг/мл	1,99 (1,44; 2,59)	1,60 (1,01; 1,90) p=0,044
ИЛ-8, пкг/мл	8,17 (6,99; 9,21)	23,73 (14,11; 32,63) p<0,001
ФНО-α, пкг/мл	1,94 (1,54; 2,55)	13,34 (10,23; 17,42) p<0,001
α-ИФ, пкг/мл	1,33 (1,11; 1,59)	2,07 (1,29; 2,48) p=0,025

Примечания: * – числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей); n – число обследованных; p – уровень значимости достоверных различий по сравнению с контролем (Критерий Манна-Уитни).

ных и негативных синдромов (PANSS) (S.R.Кау и соавт., 1987, русская версия С.Н.Мосолов, 2001) [5].

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь обследованных лиц. Взятие венозной крови проводилось в соответствии с общими правилами сбора материала для иммунологических исследований. Полученную сыворотку, замороженную при температуре -20 градусов, исследовали не позднее одного месяца после забора крови.

За период наблюдения лабораторные показатели исследовались до лечения, через 4 недели и 8 недель терапии.

При определении уровня цитокинов использовался иммуноферментный анализатор «Expert 96» и метод твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование цитокинов – интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-8 (ИЛ-8), α-интерферона (α-ИФ), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) и аутоантител к α-интерферону (АТ к α-ИФ) сыворотки крови проводили тест-системами фирмы Вектор-Бест (г.Новосибирск).

Статистическая обработка данных осуществлена при помощи пакета программ «Biostat» и Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). При сравнении показателей цитокинового статуса использовались методы непараметрической статистики в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни, а для сравнения двух зависимых выборочных совокупностей – критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

До лечения у больных обеих исследуемых групп был высокий балл по шкале PANSS: 110,0 (103,0; 116,0) в группе больных, получавших лечение рисперидоном, и 106,0 (91,5; 116,5) у больных, принимавших галоперидол, за счет шкал общих и позитивных симптомов. На фоне лечения редукция психопатологических расстройств в обеих группах происходила следующим образом: к 4-й неделе терапии выраженность общих симптомов в I группе уменьшилась на 27,3% по сравнению с данным показателем до терапии (p<0,05), во II группе – на 33% (p<0,05), к концу 8-й недели общий балл по шкале PANSS в I группе уменьшился на 58% по сравнению с исходной точкой (p<0,001) и на 42% (p<0,05) по отношению к 4-й неделе, во II группе больных – на 51% (p<0,001) и на 27% (p<0,05) соответственно. К концу исследования общий балл по шкале PANSS в группе больных, получавших рисперидон, составил 46,0 (42,5; 57,0), а в группе больных, принимавших галоперидол – 51,7 (45,0; 68,0).

У всех больных с первым психотическим эпизодом шизофрении до лечения выявлено достоверное

увеличение содержания всех групп исследуемых цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8, α-ИФ, ФНО-α) по сравнению со здоровыми донорами, кроме ИЛ-4, уровень которого был ниже контрольного значения на 19,6% (p=0,044) (табл. 1).

В соответствии с целью нашего исследования было проведено сравнительное изучение динамики изменения цитокинового состава сыворотки крови у больных с первым приступом эндогенного психоза в процессе лечения с учетом варианта проводимой терапии (традиционным или атипичным антипсихотиком).

В табл. 2 представлены данные сравнительной характеристики изменений уровня цитокинов в изучаемой группе больных, получавших лечение рисперидоном или галоперидолом в процессе психотерапии.

На фоне терапии рисперидоном к 4-й неделе наблюдалось достоверное уменьшение показателей α-ИФ на 23,8% (p=0,025) и была тенденция к снижению уровней ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8 относительно исходного уровня. Содержание провоспалительного цитокинового пула (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО-α) у данной группы пациентов по сравнению со здоровыми донорами оставалось значимо высоким. Вместе с тем, содержание ИЛ-4 достоверно увеличилось на 22,5% (p=0,048), достигая значения здоровых доноров.

К 8-й неделе у пациентов, получавших рисперидон, обнаружено достоверное снижение уровня цитокинов относительно показателей до лечения и 4-й недели терапии: ИЛ-2 на 54,3% (p=0,011) и 48,0% (p=0,024) соответственно; ИЛ-8 – 45,6% (p=0,025) и 33,9% (p=0,029) соответственно; ФНО-α – 18,8% (p=0,040) и 25,6% (p=0,018) соответственно, а α-ИФ на 29,5% (p=0,037) только от начального уровня. Через 8 недель терапии продукция ИЛ-4 достигла уровня здоровых доноров. На этом фоне происходило достоверное увеличение уровня ИЛ-1β на 14,1% (p=0,041) и 29,9% (p=0,039) относительно значений начала и середины терапии соответственно.

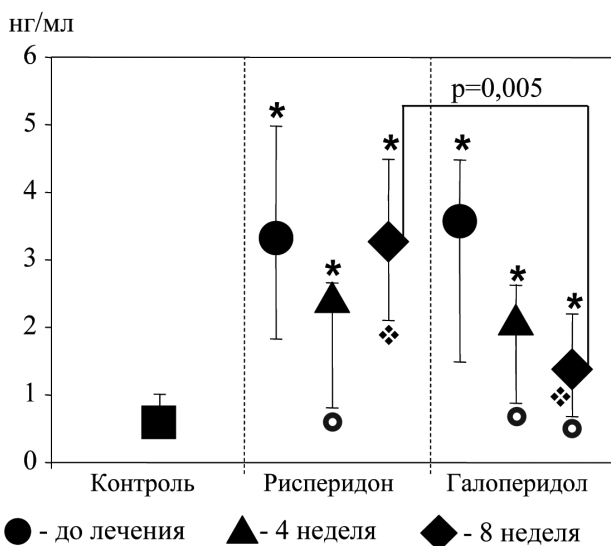
Динамика цитокинового профиля сыворотки крови у больных с первым приступом шизофрении при психофармакотерапии*

Параметры	Контроль (n=17)	До лечения (n=15)	4 неделя терапии (n=15)	8 неделя терапии (n=15)
Лечение рисперидоном (I группа)				
ИЛ-1 β , пкг/мл	5,09 (3,17; 6,16)	15,93 (14,15; 18,53) p<0,001	14,00 (10,86; 17,76) p<0,001	18,18 (15,19; 24,51) p<0,001 p ₁ =0,041 p ₂ =0,039
ИЛ-2, пкг/мл	10,07 (9,33; 11,68)	37,56 (23,24; 51,87) p<0,001	33,05 (21,73; 44,56) p<0,004	17,17 (12,37; 27,25) p<0,001 p ₁ =0,011 p ₂ =0,024
ИЛ-4, пкг/мл	1,99 (1,44; 2,59)	1,60 (0,97; 1,79) p=0,043	1,96 (1,45; 2,24) p ₁ =0,048	1,99 (1,54; 3,03) p ₁ =0,030
ИЛ-8, пкг/мл	8,17 (6,99; 9,21)	23,29 (14,72; 30,56) p<0,001	19,19 (10,9; 26,60) p<0,001	12,68 (8,48; 18,29) p=0,021 p ₁ =0,025 p ₂ =0,029
ФНО- α , пкг/мл	1,94 (1,54; 2,55)	11,79 (10,40; 15,25) p<0,001	12,89 (11,23; 15,21) p<0,001	9,57 (3,58; 11,40) p=0,003 p ₁ =0,040 p ₂ =0,018
α -ИФ, пкг/мл	1,33 (1,11; 1,59)	2,10 (1,52; 3,20) p=0,033	1,60 (1,34; 1,84) p ₁ =0,025	1,48 (1,34; 1,65) p ₁ =0,037
Лечение галоперидолом (II группа)				
ИЛ-1 β , пкг/мл	5,09 (3,17; 6,16)	16,46 (12,21; 23,95) p<0,001	9,12 (4,54; 15,55) p=0,041 p ₁ =0,046	16,68 (14,60; 19,41) p<0,001
ИЛ-2, пкг/мл	10,07 (9,33; 11,68)	44,32 (30,92; 51,91) p<0,001	38,03 (10,96; 58,32) p=0,003	13,08 (9,12; 23,75) p ₁ =0,016 p ₂ =0,013
ИЛ-4, пкг/мл	1,99 (1,24; 2,59)	1,60 (1,08; 1,94) p=0,046	2,35 (2,06; 2,79) p ₁ =0,040	1,69 (0,88; 1,96) p=0,048 p ₂ =0,043
ИЛ-8, пкг/мл	8,17 (6,99; 9,21)	25,03 (15,11; 35,06) p<0,001	14,88 (9,76; 18,48) p=0,001 p ₁ =0,029	14,28 (9,50; 16,15) p=0,002 p ₁ =0,026
ФНО- α , пкг/мл	1,94 (1,54; 2,55)	16,08 (11,66; 17,76) p<0,001	10,67 (8,55; 12,25) p=0,001 p ₁ =0,033	5,34 (2,26; 10,40) p=0,026 p ₁ =0,011
α -ИФ, пкг/мл	1,33 (1,11; 1,59)	2,03 (1,58; 2,59) p=0,029	1,91 (1,46; 2,37) p=0,023	1,42 (1,23; 1,84) p ₁ =0,038 p ₂ =0,044

Примечания: * – числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей); n – число обследованных; p – уровень значимости достоверных различий по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни); p₁ – уровень значимости достоверных различий по сравнению с началом терапии (критерий Вилкоксона); p₂ – уровень значимости достоверных различий между показателями на 4 и 8 неделях терапии (критерий Вилкоксона); p₃ – уровень значимости достоверных различий между показателями различных видов лечения (критерий Манна-Уитни).

У пациентов II группы отмечалось резкое снижение концентрации ИЛ-1 β (в 1,8 раза, p=0,041) на 4-й неделе лечения, но к 8-й неделе терапии его значения возвращались к уровню до начала лечения. Показатели ИЛ-4 продемонстрировали противоположную динамику: так к середине лечения его значения возросли в 1,5 раза (p=0,040), а к 8-й неделе снизились на 28,1% (p=0,043), возвращаясь к исходным. Содержание в сыворотке крови ИЛ-8, ФНО- α на фоне терапии галоперидолом достоверно снизилось на 40,6% (p=0,029) и 33,6% (p=0,033) соответственно к 4-й неделе, а к 8-й неделе терапии соста-

вило 57,1% (p=0,026) и 33,2% (p=0,011) соответственно (относительно уровня до начала лечения), но оставалось достоверно выше показателей в контрольной группе. В то же время, значения ИЛ-2 и α -ИФ в середине лечения имели только тенденцию к снижению, а к 8-й неделе уменьшились на 70,5% (p=0,016) и 30,0% (p=0,038) соответственно, по сравнению с уровнями до лечения, и на 65,6% (p=0,013) и 25,7% (p=0,044) соответственно, относительно 4-й недели терапии, однако превысили значения у здоровых доноров.



Продукция антител к α-интерферону у больных с первым приступом шизофрении при терапии различными нейролептиками
Примечания: * – достоверность различий по сравнению с контролем; ● – достоверность различий по сравнению с началом лечения; ♦ – достоверность различий между показателями на 4 и 8 неделях терапии; p – уровень значимости достоверных различий между показателями различных видов лечения (Критерий Манна-Уитни).

Важно отметить установленные нами изменения со стороны продукции аутоантител к α-интерферону: так их уровень при поступлении возрос в 5,2 раза ($p < 0,001$) для I группы и в 5,6 раз ($p < 0,001$) для II относительно здоровых доноров (рисунок). К 4-й неделе на фоне лечения и рисперидоном, и галоперидолом показатель аутоантител α-ИФ снизился на 28,6% ($p = 0,026$) и 42,9% ($p = 0,019$) соответственно относительно исходного уровня. На 8-й неделе динамика изменений концентрации АТ к

α-ИФ уже носила разнонаправленный характер: при использовании галоперидола содержание в сыворотке крови АТ к α-ИФ продолжало снижаться как относительно уровня до лечения на 61,3% ($p = 0,013$), так и середины лечения на 32,3% ($p = 0,038$), а при применении рисперидона значение данного показателя напротив возросло в 1,4 раза ($p = 0,023$) относительно 4-й недели терапии и достигло уровня начала лечения, превысив концентрацию АТ к α-ИФ пациентов II группы в 2,4 раза ($p = 0,005$). Выявленное нами увеличение содержания в сыворотке крови АТ к α-ИФ у больных с первым приступом шизофрении на 8-й неделе терапии рисперидоном, вероятнее всего, связано с иммуномодулирующим действием данного препарата.

Таким образом, основными изменениями цитокинового звена иммунитета в периферической крови больных с первым психотическим эпизодом шизофрении являлись: увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β на 218,3%, ИЛ-2 на 310%, ИЛ-8 на 190,5%, α-ИФ на 55,6%, ФНО-α на 587,6%) и снижение содержания в сыворотке крови противовоспалительного ИЛ-4 на 19,6%. В процессе психофармакотерапии у пациентов установлено снижение уровня ИЛ-2, ИЛ-8, α-ИФ, ФНО-α, независимо от вида антипсихотического препарата с одновременным подъемом противовоспалительного ИЛ-4 при терапии рисперидоном. При этом высокий уровень продукции АТ к α-ИФ на 8-й неделе терапии рисперидоном, вероятнее всего, связан с иммуотропным действием этого препарата.

Необходимо дальнейшее изучение механизмов функционирования системы цитокинов и продукции аутоантител к ним в сопоставлении с другими психонейроиммунными параметрами у больных с острой шизофренией при психофармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Абросимова Ю.С. Клинико-терапевтические аспекты дифференцированного применения нейролептиков у больных параноидной шизофренией с учетом показателей цитокинового дисбаланса и апоптоза: Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. 143 с.
- Абросимова Ю.С. Цитокиновый дисбаланс и FAS-зависимый апоптоз при приступообразной и непрерывной шизофрении // Неврологический вестник. 2007. Т. 39, Вып. 3. С. 23–27.
- Андросова Л.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н. и соавт. Влияние лечения первого приступа эндогенного психоза у больных юношеского возраста на продукцию интерлейкина-1β // Журнал неврол. и психиатрии. 2007. Т. 107, № 9. С. 50–54.
- Андросова Л.В., Секирина Т.П., Кушнер С.Г. и соавт. Система интерлейкинов у больных шизофренией // Журнал неврол. и психиатрии. 2004. Т. 104, № 2. С. 43–47.
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001. 237 с.
- Breder C.D., Dinarello C.A., Saber C.B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // Science. 1988. Vol. 240. P. 321–324.
- Cazullo C.L., Sacchetti E., Faluzzo A. et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2002. Vol. 26, N 1. P. 33–39.
- Ebrinc S., Top C., Oncul O. et al. Serum interleukin 1 alpha and interleukin 2 levels in patients with schizophrenia // J. Med. Res. 2002. Vol. 30, N 3. P. 314–317.
- Erbagci A.B., Herken H., Koluoglu O. et al. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment // Mediators Inflamm. 2001. Vol. 10, N 3. P. 109–115.
- Hori H., Yoshimura R., Yamada Y. et al. Effects of olanzapine on plasma levels of catecholamine metabolites, cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients // Int. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 22, N 1. P. 21–27.
- Kaminska T., Wysocka A., Marmurowska-Michalowska H. et al. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2001. Vol. 49, N 6. P. 439–445.
- Lu L.X., Guo S.Q., Chen W. et al. Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2004. Vol. 24, N 11. P. 1251–1254.
- Mahendran R., Mahendran R., Chan Y.H. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients // Ann. Acad. Med. Singapore. 2004. Vol. 33, N 3. P. 320–323.
- Na K.S., Kim Y.K. Monocytic, Th1 and Th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia // Neuropsychobiol. 2007. Vol. 56, N 2–3. P. 55–63.
- O'Brien S.M., Scully P., Dinan T.G. Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia // Psychiatry Res. 2008. Vol. 30, N 3. P. 256–262.
- Sigh B., Bera N.K., Nayak C.R. et al. Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients // Cytokine. 2009. Vol. 47, N 1. P. 1–5.

17. Theodoropoulou S., Spanakos G., Baxevas C.N. et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients // Schizophr. Res. 2001. Vol. 15, N 1. P. 13–25.

18. Zalcman S., Green-Johnson J.M., Murray L. et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6 //

Brain Res. 1994. Vol. 643, N 1–2. P. 40–49.

19. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65, N 7. P. 940–947.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Н. В. Говорин, Н. В. Озорнина, А. С. Озорнин

В сравнительном аспекте были изучены клинико-иммунологические закономерности терапевтического действия рисперидона и галоперидола у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении. На основе результатов исследования получены данные об особенностях динамики показателей цитокинового звена

иммунитета в процессе психофармакотерапии. Показано разное влияние галоперидола и рисперидона на уровень антител к α -интерферону.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, шизофрения, рисперидон, галоперидол.

CHANGES IN THE CYTOKINES LEVELS IN THE COURSE OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE IN SCHIZOPHRENIA

N. V. Govorin, N. V. Ozornina, A. S. Ozornin

The article presents the data on clinico-immunological regularities related to therapeutic effects of risperidone and haloperidol in patients with the first psychotic episode in schizophrenia. In the course of investigation, the researchers have received the data on dynamics of the 'cytokine link' of

immunity in the process of psychopharmacotherapy. Haloperidol and risperidone seem to show different effects on the antibody levels to α -interferon.

Key words: first psychotic episode, schizophrenia, risperidone, haloperidol.

Говорин Николай Васильевич – профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии; e-mail: govorin-nik@yandex.ru

Озорнина Нина Валерьевна – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии, врач-психиатр ГУЗ «Краевая психиатрическая больница №2»; e-mail: nozora@yandex.ru

Озорнин Александр Сергеевич – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии, врач-психиатр ГУЗ «Краевая психиатрическая больница №2»

ХРОНИЧЕСКИЙ ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС И ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОТОКСИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВЫМ НАРУШЕНИЕМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

В. В. Алферова, М. Г. Узбеков, Э. Ю. Мисионжник, Е. В. Лукьянюк, А. Б. Гехт,
В. М. Шкловский, С. Н. Шихов

*ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России,
ГОУ ВПО РГМУ им. Н. И. Пирогова*

Оксидантный стресс (ОС), который сопровождается снижением активности систем антиоксидантной защиты, считается одним из универсальных процессов, которые патогенетически связаны с усилением деструктивных изменений ткани мозга, и соответственно, с нарушением восстановления неврологических и психических функций [2, 3, 6, 8, 9]. Образование вторичных продуктов ОС, токсичных, обладающих высокой биологической активностью «реактивных молекул», таких как свободные кислородные радикалы, малоновый диальдегид (МДА), пероксинитрит, гипохлорит, приводит к прямому цитотоксическому действию, инициирует процессы патологического апоптоза и усиливает глутаматный эксайтотоксический молекулярный каскад, который также вызывает деструктивные изменения нейрональной ткани мозга [2, 3, 6, 8, 9]. Ряд компенсаторных реакций организма больного, направленных на поддержание гомеостаза в условиях ОС, связан с активацией различных систем биотрансформации афизиологических метаболитов, в частности процессов ферментативного окисления эндогенных соединений. Дисрегуляция этих ферментативных систем сопряжена с накоплением токсических продуктов распада, как правило, резко усиливающих процессы ОС и, соответственно, снижающих репаративную пластичность нейрональной ткани мозга. С этой точки зрения представляется актуальным исследование активности семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (САО) сыворотки крови, которая участвует в окислении как ксенобиотиков, включая лекарственные препараты, так и эндогенных соединений [8, 11, 17]. Известно, что САО метаболизирует ряд эндогенных аминов с вторичным образованием высокотоксичных альдегидов и перекиси водорода [15, 16]. Можно предположить, что при патологических условиях повышение активности САО будет сопровождаться накоплением вторичных токсичных соединений, что приведет

к усилению ОС и уменьшению репаративных процессов ткани мозга. Вопрос о патогенетическом влиянии хронического ОС и снижения активности систем биотрансформации токсических вторичных продуктов на восстановление нарушенных функций у больных с очаговым поражением мозга мало изучен и остается открытым для дискуссии.

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось определение ряда биохимических показателей окислительного стресса и активности семикарбазид-чувствительной аминоксидазы сыворотки крови у больных с очаговым поражением мозга вследствие ишемического полушарного инсульта (ИИ).

Материал и методы исследования

Клинико-биохимические исследования проведены на базе Центра патологии речи и нейрореабилитации, в лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии и на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ.

Основную клиническую группу составили 30 больных (средний возраст 69±8 лет, 18 жен., 12 муж.) на 4–5 месяце ИИ в системе внутренней сонной артерии. Диагноз перенесенного инфаркта мозга был поставлен на основании анамнестических сведений, результатов клинического осмотра и данных нейровизуализации (магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга). Оценка неврологического дефицита больных основывалась на результатах клинического осмотра и тестирования по международной шкале National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS [10]. Положительная динамика неврологического статуса была связана с уменьшением суммарного клинического балла (более 2 баллов NIHSS). Функциональное восстановление больных ИИ (преимущественно моторная функция) оценивалось по суммарному баллу Bartel Index [14]. Степень тяжести афазии определяли по Бостонской диагностической шале афазии, Scale

from the Boston Diagnostic Aphasia Examination, BDAE [12]. Согласно классификации тяжести афазии по этой шкале: тяжелая степень соответствовала 1–2 балла BDAE, умеренная степень 3–4 балла BDAE, легкая степень 5 баллов BDAE и отсутствие афазии 6 баллов BDAE. Клинический осмотр больных, балльная оценка неврологического дефицита и биохимическое исследование крови проводились в один и тот же день.

Критериями исключения из исследования послужили: тяжелая соматическая патология, которая сопровождалась нарушением системной гемодинамики и метаболизма, психические заболевания и очаговое поражение ЦНС в анамнезе, лакунарные инсульты, тяжелая степень афазии, гемиплегия, выраженные когнитивные нарушения, экстрапирамидный синдром, эпилептические припадки.

Контрольную группу составили 17 испытуемых без клинических признаков церебро-васкулярной недостаточности (ЦВН), сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ИИ (Student's t-test, $p < 0,1$).

Во всех случаях было получено информированное письменное согласие на проведение обследования. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей.

Биохимические методы исследования. Биохимические параметры у всех больных определяли однократно при поступлении в клинику, до начала какого-либо лечения. Уровень процессов ПОЛ в плазме крови оценивался по концентрации вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли при помощи теста с тиобарбитуровой кислотой по методу Е.Н.Коробейниковой [4]. Усиление процессов катаболизма оценивалось по уровню средних молекул (СМ) в плазме крови, который определяли по методу В.В.Николайчик и соавт. [5]. Активность семикарбазид-чувствительной аминоксидазы сыворотки крови определяли по описанным в литературе методам [1].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ Statistica for Windows, версия 6. В связи с малым объемом выборок проверка данных на нормальность распределения проводилась с использованием W-теста Шапиро-Уилки (Shapiro-Wilk W test). При согласовании данных с гипотезой нормальности сравнение несвязанных групп и оценка вариабельности переменной проводилось по t-тесту Стьюдента (Student's t-test). При отсутствии нормального распределения переменных для отличия независимых выборок применялся U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), для оценки связи признаков использовались ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (Spearman Rank Order Correlations, r_s) и логистическая регрессия. Во всех видах статистического анализа различия считались значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе больных ИИ ведущими этиологическими факторами заболевания в 64% случаев (19 больных) послужили атеросклероз и артериальная гипертензия и в 30% случаев (11 больных) заболевания сердца (мерцательная аритмия, патология клапанного аппарата). По данным методов нейровизуализации (компьютерной и магнитно-резонансной томографии – КТ и МРТ) постинфарктные изменения вещества мозга (глиомезодермальные рубцы и кисты) в бассейне левой мозговой артерии были выявлены у 24 больных, в правой средней мозговой артерии – в 6 случаях. Во всех случаях при КТ или МРТ отмечались признаки дисциркуляторной энцефалопатии разной степени выраженности. В 24 случаях основные неврологические (и психоневрологические симптомы) были представлены двигательными нарушениями (диссоциированные гемипарезы) различной степени тяжести, нарушением чувствительности и синдромом афазии различной степени выраженности. При поражении правого полушария у 6 больных, наряду с гемипарезом и гипестезией, отмечались нарушения зрительного гнозиса и спастико-паретическая дизартрия.

Хорошее восстановление неврологических функций, связанное с легким моторным и сенсорным дефицитом, а также легкими или умеренными нарушениями экспрессивной речи (Bartel Index 80–85 баллов, NIHSS менее 7 баллов, BDAE 5–4 балла) было выявлено у 30% больных ($n=9$).

Умеренное восстановление неврологических функций в виде негрубого диссоциированного гемипареза и нарушений речи различной степени выраженности (Bartel Index 70–75 баллов, NIHSS 9–12 баллов, BDAE 4–2 балла) наблюдалось у 47% больных ($n=14$).

Минимальное восстановление неврологических функций (отсутствие значимой динамики суммарного клинического балла NIHSS 1–4 месяц ИИ), связанное с выраженным двигательным дефицитом (грубый гемипарез до плегии в дистальных отделах верхней конечности), нарушениями речи различной степени выраженности (Bartel Index 60–55 баллов, NIHSS более 14 баллов, BDAE 4–2 балла) наблюдалось у 23% больных ($n=7$). У 96% больных были выявлены нарушения эмоционально-волевой сферы.

В группе больных ИИ было выявлено достоверное повышение уровня СМ и концентрации МДА по сравнению с группой контроля (Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$). Определенная взаимосвязь процессов избыточной липопероксидации МДА и избыточного образования низкомолекулярных продуктов обмена СМ в группе больных ИИ подтверждалось умеренной положительной корреляционной связью МДА/МСМ: $r_s = +0,38$, $p < 0,04$, которая не была характерна для контрольной группы. Определенный параллелизм между накоплением СМ в крови больных в остром периоде ИИ и индукцией процессов ПОЛ, которые могут быть фактором генерации СМ, показан В.А.Яворской и соавт. [9]. Появление поло-

жительной корреляционной связи пула СМ и вторичных продуктов ПОЛ в восстановительном периоде заболевания так же, как и в остром периоде ИИ, отражает патологическое усиление процессов катаболизма. Дизрегуляция системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и увеличение концентрации МДА в восстановительном и резидуальном периоде ИИ показано в ряде исследований [2, 7]. Известно, что МДА является чрезвычайно токсичным соединением, обладающим самостоятельной высокой биологической активностью [3, 6, 9]. Для группы контроля была характерна сильная отрицательная корреляционная связь САО/МДА: $r_s = -0,69$, $p < 0,002$, которая, вероятно, отражала один из гомеостатических механизмов биотрансформации ксенобиотиков (включая МДА), связанный с усилением ферментативной активности САО. В группе больных ИИ повышение концентрации МДА не сопровождалось достоверным повышением активности САО, при этом характерная для нормы корреляционная связь САО/МДА отсутствовала. Нарушение сопряженности изменения САО/МДА свидетельствовало о нарушении одного из метаболических путей детоксикации в группе больных ИИ. При этом, в группе больных ИИ прослеживалось формирование нового патологического метаболического пути, связанного с увеличением концентрации СМ, что подтверждалось появлением новой сильной положительной (не характерной для нормы) корреляционной связи увеличения концентрации средних молекул и активности САО: СМ/САО: $r_s = +0,80$; $p < 0,02$.

По данным логит-регрессии, значимая положительная регрессионная связь была выявлена между тяжестью очагового неврологического дефицита больных ИИ и повышением активности САО: критерий сопряженности признаков «тяжесть неврологического дефицита, баллы»/активность САО: $\chi^2(1) = 4,98$; $p = 0,025$. Появление значимой положительной регрессионной связи этих показателей свидетельствовало о патогенетической значимости САО для процессов восстановления нарушенных функций. Косвенным подтверждением значимости активности САО для восстановления неврологических функций (преимущественно двигательных) послужила достоверная отрицательная корреляционная связь показателей функционального восстановления больных (суммарный балл по Bartel Index) и активности САО: $r_s = -0,61$; $p = 0,02$.

Обсуждение

Сопряженное повышение уровня молекул средней массы и конечного продукта ПОЛ (МДА/СМ: $r_s = +0,38$; $p < 0,04$) в группе больных ИИ по сравнению с нормой ($p < 0,000$) свидетельствовало о формировании хронического окислительного стресса на 4–5 месяце заболевания. Патогенетическая связь увеличения МДА и нарушения восстановления неврологических функций показана рядом авторов [3, 9]. Однако, в настоящем исследовании статистически достоверное повышение концентрации МДА

и СМ в сыворотке крови больных, перенесших ИИ, не было связано со структурой и тяжестью неврологического дефицита. Одним из возможных объяснений отсутствия взаимосвязи концентрации МДА, СМ и клинической симптоматики больных, может служить реализация различных компенсаторных механизмов, связанных с биотрансформацией и биотранспортом эндотоксинов. Менее исследованным механизмом биотрансформации ксенобиотиков служит компенсаторное усиление активности САО. В группе больных ИИ среднее значение (медиана) активности САО находилось в пределах нормы ($p < 0,09$). Вместе с тем, усиление процессов катаболизма (повышение уровня СМ) сопровождалось ростом активности САО, что подтверждалось сильной достоверной положительной корреляционной связью (уровень СМ/активность САО: $r_s = +0,8$; $p = 0,002$) в группе больных ИИ в отличие от группы контроля. Для группы контроля была характерна лишь тенденция корреляционной связи противоположной по знаку (СМ/САО: $r_s = -0,4$; $p = 0,07$). Появление сопряженного роста активности САО и процессов катаболизма свидетельствовало о формировании патологического метаболического пути. Установлена патогенетическая связь повышения активности САО и исхода ИИ, связанного с минимальным восстановлением неврологических функций: критерий сопряженности признаков исход ИИ/САО: $\chi^2(1) = 4,98$, $p = 0,025$. У больных с тяжелым неврологическим дефицитом отмечалось повышение активности САО, при этом для всей группы больных ИИ лучшее восстановление двигательных функций ассоциировалось с нормальными значениями САО (Bartel Index баллы/САО: $r_s = -0,61$; $p = 0,02$).

Одно из возможных объяснений патогенетической связи повышения активности САО и нарушения восстановления функций у больных ИИ может быть связано с накоплением токсических вторичных продуктов метаболических реакций с участием САО, которые связаны с рядом патофизиологических процессов. Известно, что САО участвует в метаболизме некоторых эндогенных аминов с вторичным образованием высокоокислительных альдегидов и перекиси водорода [8, 15, 16]. Клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что повышенная активность САО и образование цитотоксических продуктов реакций (формальдегид и перекись водорода) усиливает процессы ОС, воспаления, дисфункции эндотелия сосудов мозга и связано с прогрессированием атеросклероза [13, 15, 16]. Известно, что все эти процессы снижают репаративную пластичность ткани мозга и способствуют процессам нейродегенерации [2, 6, 7].

Таким образом, у больных с очаговым поражением мозга формирование хронического окислительного стресса приводит к нарушению метаболического пути детоксикации эндогенных соединений с участием САО, что, в свою очередь, может запускать ряд патохимических реакций, связанных с нарушением восстановления неврологических функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаклеевский А.И. Колориметрический способ определения активности моноаминоксидазы в сыворотке крови // Лаб. дело. 1976. № 3. С. 151–153.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 13–14.
3. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000. С. 223–234.
4. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1989. № 7. С. 8–10.
5. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и соавт. Способ определения «средних молекул» // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13–18.
6. Раевский К.С., Башкагова В.Г. Окислительный стресс, апоптоз и повреждение мозга // Нейрохимия. 1996. № 1. С. 61–65.
7. Суслина З.А., Пирадов М.А., Танашиян М.М. Принципы лечения мозгового кровообращения // Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А.Суслиной. М.: «Атмосфера», 2005. С. 206–216.
8. Узбеков М.Г., Мисионжников Э.Ю., Шмуклер А.Б., Гурович И.Я. и соавт. Активность моноаминоксидазы и показатели эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии. 2009. № 5. С. 48–52.
9. Яворская В.А., Белоус А.М., Мохамед А.Н. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта // Журн. неврол. и психиатрии. 2000. № 1. С. 48–51.
10. Frankel M.R., Morgenstern L.B., Kwiatkowski T. et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 952–959.
11. Gong B., Boor P.J. The role of amine oxidases in xenobiotic metabolism // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006. Vol. 2. P. 559–571.
12. Goodglass H., Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders // Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1983. P. 230.
13. Karadi I., Meszaros Z., Csanyi A., Szombathy T. Serum semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity is an independent marker of carotid atherosclerosis // Clinica Chimica Acta. 2002. Vol. 323, Issues 1–2. P. 139–146.
14. Mahoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // MD State Med. J. 1965. Vol. 14. P. 61–65.
15. Magyar K., Meszaros Z., Matyus P. Semicarbazide-sensitive amine oxidase. Its physiological significance // Pure Appl. Chem. 2001. Vol. 73, N 9. P. 1393–1400.
16. Somfai G.M., Knippel B., Ruzicka E., Stadler K. Soluble semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity is related to oxidative stress and subchronic inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats // Neurochemistry Int. 2006. Vol. 48, Issue 8. P. 746–752.
17. Strolin Benedetti M., Whomsley R., Baltes E. Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006. N 2. P. 895–921.

ХРОНИЧЕСКИЙ ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС И ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОТОКСИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВЫМ НАРУШЕНИЕМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

В. В. Алферова, М. Г. Узбеков, Э. Ю. Мисионжников, Е. В. Лукьянюк, А. Б. Гехт,
В. М. Шкловский, С. Н. Шихов

Целью исследования явилось определение ряда биохимических показателей окислительного стресса и активности семикарбазид-чувствительной аминоксидазы сыворотки крови у больных с очаговым поражением мозга вследствие ишемического полушарного инсульта (ИИ). Обследовано 30 больных (средний возраст 69 ± 8 лет, 18 жен., 12 муж.), на 4–5 месяце ИИ. В сыворотке крови больных и здоровых добровольцев определяли уровни средних молекул (СМ) и малонового диальдегида (МДА) и активность семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (САО). Сопряженное повышение уровня СМ и конечного продукта ПОЛ – МДА в группе больных ИИ по сравнению с нормой свидетельствовало о формировании хронического окислительного стресса на 4–5 месяце заболевания. Усиление процессов

катаболизма (повышение уровня СМ) сопровождалось ростом активности САО, что подтверждалось сильной достоверной положительной корреляционной связью (уровень СМ/активность САО: $r_s = +0,8$, $p=0,002$) в группе больных ИИ в отличие от группы контроля. Таким образом, у больных с очаговым поражением мозга формирование хронического окислительного стресса приводит к нарушению метаболического пути детоксикации эндогенных соединений с участием САО, что, в свою очередь, может запускать ряд патохимических реакций, связанных с нарушением восстановления неврологических функций.

Ключевые слова: очаговое поражение мозга, средние молекулы, малоновый диальдегид, семикарбазид-чувствительная аминоксидаза.

CHRONIC OXIDATION STRESS AND BIOTRANSFORMATION OF ENDOTOXINS IN PATIENTS WITH FOCAL IMPAIRMENT OF NEUROLOGICAL FUNCTIONS

V. V. Alfeyorova, M. G. Uzbekov, E. Yu. Misionzhnik, E. V. Loukyanyuk, A. B. Geht,
V. M. Shklovsky, S. N. Shikhov

The goal of this investigation was measuring a number of biochemical parameters of the oxidation stress and activity of the semicarbazide-sensitive amine oxidase in blood serum of patients with focal brain impairment caused by hemispheric ischemic stroke. Material: 30 patients (average age 69 ± 8 years, 18 females and 12 males) four to five months after the ischemic stroke. In patients' blood serum and in healthy volunteers, the researchers measured the levels of 'middle molecules' (MM) and malonic dialdehyde (MDA) and the activity of the semicarbazide-sensitive amine oxidase (SAO). An associated increase of the MM level and the ultimate product of lipid peroxidation and MDA in patients' group, in comparison with the norm, pointed to development of a chronic oxidation stress 4 to 5

months after the stroke. Increased catabolism (higher MM levels) was accompanied by increased SAO-activity, which was confirmed by a significant positive correlation (MM-level/ SAO-activity: $r_s = + 0.8$, $p=0.002$) in the patients' group. Thus, the development of the chronic oxidation stress in patients with focal brain impairments leads to disturbances in the detoxification metabolism, specifically, detoxification of endogenous substances with SAO, which, in its turn can trigger off a number of pathochemical reactions associated with problems of neurological functioning recovery.

Key words: focal brain impairment, middle molecules, malonic dialdehyde, semicarbazide-sensitive amine oxidase.

Алферова Вера Вадимовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ сосудистых заболеваний головного мозга кафедры неврологии и нейрохирургии №1 ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова; e-mail: valferova@mail.ru

Узбеков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru

Мисионжников Эдуард Юльевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии мозга ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Лукьянюк Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра патологии речи ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Гехт Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии №1 ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова; e-mail: guext@mail.ru

Шкловский Виктор Маркович – доктор психологических наук, профессор, академик РАПН, руководитель Центра патологии речи ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Шихов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии мозга ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

НЕЙРОМАРКЕРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Н. В. Говорин, А. И. Васильева

Читинская государственная медицинская академия

Известно, что в патогенезе шизофрении важное значение принадлежит повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выходу забарьерных нейроспецифических антигенов в кровь с образованием к ним антител [1, 3]. При этом повышение проницаемости ГЭБ во многом обусловлено явлениями эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушениями целостности межэндотелиальных контактов, расстройством барьерных функций мембран эндотелиоцитов и глиальных клеток, а также увеличением при шизофрении уровня лейкоцитарной эластазы [7]. Основными природными субстратами лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) являются эластин и коллаген – главные структурные белки сосудистой стенки и соединительной ткани [11]. Протеолитическая активность и цитотоксическое действие ЛЭ ведут к лизису эндотелиальных клеток и дозозависимому выделению фактора Виллибранда [10, 16].

Помимо этого, за последние годы накопилось немало данных, свидетельствующих о повышенном, по сравнению с контролем, содержании в сыворотке крови больных шизофренией воспалительных медиаторов (цитокинов, оксида азота, сериновых протеаз, свободных радикалов, комплемента) [7, 12]. Увеличение уровня острофазовых белков и факторов, повышающих сосудистую проницаемость, также может вносить определенный вклад в развитие и поддержание тканевого повреждения в мозге при шизофрении [4].

Известно, что усиление деструктивных процессов в мозге отмечается в первые 2–10 дней манифестации заболевания, что определяется по многократному повышению уровня мозгоспецифических белков в сыворотке крови больных шизофренией (S-100, альфа-1, альфа-2 гликопротеиды, глиальный фибриллярный кислый белок, нейронспецифическая енолаза). При этом идет образование соответствующих антител, причем не только к собственно мозгоспецифическим белкам, но и к нейротрофическим факторам и рецепторам нейромедиаторного аппарата [2], в том числе к рецепторам системы глутаматергической нейротрансмиссии, которая на сегодняшний день привлекает особое внимание,

поскольку клиническая эффективность глутаматергических антипсихотических средств уже находит свое подтверждение [5].

Сложные патофизиологические механизмы развития шизофрении связаны, скорее всего, с нарушением процессов эпигенетической регуляции генома, большую роль в которых играют реакции метилирования [6]. В этом случае изменение уровня нейромедиаторов является лишь «эхом» эпигенетических событий. Тем не менее, такой взгляд проливает свет на механизмы развития шизофрении, объединяя воедино ранее разрозненные нейромедиаторные гипотезы и открывая тем самым перспективы для развития новых методов оценки остроты заболевания, прогноза и эффективности лечебных мероприятий.

Целью нашего исследования явилось изучение закономерностей изменений показателей эндотелиальной дисфункции и некоторых нейромаркеров в процессе становления ремиссии при острой шизофрении.

Задачами исследования стали изучение функционального состояния эндотелия по уровню эндотелина-1, фактору фон Виллибранда, метаболитам оксида азота, а также определение уровня мозгоспецифических белков (глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), нейронспецифической енолазы (NSE), антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов, нейротрофического фактора головного мозга (BDNF).

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с клиникой первого психотического эпизода, госпитализированные впервые с диагнозом «параноидная шизофрения» в соответствии с критериями МКБ-10 (F20.0). Оценка тяжести психического состояния и степени выраженности позитивной симптоматики, негативных и общих психопатологических симптомов проводилась с использованием шкалы PANSS. Для регистрации степени улучшения состояния в процессе терапии использовали шкалу общего клинического впечатления (CGI), шкалу оценки экстрапирамидных расстройств (SAS). При этом

критерием включения в исследование являлось соответствие психического состояния до начала терапии суммарной оценке по шкале PANSS не менее 60 баллов и 4 баллов по шкале CGI.

Всего в исследование было включено 23 пациента, из них 11 женщин, 12 мужчин. Средний возраст больных находился в пределах $24,25 \pm 5,5$ лет. Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 35 лет, сопутствующие органические заболевания ЦНС, заболевания сердца, гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия, эндокринная патология, злокачественные новообразования, любые другие острые и хронические соматические заболевания, выраженная депрессивная симптоматика на момент обследования, беременность и период лактации.

Контрольную группу составили 10 психически здоровых человек, без отягощенной наследственности и какой-либо соматической патологии. Средний возраст – $23,8 \pm 3,3$ года, среди них 4 мужчин и 6 женщин.

Исследование проводилось в течение 8 недель. При поступлении пациентов в стационар и через 8 недель терапии нейролептиками производился забор крови. Кровь центрифугировали в течение 15 минут (3 000 об/мин), полученную сыворотку хранили при температуре -20 °C не более 6 месяцев. Определение уровня биомаркеров в сыворотке исследуемой крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест систем:

- глиальный фибриллярный кислый протеин (Demeditec Diagnostics GmbH);
- антитела к NR2 субъединице NMDA (BIOTECH, Inc.);
- мозговой нейротрофический фактор – BDNF (R&D Systems);
- эндотелин-1 (BIOMEDICA-GRUPPE);
- оксид азота (R&D Systems);
- фактор Виллибранда (TECHNOZYM).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц Excel 2003 для Windows (Microsoft, USA). Применялся непараметрический метод статистического анализа с использованием коэффициентов Манна-Уитни, Вилкоксона, ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В целом в структуре острого психотического состояния на первый план выступали расстройства восприятия в виде вербальных псевдогаллюцинаций, бредовые идеи отношения, преследования, воздействия, инсценировки. Из ведущих психопатологических синдромов имели место галлюциаторно-параноидный, параноидный, аффективно-параноидный, синдром Кандинского-Клерамбо. Расстройства ассоциативного процесса были представлены структурными нарушениями мышления в

виде резонерства, паралогичности, аморфности и разноплановости.

Результаты первичного обследования симптоматики показали, что все пациенты, включенные в исследование, имели общий балл по шкале PANSS $108,56 \pm 14,59$. При этом позитивные симптомы составили $27,78 \pm 4,19$, негативные – $25,61 \pm 4,49$, симптомы общей психопатологии – $48,70 \pm 7,50$ баллов. В процессе терапии средняя суммарная оценка по PANSS снизилась в среднем на 40% и составила к 8 неделе лечения 67 ± 10 баллов. Из них позитивные симптомы составили 13 ± 2 , негативные – 18 ± 4 , общие симптомы – 30 ± 5 .

Клиническое улучшение было отмечено и по шкале CGI. Средний балл при поступлении у всех пациентов соответствовал отметке 4, спустя 8 недель терапии показатель снизился в среднем до 2 баллов. Экстрапирамидная симптоматика в группе обследованных была минимальной: при поступлении составила 0 баллов и не превышала 3 баллов спустя 8 недель терапии. При этом следует отметить, что участвующие в исследовании пациенты в случае возникновения экстрапирамидной симптоматики получали циклодол в дозе 2–4 мг/сутки.

Терапевтическая динамика в обследуемой группе была представлена редукцией, в первую очередь, галлюциаторно-бредовых расстройств, с постепенным восстановлением доступности речевому контакту и упорядоченности поведения, снижением негативной симптоматики, восстановлением когнитивных функций.

По мере купирования острого психотического состояния у больных шизофренией отмечены выраженные изменения уровней маркеров нейродеструкции. Особенно это касалось содержания GFAP, уровень которого у больных до лечения превышал нормальные показатели в 26 раз (таблица). В процессе лечения уровень GFAP в сыворотке крови больных достоверно снижался, однако не достигал нормальных значений и продолжал превышать показатель контрольной группы почти в 19 раз. Поскольку GFAP является главным иммуноцитохимическим маркером астроцитов, его высокая концентрация в крови у больных шизофренией может указывать на патологический астроглиолиз [15]. Увеличение уровня глиального белка во многом определяется повреждением гематоэнцефалического барьера в момент манифестации или обострения эндогенного процесса, при этом по мере стабилизации психического состояния под влиянием нейролептической терапии в течение 8 недель полного восстановления физиологической барьерной функции мозга, по всей видимости, не происходит.

Аналогичные изменения были выявлены при определении уровня антител к NR2 субъединице рецепторов NMDA. В момент острого состояния содержание антител в сыворотке крови превышает значения в контрольной группе в 2,5 раза. По мере выхода пациентов из психоза показатель снижался,

Показатели эндотелиальной дисфункции и нейромаркеры в сыворотке крови здоровых и больных острой шизофренией

Показатель (ед. измерения)	Контроль (n=10)	До лечения (n=23)	После лечения (n=23)
BDNF (пг/мл)	435±261	25 119±6 022, p<0,001	31 944±8 587, p<0,001 p ₁ <0,002
GFAP (нг/мл)	0,032±0,01	0,724±0,28, p<0,001	0,515±0,25, p<0,001 p ₁ <0,002
NSE (мкг/л)	4,218±1,83	3,608±1,75, p=0,290	3,701±1,82, p=0,257 p ₁ >0,048
NR2 (нг/мл)	0,747±0,32	1,942±0,76, p<0,001	1,232 ±0,38, p=0,002 p ₁ <0,000
vWF (Е/мл)	1,48±0,78	1,2±0,5, p=0,469	1,1±0,4, p=0,182 p ₁ >0,048
End (Фмоль/мл)	0,62 ±0,19	1, 6±0,7, p<0,001	1,3±0,4, p<0,001 p ₁ >0,048
NO total (мкмоль/л)	34,2±9,36	93,26±22,52, p<0,001	111,71±38,79, p<0,001 p ₁ <0,010
NO2 (мкмоль/л)	14,17±4,33	23,49±5,66, p=0,005	29,67±8,04, p=0,001 p ₁ <0,002
NO3(мкмоль/л)	20,03±5,04	69,03±18,02, p<0,001	86,00±28,04, p<0,001 p ₁ <0,020

Примечания: p – достоверность в группе по сравнению с контролем; p₁ – достоверность в сравнении групп до и после лечения.

но к 8 недели терапии продолжал превышать контрольные значения в 1,5 раза. Выявленные нарушения могут подтверждать вовлечение глутаматэргической системы мозга при манифестации шизофрении. Известно, что важную роль в патогенезе шизофрении играет гипофункция NMDA-рецепторов, ведущая к снижению ГАМК-эргического подавления и избыточному выбросу глутамата и дофамина в отделах префронтальной коры [6, 8]. Запуск нейроиммунных механизмов и образование аутоантител к NR2 субъединице рецепторов NMDA также может играть свою роль в гипофункции NMDA рецепторов при шизофрении.

У больных с острой шизофренией увеличение показателей, характеризующих процессы нейродеструкции, одновременно сопровождалось резким ростом уровня нейротрофического фактора BDNF в крови, показатель которого при поступлении больных в стационар в острый психотический период почти в 60 раз был выше, чем в контрольной группе. По мере стабилизации состояния и выхода пациентов из психоза уровень BDNF продолжал увеличиваться, превышая контрольные значения уже в 78 раз. По всей видимости, высокий уровень нейротрофического фактора у больных с шизофренией не только в период острого психотического состояния, но и при становлении клинической ремиссии играет важную нейропротекторную роль, направленную на защиту головного мозга от повреждающих факторов нейродеструкции.

При исследовании уровня маркера нейронального повреждения мозга – нейронспецифической енолазы (NSE) у больных шизофренией не выявлено достоверных отличий от показателей у здоровых и достоверных изменений в процессе терапии, однако установлена прямая корреляционная зависимость от других нейромаркеров: чем выше уровень BDNF и GFAP у больных, тем выше концентрация NSE (r=0,520, p<0,05 и r=0,549, p<0,05 соответ-

ственно). Содержание NSE также было прямо пропорционально уровню антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов (r=0,765, p<0,005). В свою очередь, чем выше концентрация антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов, тем был выше уровень BDNF, GFAP (r=0,415, p<0,05 и r=0,462, p<0,05 соответственно). Такие взаимосвязи, на наш взгляд, наиболее объективно могут отражать патологические процессы в системе «нейродеструкции – нейрорепарации» при острой шизофрении. Чем более выражено повреждение гематоэнцефалического барьера, тем интенсивнее выход в кровь нейроспецифических антигенов, отражающих вовлеченность в патологический процесс как глиального аппарата, так и нейронов. Можно предположить также, что напряженному аутоиммунному компоненту у больных с острой шизофренией противостоят компенсаторно-защитные реакции мозга, что подтверждается интенсивностью образования факторов нейропротекции и нейрорепарации для восстановления физиологических функций. В то же время, на определенном этапе течения заболевания возможно истощение нейротрофических факторов [9] и нарастающий дисбаланс в системе «нейродеструкции – нейрорепарации», вероятно, может служить неблагоприятным прогностическим показателем.

Помимо изучения маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера, нами были исследованы показатели повреждения эндотелиальной выстилки сосудов, непосредственного компонента гематоэнцефалического барьера. В сыворотке крови пациентов, находящихся в состоянии острого психоза, обнаружено высокое содержание оксида азота и продуктов его метаболизма (нитратов, нитритов). Содержание общего оксида азота при поступлении в стационар было достоверно выше показателя контрольной группы почти в 2,5 раза, и по мере становления ремиссии его уровень продолжал увеличиваться. Известно, что из всех факторов, синтезиру-

емых эндотелием, оксиду азота принадлежит роль «модератора» основных функций эндотелия. Именно это соединение регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, что является весьма важным в момент острого психотического состояния при максимальном повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, однако при этом сохраняется увеличение уровня NO и по мере становления ремиссии, и по мере стабилизации барьерных функций мозга. Отчасти объяснение этому можно найти, обратившись к глутаматэргической гипотезе шизофрении. Стабилизация психического состояния, вероятно, происходит с восстановлением пластичности, связанной с NMDA рецепторами, так как активация NMDA рецепторов приводит к освобождению NO [13].

Концентрация эндотелина-1, основного антагониста NO, в сыворотке крови пациентов оказалась почти в 1,5 раза выше, чем у здоровых обследованных. Хотя в процессе лечения выраженной динамики уровня эндотелина-1 у больных шизофренией не наблюдается, обнаруживается тенденция к его снижению. Достоверных изменений концентрации фактора Виллибранда у обследуемых пациентов по сравнению со здоровыми не было выявлено, как и не обнаружено динамики показателя в процессе терапии, однако подтверждена зависимость его от уровня эндотелина-1: чем больше концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови, тем выше уровень фактора Виллибранда ($r=0,995$, $p<0,001$).

Таким образом, можно утверждать, что у больных с острой шизофренией имеется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. В основе гиперактивации эндотелия лежит возрастание продукции медиатора эндотелийопосредованных сосудистых реакций NO, что играет важную роль в патогенезе нарушения про-

ницаемости гематоэнцефалического барьера при шизофрении.

Кроме того, были выявлены корреляционные зависимости между показателями процесса «нейродеструкции-нейрорепарации» и маркерами эндотелиальной дисфункции. Оказалось, что содержание оксида азота прямо пропорционально уровню мозгового нейротрофического фактора и нейронспецифической енолазы ($r=0,966$, $p<0,005$ и $r=0,567$, $p<0,005$ соответственно). По всей видимости, гиперпродукция оксида азота, выявленная у больных шизофренией, ведет к увеличению уровня свободных радикалов и усилению окислительных процессов, что может оказывать прямое цитотоксическое и иммуногенное действие [14]. Вероятно, избыток NO, опосредуя эндотелийзависимые процессы, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с острой шизофренией и участвует в патологических процессах нейродеструкции вещества мозга.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженной нейродеструкции вещества головного мозга у больных при манифестации шизофрении, в том числе вовлечении глутаматэргической системы в патологический процесс. Указанные нарушения сопровождаются признаками эндотелиальной дисфункции, вероятнее всего, лежащей в основе повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера мозга. При этом высокий уровень нейротрофического фактора у больных в остром психотическом состоянии указывает на раннее включение компенсаторно-защитных (нейропротекторных) механизмов головного мозга. По мере становления ремиссии не все изучаемые параметры претерпевают положительную динамику: снижается уровень маркеров нейродеструкции и показателей эндотелиальной дисфункции, однако при этом сохраняется активация процессов нейрорепарации и уровень BDNF остается высоким.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 250 с.
2. Бурбаева Г.Ш. и соавт. Комплексная нейрхимическая оценка белков в норме и при шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2008. № 2. С. 44–50.
3. Вилков Г.А., Дубатова И.В., Перехов А.Я. Хемилюминесцентный анализ сыворотки крови больных шизофренией при инсулинокоматозной терапии // Материалы международной конференции психиатров. М., 1998. С. 253–254.
4. Ключник Т.П. и соавт. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2009. № 4. С. 55–58.
5. Мосолов С.Н. и соавт. Применение агонистов mGlu2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2010. № 7. С. 16–23.
6. Наумов А.В., Разводовский Ю.Е. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2009. № 8. С. 91–98.
7. Щербакова И.В. и соавт. Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2005. № 3. С. 43–46.
8. Abdolmaleky H.M. et al. Hypomethylation of MB-C OMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder // Hum. Mol. Genet. 2006. Vol. 15, N 21. P. 3132–3145.
9. Angelucci F., Mathe A.A., Aloe L. Findings in rodent models of depression and schizophrenia // Prog. Brain Res. 2004. Vol. 146. P. 151–165.
10. Bonnefoy A. Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase // Thromb. Res. 2000. Vol. 98, N 4. P. 323–333.
11. Hanson D.R., Gottesman I.I. Theories of schizophrenia: a genetic inflammatory vascular synthesis. <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/6/7> (11 February 2005).
12. Jacob M.P. et al. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall // Pathol. Biol. 2001. Vol. 49, N 4. P. 326–332.
13. Javitt D.C. Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions // Int. Rev. Neurobiol. 2007. N 78. P. 69–108.
14. Jeffrey K. et al. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia // Med. Schizophr. Bull. 2004. Vol. 30, N 4. P. 923–934.
15. Montgomery B.L. Astrocytes: form, functions, and roles in disease // Vet. Pathol. 1994. N 31. P. 145–167.
16. Yang J.J. et al. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase // Am. J. Pathol. 1996. Vol. 149, N 5. P. 1617–1626.

НЕЙРОМАРКЕРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Н. В. Говорин, А. И. Васильева

Проведено исследование показателей эндотелиальной дисфункции и маркеров «нейродеструкции – нейрорепарации» при шизофрении. Установлены выраженные изменения функции эндотелия у больных острой шизофренией. При этом более выраженным нарушениям эндотелиальной дисфункции соответствуют максимальные значения уровня нейромаркеров GFAP, A-NR2 и NSE с одновременным компенсаторно-защитным усилением образования мозгового нейротро-

фического фактора BDNF. Устранение психотических симптомов через 8 недель нейролептической терапии сопровождается уменьшением показателей нейродеструкции и эндотелиальной дисфункции, однако полной нормализации указанных параметров у больных острой шизофренией через 8 недель лечения не происходит.

Ключевые слова: шизофрения, нейромаркеры, эндотелиальная дисфункция.

NEUROMARKERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CHARACTERISTICS IN ACUTE SCHIZOPHRENIA

N. V. Govorin, A. I. Vasilyeva

The article presents the results of investigation of endothelial dysfunction and the 'neurodestruction/ neuroreparation' markers in schizophrenia. The researchers report pronounced changes in the endothelium function in acute schizophrenics. The more pronounced endothelial dysfunction parameters were accompanied by maximum possible levels of the GFAP, A-NR2 and NSE neuromarkers, with simultaneous compensatory-

defensive production of the brain neurotrophic factor BDNF. Disappearance of psychotic symptoms after 8 weeks of neuroleptic medication was accompanied by decreased neurodestruction and endothelial dysfunction parameters though these parameters did not come to norm in patients with acute schizophrenia after 8 weeks of medication.

Key words: schizophrenia, neuromarkers, endothelial dysfunction.

Говорин Николай Васильевич – профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии; e-mail: govorin-nik@yandex.ru

Васильева Анастасия Игоревна – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии; e-mail: vasiljeva_anastasija@mail.ru

ДЕПРЕССИЯ И КОМОРБИДНАЯ БОЛЬ КАК ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ, ПОТЕРИ РАБОТЫ, СТРАХОВКИ И УДОРОЖАНИЯ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ¹

Н. П. Эмптедж, Р. С. Стурм, Р. Л. Робинсон

США

Боль, часто вне связи с какой-либо патологией, нередко развивается у лиц с клинически выраженной депрессивной симптоматикой, осложняя распознавание и лечение депрессии [1, 4–8, 11, 14, 16]. Психические нарушения, нередко предваряют соматическую патологию и, наоборот, последняя, особенно боль, является предиктором депрессии [3, 9, 10]. К сожалению, по сравнению с больными с «чистой» депрессией в случаях коморбидной боли пациенты с меньшей вероятностью обращаются за специализированной помощью, а используют альтернативное лечение с сомнительной эффективностью, повышая расходы на медицинское обслуживание [2].

Несмотря на наличие ряда имеющихся на сегодняшний день работ [3, 9], отмечается явный недостаток данных, отражающих долгосрочные функциональные и социальноэкономические исходы подобных состояний [13]. В данной работе авторы изучали вопрос о влиянии депрессии с коморбидной болью на физическую несостоятельность, приводящую к ограничению трудоспособности; потере работы; частной страховки и увеличению расходов на медицинскую помощь.

Методы

Были проанализированы данные исследования здоровья и выхода на пенсию (the Health and Retirement Study – HRS) лиц 1931–1941 г. рождения [15]. Исследование было начато в 1992 году. Психическое состояние оценивалось, начиная с 1994 года. В этот период времени у 8 807 человек или 89,6% первоначальной выборки были получены ответы. Средний возраст в 1994 г. составлял 57 лет. В 2000 году 7 992 человек были опрошены повторно (средний возраст – 63 года).

Для оценки психического состояния использовалась 8-пунктовая версия шкалы оценки депрессии,

разработанная Центром эпидемиологических исследований [12]. С помощью этой шкалы измерялись депрессивные симптомы, наблюдавшиеся на протяжении последних 7 дней. Для определения наличия боли респонденты опрашивались, действительно ли они часто испытывают болевые ощущения без наличия соответствующей соматической патологии (контролировались данные о диагнозах, при которых она может возникать). Оценивалась также интенсивность боли (по трехбалльной системе).

Ограничения в повседневной активности. В течение каждого года катамнестического наблюдения респонденты опрашивались по следующим пунктам: наличие затруднений при купании, питании, одевании, перемещении по комнате и вставании с постели/отходе ко сну. Только те, кто не испытывал затруднений в указанных отношениях на момент первого опроса включались в анализ с целью определения, как депрессия с наличием или отсутствием боли влияет на вероятность и число новых функциональных ограничений.

Снижение трудоспособности. Участники ежегодно опрашивались, действительно ли проблемы со здоровьем ограничивают характер и объем выполняемой ими оплачиваемой работы. В анализ включались только те лица, которые не имели ограничений по этому показателю на начало исследования.

Изменение трудового статуса. Участники были классифицированы как «работающие» или «не работающие» в начале исследования, и затем этот показатель оценивался ежегодно для тех, кто был трудоустроен в 1994 году.

Потеря частной страховки. Участники были разделены на незастрахованных, включенных в программу Medicaid и имеющих частную страховку (страховка, обеспечиваемая либо работодателем респондента или работодателем его супруга): анализировалась только динамика этого показателя у имеющих страховку.

Расходы на медицинскую помощь. В исследовании HRS подсчитывались медицинские расходы (стационарное лечение, лечение в домах по уходу и

¹ Расширенный реферат статьи Emptage N.P., Sturm R., Robinson R.L. Depression and comorbid pain as predictor of disability, employment, insurance status, and health care costs // Psychiatr. Serv. 2005. Vol. 56, N 4. P. 468–474.

посещение врачей) за 2 года перед каждым интервью. Авторы подсчитали общую сумму, сложив данные 1996, 1998, 2000 гг., сопоставив ее с расходами перед 1994 годом.

Анализ. Сравнивались 6 групп: депрессия с легкой или умеренной болью, депрессия с тяжелой болью, «чистая» депрессия, легкая или умеренная боль без депрессии, тяжелая боль без депрессии, отсутствие боли и депрессии.

Результаты

Из имеющихся данных на 8 280 человек, в 1994 году у 5 396 (65,2%) не было выявлено ни боли, ни депрессии; у 1 284 респондентов (15,5%) была отмечена легкая/умеренная боль (без депрессии); у 167 (2%) – сильная боль; у 672 (8,1%) – «чистая» депрессия; у 544 (6,6%) – депрессия с легкой или умеренной болью и у 217 (2,6%) – депрессия с сильной болью. У большинства лиц с депрессией (761 чел., 53,1%) регистрировалась коморбидная боль.

Наиболее драматические отличия между анализируемыми группами отмечались по показателю «рабочий статус»: по сравнению с «чистой» депрессией у респондентов с депрессией и коморбидной болью была существенно ограничена их способность работать ($\chi^2=1277,86$; $df=5$; $p<0,01$). Среднее количество ограничений в повседневной активности было значимо выше в группе с депрессией и сильной болью ($\chi^2=855,20$; $df=5$; $p<0,01$). Приблизительно у 3/4 респондентов с сильной болью (как с депрессией, так и без нее) был диагностирован артрит, что существенно превышало этот показатель в других группах ($\chi^2=865,92$; $df=5$; $p<0,01$).

У больных с депрессией и сильной болью по сравнению с «чистой» депрессией отмечалось большее количество проблем с соматическим здоровьем ($\chi^2=1067,01$; $df=5$; $p<0,01$), меньшее число их работало ($\chi^2=331,97$; $df=5$; $p<0,01$) и имело частную страховку ($\chi^2=364,48$; $df=5$; $p<0,01$). У лиц с сильной болью (как с депрессией, так и без нее) имелись более высокие медицинские расходы в начале исследования ($\beta=3236,20$; $p<0,01$). Кроме того, мультивариантный анализ показал, что пациенты с депрессией и наличием боли (особенно сильной болью) уже на начальном этапе обследования, более вероятно обнаруживали депрессию при оценке их состояния в анамнезе.

При сопоставлении с исходным уровнем, респонденты с депрессией, болью или их сочетанием в дальнейшем более вероятно, чем лица без них, имели ограничения в повседневной активности и проблемы со здоровьем, лимитирующие их возможность работать. Пациенты с депрессией и болью (любой выраженности) по сравнению с больными с чистой депрессией имели большую вероятность появления новых ограничений в повседневной активности при их наблюдении в анамнезе.

Предиктивная вероятность сохранить рабочий статус была самой низкой в группе больных с депрессией и сильной болью. Различия по этому

показателю между группами с «чистой» депрессией и депрессией с легкой/умеренной болью не были значимыми на всех этапах катамнестического обследования, однако при наличии депрессии и сильной боли различия достигали значимого уровня в 1996 и 1998 гг. при их отсутствии в 2000 году.

Аналогично, депрессия и боль были слабо связаны с потерей частной медицинской страховки. При наличии сильной боли у депрессивных пациентов, они с наименьшей вероятностью сохраняли страховку весь период катамнестического наблюдения. Как и в случае с работой, вероятность потери частной страховки не обнаруживала существенных различий между группой с «чистой» депрессией и группой с депрессией и коморбидной легкой/умеренной болью, хотя при наличии депрессии и сильной боли различия выявлялись в 1996 и 1998 гг.

Наконец, легкая/умеренная боль, выявляемая изолированно, а также «чистая» депрессия были существенно связаны с большими общими медицинскими расходам по сравнению с исходным уровнем. Респонденты с депрессией, болью или их сочетанием имели значительно большие расходы при сопоставлении с лицами без них. Пациенты с тяжелой болью, выявляемой изолированно, обнаруживали наивысший уровень медицинских трат (приблизительно на \$3000 выше по сравнению с больными с депрессией и тяжелой болью).

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что сочетание депрессии и боли любой выраженности в большей степени по сравнению с «чистой» депрессией ассоциируются с появлением новых ограничений повседневной активности и проблем со здоровьем, лимитирующих возможность работать. Однако различия между группой с депрессией и болью и группой с изолированной болью не были значимыми.

Существенные различия были выявлены между группами в отношении стоимости лечения по сравнению с исходным уровнем. Результаты, касающиеся рабочего статуса и страховки, были менее убедительными. Многие пожилые оставили работу по причинам, не связанными с болью и депрессией, а переход в программу Medicare может быть обусловлен особенностями покрытия страховых случаев. Кроме того, следует учитывать, что пациенты с депрессией и болью реже имели работу или частную страховку в начале исследования. Однако, как показал анализ, лица с депрессией и сильной болью с большей вероятностью, по сравнению с пациентами с «чистой» депрессией, теряют с течением времени работу и страховку. Авторы подчеркивают, что функциональная несостоятельность является важным компонентом стоимости социальных расходов.

Выводы

Авторы указывают, что пациенты с депрессией, болью или, особенно, их сочетанием обнаруживают худшие исходы. Лица с депрессией и болью с большей

вероятностью по сравнению с больными с «чистой» депрессией сохраняют депрессивную симптоматику или дают повторные приступы при меньшей обращаемости за специализированной помощью. Таким обра-

зом, коморбидные депрессия и боль оказывают серьезное влияние на функционирование и экономическую нагрузку, увеличивающуюся с течением времени, по крайней мере, у лиц пенсионного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W. et al. Depression and pain comorbidity: a literature review // Arch. Int. Med. 2003. Vol. 163. P. 2433–2445.
2. Bao Y., Sturm R., Croghan T.W. How does chronic pain impact health care utilization by depressed individuals? A national study // Psychiatr. Serv. 2003. Vol. 54. P. 693–697.
3. Hotopf M., Mayou R., Wadsworth M. et al. Temporal relationships between physical symptoms and psychiatric disorder: results from a national birth cohort // Br. J. Psychiatry. 1998. Vol. 173. P. 255–261.
4. Katon W., Sullivan M., Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits // Ann. Int. Med. 2001. Vol. 134. P. 917–925.
5. Kirmayer L.J., Robbins J.M., Dworkind M. et al. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care // Am. J. Psychiatry. 1993. Vol. 150. P. 734–741.
6. Kroenke K., Price R.K. Symptoms in the community: prevalence, classification, and psychiatric comorbidity // Arch. Int. Med. 1993. Vol. 153. P. 2474–2480.
7. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. et al. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment // Arch. Fam. Med. 1994. Vol. 3. P. 774–779.
8. Lin E.H.B., Katon W., Von Korff M. et al. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 290. P. 2428–2434.
9. Livingston G., Watkin V., Milne B. et al. Who becomes depressed? The Islington community study of older people // J. Aff. Dis. 2000. Vol. 58. P. 125–133.
10. Mantyselka P.T., Turunen J.H.O., Ahonen R.S. et al. Chronic pain and poor self-rated health // JAMA. 2003. Vol. 290. P. 2435–2442.
11. Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 39–47.
12. Radloff L.S. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population // Appl. Psychol. Meas. 1977. Vol. 1. P. 385–401.
13. Sherbourne C.D., Sturm R., Wells K.B. What outcomes matter to patients? // J. Gen. Int. Med. 1999. Vol. 14. P. 357–363.
14. Simon G.E., Von Korff M., Piccinelli M. et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 1329–1335.
15. The Health and Retirement Survey: A Longitudinal Study of Health, Retirement, and Aging. National Institute on Aging Institute for Social Research, University of Michigan, 2005. Available at <http://hrsonline.isr.umich.edu>.
16. Von Korff M., Simon G. The relationship between pain and depression // Br. J. Psychiatry. 1996. Vol. 30. P. 101–108.

ДЕПРЕССИЯ И КОМОРБИДНАЯ БОЛЬ КАК ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ, ПОТЕРИ РАБОТЫ, СТРАХОВКИ И УДОРОЖАНИЯ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Н. П. Эмптедж, Р. С. Стурм, Р. Л. Робинсон

Объект исследования. Лица с депрессией обычно испытывают боль неясной этиологии. Данное исследование на основе анализа данных национальной репрезентативной когорты пожилых американцев посвящено изучению депрессии и коморбидной боли в связи с исходами в 6-летнем катамнезе.

Методы. Исследование, посвященное вопросам здоровья и выхода на пенсию, началось в 1992 г. и включало 9825 лиц в возрасте от 50 до 61 года. В данной работе использовались результаты, полученные в 1994 г., с целью сопоставить лиц с «чистой» депрессией и депрессией с коморбидной болью.

Результаты. Исходные данные (1994 г.) касались 8280 участников. На начало исследования у 65,2% респондентов не было выявлено боли или депрессии, у 8,1% отмечалась «чистая» депрессия, у 15,5% – легкая или умеренная боль (изолированно), у 2% – сильная боль (изолированно), у 6,6% – депрессия и легкая/умеренная боль, у 2,6% – депрессия и сильная боль. По сравнению с лицами с отсутствием боли или депрес-

сии, у респондентов с их наличием (отдельно или вместе) обнаруживалось значительное ухудшение исходов. В целом, не было выявлено статистически значимых различий между группой пациентов с депрессией и болью, с одной стороны, и изолированной болью – с другой. В период двух замеров, у больных с депрессией и сильной болью выявлялась большая по сравнению с «чистой» депрессией вероятность появления новых функциональных ограничений и удорожания медицинских расходов от исходного уровня. По сравнению с «чистой» депрессией, пациенты с депрессией и тяжелой болью также имели большую вероятность потери работы и частной медицинской страховки.

Выводы. По сравнению с «чистой» депрессией, депрессия плюс боль и изолированная боль (особенно тяжелая) связана со значительными функциональными ограничениями и экономической нагрузкой.

Ключевые слова: депрессия, боль, функциональные ограничения, наличие работы, медицинская страховка, стоимость медицинской помощи.

DEPRESSION AND COMORBID PAIN AS PREDICTOR OF DISABILITY, EMPLOYMENT, INSURANCE STATUS, AND HEALTH CARE COSTS

N. P. Emptage, R. S. Sturm, R. L. Robinson

Objective: Individuals with depression commonly experience pain with unclear pathology. This study examined depression and comorbid pain and associated outcomes over six years in a nationally representative cohort of older Americans.

Methods: The Health and Retirement Study began in 1992 and follows 9,825 individuals between the ages of 50 and 61 years. The study reported here used data beginning in 1994 to contrast individuals with depression and those with depression plus comorbid pain.

Results: Baseline (1994) data were available for 8,280 participants. At baseline, 65.2 percent reported that they did not have pain or depression, 8.1 percent had depression alone, 15.5 percent had mild or moderate pain alone, 2 percent had severe pain alone, 6.6 percent had depression plus mild or moderate pain, and 2.6 percent had depression plus severe pain. Compared with the group with no pain or depression, all the groups with

depression, pain, or both had greater decrements in outcomes. Overall, no statistically significant differences were found between the groups with depression plus pain and their corresponding groups with pain alone. Two to six years after baseline, compared with participants with depression alone, those with severe pain or depression plus severe pain were more likely to experience new functional limitations and to have higher total health care expenditures. Compared with participants with depression alone, participants with depression plus severe pain were also more likely to lose employment and private health insurance.

Conclusions: Relative to depression alone, depression plus pain and pain alone (particularly severe pain) were associated with significant functional limitations and economic burdens.

Key words: depression, pain, disability, employment, health insurance, health care costs.

Эмптедж Н.П. – департамент управления и политики здравоохранения Университета Мичигана, e-mail: emptage@umich.edu
Стурм Р.С. – RAND корпорация, Санта Моника, Калифорния
Робинсон Р.Л. – департамент результирующих исследований, Эли Лилли, Индианаполис, Индиана

УДК 616.89–053.2.005

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛАССИФИКАЦИИ В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Е. В. Корень, А. И. Ковалев*ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России,
ГОУ ВПО Росздрава РостГМУ, Ростов-на-Дону*

Вопросы классификации в психиатрии в настоящее время относятся к числу наиболее актуальных, поскольку именно они определяют ее теоретические концепции, практическую и прогностическую направленность, социальную значимость и перспективы развития данной медицинской специальности. Зачастую проблемы классификации выходят за рамки нашей дисциплины в связи с пристальным вниманием общества к самому понятию «психическая болезнь» и с развитием так называемого антипсихиатрического движения [16, 21, 23, 25, 27]. Остроту проблемы подчеркивает усилившееся с принятием МКБ-10 принципиальное противостояние двух главных направлений психиатрической систематики, которые основываются на различном понимании значения клинической картины психических расстройств.

Апелляция к отсутствию в настоящее время достоверных данных об этиологии и патогенезе психических расстройств на примере эволюционирования МКБ последних пересмотров, начиная с известного доклада E. Stengel [34], предложившего убрать этиологический принцип из международной классификации и употреблять диагностические термины лишь в качестве функциональных наименований, характеризующих отклонения от нормы [34], непосредственно приводит к тому, что определение клинической картины заболевания становится не столько средством выявления причин его развития, сколько целью самого диагностического процесса, который направлен прежде всего на решение практических задач статистики, терапии и т.п.

Не оспаривая наличия ряда позитивных составляющих доминирующего в настоящее время направления в классификации [13, 18, 19, 27, 28], поскольку одним из основных приоритетов МКБ-10 является более четкое разграничение отдельных форм патологии, то есть достижение более высокой надежности (воспроизводимости) классификационных рубрик (таксонов), которые должны согласованно диагностироваться у одних и тех же больных разными психиатрами, несмотря на различия в их опыте и теоретической ориентации [8], определенные опасения в таком подходе к систематике психи-

ческих расстройств вызывает наблюдаемая тенденция к «сужению» поля клинического мышления врачей и исследователей [11], поскольку наиболее надежными (воспроизводимыми) критериями дифференциации психической патологии являются внешние признаки болезней (наборы симптомов).

Представления о причинах развития психических расстройств в данной парадигме используются в минимальной мере, что идет вразрез с накопленными клиническими данными и богатыми клиническими традициями отечественной, включая детскую, психиатрии [3, 10, 11]. Несмотря на заявленную разработчиками статистическую направленность МКБ-10, доминирование подобных представлений о диагнозе, как базовом концепте классификации [14, 27, 28, 30], привело к целому ряду негативных практических последствий.

С момента начала официального использования МКБ-10 в России выросло целое поколение психиатров, ориентированных не на целостное видение клинической картины, а на статичную, клинически обедненную, одномоментную фиксацию текущего «среза» психического состояния по МКБ-10, при том, что некоторые категории и рубрики, включенные в МКБ-10, как указывают сами авторы-разработчики, носят дискуссионный характер и требуют дальнейших исследований.

Кроме того, в МКБ-10 недостаточно проработаны механизмы рубрикации психопатологических состояний с атипичной клинической картиной [6]. Данная ситуация достаточно типична для детских психиатров, которым часто приходится ставить диагноз, относящийся к подрубрикам «прочие...» или «другие...» психические нарушения по МКБ-10, имеющим сомнительное клиническое содержание [1, 6]. Это существенным образом сказывается на качестве оказания психиатрической помощи и даже может исказить данные статистической отчетности и возможность судить на основании проведенных исследований об эффективности тех или иных лекарственных препаратов в повседневной клинической практике.

Системные статистические погрешности при сравнении показателей распространенности тех

или иных психических расстройств на основе использования МКБ-10 в разных странах могут иметь и другую природу. Так, в адаптированный в России вариант международной классификации внесены ряд изменений с учетом традиционного отношения к границам использования термина «шизофрения» в клинической диагностике.

В оригинальном варианте МКБ-10 отсутствуют диагнозы «вялотекущая» шизофрения и «детская» шизофрения, а в русифицированном – они шифруются в разделах F21 и F20.8 (другой тип шизофрении) соответственно [8]. Это, безусловно, вносит путаницу в диагностический процесс, давая возможность разным врачам (в зависимости от их предпочтений) шифровать диагноз у одного и того же пациента в разных рубриках («ипохондрическая шизофрения», «сенестопатическая шизофрения», «шизофреноформные расстройства», «детская шизофрения» – с одной стороны и «шизотипическое расстройство», различные варианты атипичного аутизма – с другой).

Таким образом, при наличии относительно удовлетворительных клинических критериев для отдельных расстройств подобная, довольно частая в детской психиатрии ситуация, когда определенное число случаев не соответствует критериям ни одной категории и должно быть подведено под атипичную или смешанную категорию, является одним из свидетельств проблемности современной классификации, требующих исправления в последующих систематиках [6].

Кроме того, нередко приходится сталкиваться с зарубежными коллегами, в том числе из известных клиник, строго ограничивающими свое клиническое сознание критериями психического расстройства по МКБ-10. При этом многие из них даже не слышали о существовании, к примеру, гебоидного синдрома [4], давно имеющего четкое клиническое описание, с указанием на механизмы патологического нарушения поведения у детей и подростков, что, тем самым, определяет терапевтическую тактику и, в некоторых случаях, его прогностическую направленность. Гебоидный синдром лишь частично соответствует классу «Расстройство поведения» (F91) в МКБ-10 и характеризуется в основном дезадаптирующими (асоциальными) поведенческими признаками, где нет полного соответствия между МКБ-10 и традиционным клиническим пониманием данного психопатологического состояния.

Нарастающая неудовлетворенность подобным положением вещей носит принципиальный характер и является одной из причин сохранения и даже усиления призывов к созданию национальных классификаций, особенно с учетом того факта, что некоторым странам (Франция, Китай, Куба) в полемике с ВОЗ удалось добиться сохранения национальных подходов к систематике психических расстройств при условии обеспечения их аффилированности с МКБ-10 [15, 26, 29].

Детско-подростковая психиатрия в процессе своего становления заимствовала методы взрослой психиатрии, но, с другой стороны, эта область пси-

хиатрии приобрела определенную методическую самостоятельность [3, 9]. Прежде всего, это касается не только методов диагностики и изучения психических расстройств детско-подросткового возраста, но и необходимости учета возрастных аспектов развития, эволюционно-биологических и возрастных закономерностей формирования и динамики психических расстройств в детском возрасте [3, 5, 9, 10, 31]. Тем самым определяется особое место психопатологии детского возраста в круге вопросов, связанных с очередным пересмотром международной классификации [14, 32].

С учетом начавшейся работы над МКБ-11, критический анализ того, как в МКБ-10 разрешены проблемы, связанные с клиничко-возрастными аспектами психопатологии, может послужить отправной точкой для выработки стратегии в создании новой систематики психических расстройств у детей и подростков [17, 19, 24]. Применительно к детской психиатрии, можно констатировать, что введение МКБ-10 сопровождалось рядом прогрессивных изменений, отличающих ее от предыдущих систематик. Результатом проведенных ВОЗ масштабных мультицентровых исследований явилось появление значительного числа, в том числе относительно новых, устойчивых симптомокомплексов, потребность в группировании которых потребовала расширения числа рубрик и впервые обозначила необходимость выделения специфического «детского» раздела классификационной системы [28]. В частности, появление отдельных рубрик, описывающих раннюю психопатологию, является бесспорно позитивным фактом.

Так, в рубрику F8 МКБ-10 включены те нарушения развития, которые имеют наибольшее значение в детской психиатрической практике. Среди них выделяются как специфические (изолированные) расстройства, так и общие (синдромы Каннера, Аспергера, Ретта), характеризующиеся нарушениями развития одновременно в разных сферах. Весьма детально прописаны критерии специфических расстройств развития речи и языка (F80), специфических расстройств развития учебных навыков (F81), даже выделены отдельно специфические расстройства развития моторных функций (F82), а четко выделенных и проработанных критериев задержек темпа общего психического развития, включая, в первую очередь, относительно обратимые состояния интеллектуальной недостаточности, имеющие иную структуру, нежели чем при умственной отсталости, в МКБ-10 не представлено.

Лишь в адаптированном в РФ варианте МКБ-10 следуют отдельным шифром (F80.81) задержки развития, обусловленные социальной депривацией и (F80.82) задержки речевого развития, сочетающиеся с задержкой интеллектуального развития и специфическими расстройствами учебных навыков. Причем, эти разделы не проработаны, и в комментариях к ним вносится окончательная путаница, так как в определенных случаях дается рекомендация по использованию второго шифра из рубрик F70 [8].

Тем самым, стирается необходимость дифференциальной диагностики между умственной отсталостью и задержками психического развития. Аналогичным образом обстоят дела в отношении диагноза «пограничная умственная отсталость», также не рубрифицированного в МКБ-10, и, соответственно, отсутствуют критерии для его верифицированной диагностики, поскольку в некоторых случаях данная категория может рассматриваться не как клиническая, а как психологическая. Здесь может быть уместна аналогия с подходами, используемыми при классификации умственной отсталости.

Следует также отметить, что при выделении в МКБ-10 специального раздела, посвященного психическим расстройствам у детей, акцент делается исключительно на возрасте их начала, которое относительно специфично для детского и подросткового возраста [32], в то время как у многих детей и подростков, страдающих психическими расстройствами, не только начало, но и основные проявления наблюдаются преимущественно в детско-подростковом возрасте. Например, некоторые специфичные для подросткового возраста расстройства, такие, как нервная анорексия и дисморфофобия, кодируются в других разделах.

Применительно к практическому использованию МКБ-10 в детской психиатрии также можно говорить об избыточном количестве рубрик, выделение которых, помимо трудностей, возникающих при их систематизации, не всегда соответствует одному из базовых положений в отношении требований к классификации – практической целесообразности выделяемых диагнозов, определяющей терапевтическую дифференциацию врачебной клинической стратегии и тактики [20, 25].

Как показал анализ статистической отчетности детских психиатрических учреждений в Москве (ДПБ №6) и Ставропольской и Ростовской области, определенная часть присутствующих в МКБ-10 диагнозов практически не используется врачами, что также отчасти может быть связано с выделением в МКБ-10, с опорой лишь на симптоматическое сочетание признаков, ряда анекдотических, по существу, «парадиагнозов» [6].

Отсутствие в МКБ-10 единого принципа систематики, заявленного как «категоричность» [8], привело к тому, что каждая рубрика является как бы миниклассификацией, не имеющей видовой схожести с другими рубриками. Соответствующие проблемы нашли свое отражение в существующих детских разделах МКБ-10. На сегодняшний день мы имеем дело с отдельно описанными нозологическими формами, синдромами, симптомокомплексами, а в некоторых случаях лишь с отдельными признаками психических расстройств, не имеющими четкого клинического обоснования [1].

Необходимо также отметить, что в существующей классификации нет связующих принципов между взрослой и детско-подростковой психопатологией. Так, если расстройство из общих рубрик может начи-

наться в детском или подростковом возрасте, то оно шифруется в соответствующих разделах, но без указания возрастной специфики. А хронические «детские» психопатологические расстройства зачастую не имеют «продолжения» у взрослых, особенно, когда речь идет о вопросах продления инвалидности.

Например, мало кто из практических врачей знает, что делать с диагнозом ранний детский аутизм (РДА) во взрослом возрасте. При том, что в МКБ-10 подчеркивается, что данный диагноз может сохраняться во взрослом состоянии и «диагностироваться во всех возрастных группах», большая часть РДА на практике «трансформируется» в шизофрению, шизотипическое расстройство, часть – в расстройство личности, и это выглядит как изменение диагноза, без должных на то оснований. Создается впечатление, что, будучи ребенком, пациент страдал одним психическим расстройством, а повзрослев – «заболел» другим.

Особый интерес представляет соотнесение приемлемости заложенного в МКБ-10 политегетическо-категориального принципа классификации [22] с обусловленными наличием возрастного фактора реалиями детской психиатрии, касающимися, в контексте меняющегося содержательного конструкта проблемы психического здоровья детей и подростков, наличия, как клинической реальности, значительного контингента детей и подростков с так называемыми подпороговыми и субклиническими формами психической патологии [6, 12, 24], которые, при существующих подходах к диагностике психических расстройств, практически «выпадают» из поля зрения детских психиатров.

Ярким примером является широко дискутируемая, в контексте грядущего пересмотра МКБ-11, проблема «субпороговых» депрессий в детско-подростковом возрасте. По нашему мнению, речь идет о тех вариантах клинически очерченных депрессивных состояний, которые сопровождаются субъективным страданием ребенка и значимым уровнем нарушения адаптации и социального функционирования [12, 35], которые не соответствуют текущим критериям диагностики данного расстройства по МКБ-10.

Это положение особенно значимо для детской психиатрии, и его можно представить как необходимость установления баланса между категориальным и дименсиональным подходами в классификации [22]. Необходимость учета и использования последнего для обеспечения потребностей детской психиатрии в контексте идущей работы по подготовке к новому пересмотру МКБ-11 представляется достаточно очевидной.

Еще одним слабым местом ныне действующей классификации, с учетом того факта, что к числу существенных возрастных особенностей психопатологии детского возраста относятся абортивность, неразвернутость и изменчивость симптоматики [1, 3, 4, 9], является ее статичность. Поскольку довлеющим принципом, заложенным в МКБ-10, является стремление к фиксации текущего состояния, в данную классификацию по определению не

заложен структурно-динамический подход, идеи которого, в том числе и для целей дифференциальной диагностики, плодотворно развивались в отечественной детской психиатрии [3, 4, 7].

Предлагаемые МКБ-10 пути решения данной проблемы преимущественно лежат в плоскости широкого использования принципа коморбидности (МКБ-10 допускает сосуществование нескольких диагнозов «коморбидных» расстройств) и выделения подвидов одного и того же психического расстройства, имеющих разную прогностическую направленность в плане последующего сочетания с другими психопатологическими расстройствами [17].

Это ярко проявляется на примере различных вариантов оппозиционно-вызывающего поведения, которое в последующем может последовательно сменяться социализированными и несоциализированными нарушениями поведения и формированием диссоциального личностного расстройства (вертикальная коморбидность). В таком же ключе может рассматриваться и текущая симптоматика у ребенка в контексте предшествующих расстройств (последовательная коморбидность).

Важной особенностью МКБ-10, в этой связи, является не только возможность, но и необходимость в соответствующих случаях использования нескольких диагностических рубрик для кодирования одного случая. Обычно при этом возникает необходимость для разделения кодирования длинника болезни и текущего состояния. Так, например, при синдроме Аспергера можно дополнительно кодировать психотические эпизоды. Использование нескольких диагностических рубрик для кодирования одного случая не решает проблем оценки динамики развития заболевания, что, в свою очередь, влияет на выбор терапевтической тактики, прогноза и, при необходимости, экспертных решений.

По существу, такая диагностика строится на принципах поиска и установления «псевдокоморбидности». Если рассматривать коморбидность как одновременно наличие у больного не менее двух расстройств, каждое из которых может считаться самостоятельным и диагностироваться независимо от другого [27, 30], то в данном случае речь может идти о смене психопатологических синдромов в рамках одной нозологической формы (синдромотаксис). Наибольшее противоречие в этой связи имеет так называемая горизонтальная коморбидность тревожных и депрессивных расстройств, частое сочетание которых является одной из возрастных особенностей детской психопатологии, особенно в подростковом возрасте.

С позиций клинко-нозологического подхода с использованием клинко-динамического метода, «тревога» часто является симптомом в рамках сложного депрессивного синдрома, имеющего соответствующую иерархичность расположения психопатологических симптомов в структуре «общего состояния негативного аффекта» [33].

Однако в случаях значительной представленности одновременно тревожного и депрессивного ком-

понентов в структуре аффективного синдрома вполне оправданным представляется выделение в МКБ-11 смешанной категории тревожно-депрессивного расстройства по типу «тревожной депрессии».

Приемлемость принципа коморбидности в детской психиатрии, в целом, вызывает большие сомнения, поскольку с точки зрения психопатологии развития смена психопатологических состояний с возрастом может лишь отражать возрастные этапы формирования и динамики одного и того же психического расстройства [18]. С другой стороны, часто наблюдаемое сочетание симптомов гипердинамического расстройства с нарушениями поведения может отражать клиническую реальность, тем самым делая оправданным использование смешанной категории (F90.1), или всего лишь указывать на поведенческие характеристики имеющейся психосоциальной дезадаптации, нивелирующиеся при купировании клинических проявлений основного расстройства.

Отдельного рассмотрения заслуживает проблема стигматизации диагноза в детской психиатрии, которая выходит за рамки прямых задач систематики психических расстройств, но затрагивает нынешнюю классификацию в контексте проблем общественного здравоохранения. Следуя логике учета интересов больных, при разработке текущей классификации психических расстройств авторы пытались добиться стигматизации заменой используемых терминов. В МКБ-10 не используется термин «олигофрения», «дебильность», «имбецильность», «идиотия», термин «истерия» упоминается лишь в разделе «специфические расстройства личности» (F60.4), а в рубрике «невротические, связанные со стрессом...» используется термин «диссоциативные» расстройства, по конвенциональному принципу максимально сужено использование термина «шизофрения».

Безусловно, некоторые психиатрические термины себя дискредитировали. Но возникает резонный вопрос, можно ли изменением профессиональных терминов добиться пересмотра отношения общества к специальности. Уход от общепризнанных терминологических обозначений (например, смена ярлыка «умственная отсталость» на «трудности обучения» по типу «learning disability» [32] английских коллег) не заменит необходимость проведения целого комплекса социальных и лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на стигматизацию в рамках психосоциальной реабилитации детей с психическими расстройствами, а лишь на время может успокоить или «дезориентировать» общественное мнение в отношении к больным с психическими расстройствами.

Таким образом, анализ приемлемости МКБ-10 с точки зрения клинко-возрастных особенностей психопатологии детского возраста подтверждает целесообразность построения будущих систематик на основе структурно-динамического подхода и с учетом онтогенетического принципа [2]. В этой связи, представляется оправданным в МКБ-11 поместить рубрики психических и поведенческих

расстройств, начинающихся в детском возрасте, в начало классификационного перечня, а, с другой стороны, представляется не лишним клинического смысла положить принцип систематики типов психического дизонтогенеза в основу рубрики «расстройства психического развития».

Тем самым, уже существующие, измененные и введенные вновь расстройства данной рубрики, возможно будет разделить между ретардированным, акселерированным, асинхронным и регрессивным типом психического дизонтогенеза. В группу «ретардация» целесообразно было бы отнести задержки психического развития, расстройства речи (экспрессивной и рецептивной), задержки развития школьных навыков (дислексия, дисграфия, дискалькулия), гармоничский психический инфантилизм. Также, в качестве обсуждения, можно сюда же ввести и умственную отсталость. В группу «асинхрония» – все варианты аутизма (Аспергера, Каннера, атипичный, в том числе и с умственной отсталостью), невропатию, дисгармоничский психический инфантилизм (с использованием континуально-дименсионального подхода при выделении «патологических черт характера» как основы формирования в будущем некоторых вариантов расстройств личности). В группу стойкий «психический регресс» – отнести синдром Ретта, синдром Краммера-Польнова, другие дезинтегративные расстройства детского возраста, детские деменции, синдром Ландау-Клеффнера. При этом, где можно говорить об установленной этиологии психического расстройства, ее непременно необходимо указывать, используя дополнительные знаки кодирования.

Также представляется оправданным введение категории «задержки темпа психического развития» с критериями выделения данной группы расстройств, в определении которых необходимо оговорить их полиэтиологичность (конституциональность, экзогенно-органический генез, соматогенность, социальная депривация, смешанные варианты), наличие отставания в формировании предпосылок интеллекта, формировании абстрактно-логического мышления, а также способность к выравниванию и компенсации. Это, в свою очередь, позволит проводить более четкую дифференциальную диагностику с умственной отсталостью [3].

В рубрику «эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте», целесообразно внести коррективы в квалификацию гиперкинетического расстройства поведения. А именно, более четко прописать сравнительно-возрастные клинические критерии (начало в дошкольном, редукция в пубертатном возрасте, иерархия и «стержневые» симптомы на разных возрастных этапах).

Необходимо внести дополнительные клинические критерии в рубрику F91, так как ее описание характеризуется в основном дезадаптирующими (асоциальными) поведенческими признаками без четких клинических критериев разграничения патологических форм нарушенного поведения от нормальных

возрастных этапов развития. Представленные в МКБ-10 расстройства поведения могут встречаться в рамках различных нозологических форм либо вообще не являться психопатологическими состояниями. В отечественной психиатрии имеются разработанные клинические критерии расстройств поведения у детей и подростков в рамках патологических (патохарактерологических) развитий (формирований) [3, 7]. Их практическое использование позволяет выстраивать систему комплексной, полипрофессиональной помощи данной категории пациентов, основанной на этио-патогенетических принципах.

В качестве общих рекомендаций для МКБ-11 представляется целесообразным пересмотр имеющихся описаний по основным разделам в сторону большей клинической четкости (по типу глоссария) с указанием этапных возрастных особенностей клинических проявлений в детском и подростковом возрасте, уменьшение количества рубрик путем объединения и исключения «парадиагнозов» типа «сюсюкание» и т.п., уточнение диагностических категорий, относимых к подрубрикам «прочие...» и «другие уточненные...» с указанием критериев отнесения к данным рубрикам, выделение облигатных (обязательных) симптомов в структуре диагностических критериев и более подробное описание подраздела «дифференциальный диагноз».

В общих рубриках, таких, как шизофрения и аффективные расстройства, обязательно указывать особенности клинических проявлений (их атипичию) и течения, включая временной критерий диагностики данных заболеваний в детском и подростковом возрасте. Во многом критикуя и не соглашаясь с МКБ-10, тем не менее, целесообразно, чтобы дальнейшее развитие систематики психических расстройств шло по эволюционному пути развития (переход от МКБ-9 к МКБ-10 получился крайне революционным), с попыткой постепенного сближения точек зрения представителей разных направлений в систематике.

Вместе с тем, параллельно с рабочим процессом по подготовке МКБ-11, сохранение клинических традиций российской детской психиатрии требует объединения усилий детских психиатров по созданию национальной систематики психических расстройств детского возраста [5, 11], основанной на описательно-феноменологическом подходе с учетом стадий и этапов развития, возможно, по аналогии с французской [26] и китайской классификацией, имеющей около сорока культурально-специфичных диагностических категорий [15], при разработке которой также необходимо учитывать положительные тенденции мировой психиатрической науки и практики, в частности, такие, как развитие многоосевой диагностики с акцентом на имеющих отношение к лечению и психосоциальной реабилитации личностных характеристиках и социальном окружении пациента. В свою очередь, это будет способствовать более динамичному внедрению полипрофессионального (бригадного) подхода к оказанию психиатрической помощи детям и подросткам с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудман Р., Скотт С. Детская психиатрия, 2-е изд. М.: Триада-Х, 2008. 405 с.
2. Ковалев В.В. Психический дизонтогенез как клинко-патогенетическая проблема психиатрии детского возраста // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1981. № 10. С. 1505–1509.
3. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. М.: Медицина, 1995. 560 с.
4. Ковалев В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Медицина, 1985. 288 с.
5. Ковалев В.В., Сосюкало О.Д. К совершенствованию систематики психических заболеваний у детей и подростков // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1984. № 10. С. 1506–1509.
6. Корень Е.В., Татарова И.Н., Марченко А.М. и соавт. Опыт применения МКБ-10 в российской детской психиатрии в перспективе пересмотра международной классификации // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 4. С. 34–41.
7. Личко А.Е. Подростковая психиатрия. 2-е изд. Л.: Медицина, 1985. 416 с.
8. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / Под ред. Б.А.Казаковцева, В.Б.Голланда. М.: Минздрав России, 1998. 512 с.
9. Ремшмидт Х. Детская и подростковая психиатрия. Пер. с нем. М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. 624 с.
10. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медицина, 1955.
11. Шевченко Ю.С., Северный А.А. Клиническая оценка детской психической патологии в современных классификациях // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 4. С. 29–33.
12. Boyle M.H., Offord D.R., Racine Y. et al. Identifying thresholds for classifying childhood psychiatric disorder: issues and prospects // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1996. Vol. 35, N 11. P. 1440–1448.
13. Cantwell D.P. Classification of child and adolescent psychopathology // J. Child Psychol. Psychiatry. 1996. Vol. 37, N 1. P. 3–12.
14. Child and adolescent psychiatry / M.Rutter, E.A.Taylor (Eds.). 4th ed. Wiley-Blackwell, 2005.
15. Chinese Society of Psychiatry. Chinese classification of mental disorders, Third Edition (CCMD-3). Author, Jinan, 2002.
16. DSM-V Task Force and Work group Update APA Division of Research Report to the APA Board of Trustees. Submitted by: D.J.Kupfer, D.A.Regier, 2008.
17. Jensen P.S., Knapp P., Mrazek D.A. Toward a new diagnostic system for child psychopathology // Moving beyond the DSM. New York, London: The Guilford Press, 2006.
18. Jensen P.S., Mrazek D.A. Research and clinical perspectives in defining and assessing mental disorders in children and adolescents // Moving beyond the DSM. New York, London: The Guilford Press, 2006.
19. Kasius M.C., Ferdinand R.F., van den Berg H., Verhulst F.C. Associations between different diagnostic approaches for child and adolescent psychopathology // J. Child Psychol. Psychiatry. 1997. Vol. 38, N 6. P. 625–632.
20. Klerman G.L. The psychiatric patient's right to effective treatment: Implications of Osherhoff v. Chestnut Lodge // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147. P. 409–418.
21. Knapp P., Jensen P.S. Recommendations for DSM-V // Moving beyond the DSM. New York, London: The Guilford Press, 2006.
22. Krueger R.F., Bezdjian S. Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11 // J. World Psychiatry. 2009. Vol. 8. P. 3–6.
23. Kupfer J., First M.B., Regier D.A. A research agenda for DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2002.
24. Lengua L.J., Sadowski C.A., Friedrich W.N., Fisher J.J. Rationally and empirically derived dimensions of children's symptomatology: Expert ratings and confirmatory factor analyses of the CBCL // Consult. Clin. Psychol. 2001. Vol. 69, N 4. P. 683–698.
25. Mezzich J. International classification and diagnosis: critical experience and future directions // Psychopathol. 2002. Vol. 35. P. 59–61.
26. Mises R., Quemada N., Botbol M. et al. French classification for child and adolescent mental disorders // Psychopathology. 2002. Vol. 35. P. 176–180.
27. Psychiatric diagnosis and classification / M.Maj, W.Gaebel, J.Lopez, N.Sartorius (Eds.). Publisher: John Wiley & Sons, 2002. 270 p.
28. Psychiatric disorders in children and adolescents: results of the ICD-10 field trial // Pharmacopsychiatry. 1990. Vol. 23, Suppl. 4. P. 173–176.
29. Otero A.A. Glosario Cubano de Psiquiatria (GC-3). 9th ed. Cuba: Hospital Psiquiatrico de La Habana, 2003.
30. Regier D.A., Narrow W.E., First M.B., Marshall T. The APA classification of mental disorders: future perspectives // Psychopathol. 2002. Vol. 35, N 2–3. P. 166–170.
31. Remschmidt H., van Engeland H. (Eds.). Child and adolescent psychiatry in Europe. Historical development. Current situation. Future perspectives. New York, Darmstadt, Steinkopff: Springer, 1999. P. 409.
32. Rutter M., Gould M. Classification // Child and adolescent psychiatry. Modern approaches / M.Rutter, L.Hersov (Eds.). Oxford: Blackwell, 1985.
33. Seligman L.D., Ollendick T.H. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: An integrative review // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1998. Vol. 36. P. 366–373.
34. Stengel E. Classification of mental disorders // Bull. World Health Organization. 1959. Vol. 21. P. 601–663.
35. Werry J.S. Child psychiatric disorders: are they classifiable? // Br. J. Psychiatry. 1992. Vol. 161. P. 472–480.

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛАССИФИКАЦИИ В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Е. В. Корень, А. И. Ковалев

В статье затрагиваются вопросы клинко-возрастных особенностей психиатрии детского возраста применительно к путям решения данных проблем в МКБ-10, связанных с наличием возрастного фактора, определяющего особенности и атипичию клинических проявлений психических расстройств у детей и подростков, а также использование принципа коморбидности в детской психиатрии. Указывается на избыточное количество рубрик в «детском» разделе, даются предложения для МКБ-11 на основе

психопатологии развития, а также подчеркивается необходимость обеспечения баланса между категориальным и дименсиональным подходами в классификации для обеспечения потребностей детской психиатрии в контексте идущей работы по подготовке к новому пересмотру МКБ-11.

Ключевые слова: МКБ-10, предложения по классификации для МКБ-11, детская психиатрия, клинический подход, коморбидность, многоосевая диагностика.

CLASSIFICATION PERSPECTIVES IN CHILD PSYCHIATRY

E. V. Koren, A. I. Kovalyov

The article considers clinical-developmental issues associated with child psychiatry and the ICD-10 solutions for existing difficulties, specifically, the ones dealing with the 'age factor' that determines characteristics and variability of clinical symptoms of mental disorders in children and adolescents, as well as acceptability of the 'comorbidity' concept in child psychiatry. The authors point to excessive number of concepts in the chil-

dren's section and formulate proposals based on psychopathology of development, and also emphasize the importance of balance between categorical and dimensional approaches in preparation of a revised ICD-11, in order to provide for child psychiatry needs.

Key words: ICD-10, proposals on ICD-11, child psychiatry, clinical approach, comorbidity, multi-axial diagnosis.

Корень Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, руководитель отделения психической патологии детского и подросткового возраста, ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: evkoren@yandex.ru

Ковалев Александр Иванович – заведующий психиатрическим отделением клиники ГОУ ВПО Минздравсоцразвития России РостГМУ, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ГОУ ВПО Минздравсоцразвития России РостГМУ, главный внештатный детский психиатр-эксперт МЗ Ростовской области; e-mail: aik_psych@list.ru

УДК 616.895.8–085

РЕСОЦИАЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АНТИПСИХОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, А. С. Дороднова, И. И. Калашникова

*ФГУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии»
Минздравсоцразвития России*

Разработка наиболее эффективной помощи больным с первыми психотическими эпизодами шизофрении является объектом многих исследований [2, 4, 16, 18–24, 27]. При этом особое внимание уделяется не только раннему выявлению начавшегося заболевания, но и дальнейшей комплексной фармако- и психосоциальной терапии. Считается, что значительная часть больных (не менее половины) с первым приступом шизофрении и расстройствами шизофренического спектра может получать лечение во внебольничных условиях, вне отрыва от привычного социального окружения [4, 5]. Сказываясь благоприятно на терапевтическом процессе, это, в то же время, обуславливает дополнительные требования к выбору назначаемого психотропного средства. В частности, необходимо сочетание высокой эффективности препарата, в том числе в отношении острых или подострых проявлений психоза, с его хорошей переносимостью, без сопровождающего терапевтический эффект тормозящего, угнетающего социальное функционирование действия, тем самым, способствующее ресоциализации пациента.

Вообще «субъективному благополучию» и сохранности системы отношений у больных шизофренией в процессе лечения нейролептиками в настоящее время придается особое значение [25, 31], в том числе при первых эпизодах болезни. Это связано с тем, что лечение традиционными нейролептиками сопровождается широким рядом нежелательных явлений в диапазоне от психоаффективной индифферентности [10] до «нейролептической дисфории», проявляющейся беспокойством, затруднениями при мышлении, иногда «ощущением себя как зомби» [26]. Подобные явления, нередко сохраняющиеся при длительной терапии и нарушающие систему социальных отношений пациента, собственно как и длительная госпитализация, противостоят установке на оказание помощи в наименее ограничительных условиях, начиная с ранних стадий лечения психозов. Специальными исследованиями [11, 12, 25] было показано, что в отличие от

классических нейролептиков, отсутствие или невыраженность подобных явлений, сохранность субъективного благополучия при терапии атипичными антипсихотиками способствует лучшему комплайенсу и более высокому качеству жизни пациентов. Результаты многочисленных научных работ, в том числе выполненных на основе принципов доказательной медицины, демонстрируют их эффективность, как минимум, сопоставимую с эффективностью традиционных нейролептиков; в отличие от последних, они оказывают влияние на негативную симптоматику, а при ранней терапии способствуют уменьшению нейрокогнитивного дефицита [4, 7, 8, 13–15, 19, 28–30].

Накопление подобных данных является чрезвычайно важным практически, в том числе с учетом получившей распространение организации клиник первого психотического эпизода [2, 4].

В этом аспекте, целью данного исследования было изучение ресоциализирующего эффекта атипичного антипсихотика рисперидона (рисполюкса) у больных с впервые выявленными психотическими состояниями.

Исследование осуществлялось в натуралистических условиях на базе клиники первого психотического эпизода (дневного стационара) Московского НИИ психиатрии. Осуществлялась клиничко-психопатологическая оценка состояния больных, оценка по шкале PANSS, а также по шкале депрессии Калгари. Социальные показатели регистрировались с помощью «Опросника для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных» [1, 9]. Для анализа социального функционирования больных использовались несколько пунктов опросника, построенных по типу шкалы: «физическая работоспособность», «интеллектуальная продуктивность», «контакты с окружающими». Выраженность указанных нарушений оценивалось в баллах от 0 (относительно удовлетворительный уровень функционирования) до 4 (крайне низкий уровень функционирования).

Для оценки качества жизни больных рассматривались два наиболее существенных (с учетом задач исследования) показателя: удовлетворенность жизнью “в целом” и удовлетворенность своим психическим состоянием. Как и во всех остальных пунктах опросника, отражающих качество жизни больных, для его оценки больным предлагалось выбрать одно из следующих высказываний: “абсолютно не удовлетворен”, “скорее не удовлетворен, чем удовлетворен”, “скорее удовлетворен, чем не удовлетворен”, “удовлетворен полностью”. В последующем анализировалось количество больных, давших положительные (“удовлетворен полностью” и “скорее удовлетворен...”) и отрицательные (“абсолютно не удовлетворен” и “скорее не удовлетворен...”) ответы.

Оценка осуществлялась при поступлении и при выписке из отделения.

Всего в исследование было включено 28 больных: 13 (46,4%) мужчин и 15 (53,6%) женщин; средний возраст – $27,7 \pm 8,4$ лет (медиана 24,5 лет). В 13 случаях (46,4%) была диагностирована шизофрения: у 7 больных (25,0%) параноидная со стабильным дефектом, у трех (10,7%) – параноидная с нарастающим дефектом, у трех (10,7%) – недифференцированная; в 9 наблюдениях (32,15%) – шизоаффективное расстройство; в шести (21,45%) – шизотипическое расстройство. Средний возраст начала заболевания составлял $22,8 \pm 8,4$ лет (медиана – 18,5 лет). Количество предшествующих госпитализаций – $1,8 \pm 2,2$ (медиана – 1); длительность данного обострения – $8,6 \pm 9,2$ месяцев (медиана – 7 мес.).

Две трети пациентов имели специальное образование (среднее специальное или высшее), однако работали или учились лишь 32,1% включенных в исследование; не работали и не учились, не имея группы инвалидности, более половины обследованных (57,2%). Инвалидность по психическому заболеванию уже в этот, начальный период болезни имели 3 чел. (10,7%). Таким образом, большинство пациентов, имея относительно высокий образовательный уровень и, соответственно, хороший потенциал профессионального развития, находи-

лось на этапе неустойчивой трудовой/учебной адаптации [6], и тактика оказания помощи этому контингенту (в том числе психофармакотерапия) должна была быть в значительной степени направлена на ресоциализацию больных.

При поступлении больных в отделение тяжесть расстройств по PANSS составляла $90,6 \pm 10,7$ баллов. Несмотря на относительную выраженность расстройств, состояние больных определялось некоторой диссоциацией между тяжестью психопатологической симптоматики и относительно упорядоченным поведением с сохранением социально приемлемых его форм. Отсутствовала генерализация аффективно-бредовой симптоматики, которая в части случаев ограничивалась определенными ситуациями или была «привязана» к тем или иным обстоятельствам, редуцируясь в других условиях. Круг вовлеченных в психопатологическую продукцию лиц также был ограничен, не распространяясь на все окружение пациента. «Голоса» зачастую не носили императивного характера или имелся элемент борьбы с ними, сопротивления их требованиям. Отсутствовала выраженная охваченность психопатологическими переживаниями, полная погруженность в них, не было значительной аффективной заряженности. Преобладал пассивный уход от потенциально «угрожающих» событий, стремление избегать «опасных» ситуаций: больные переставали общаться с окружающими, старались не выходить на улицу, не посещали занятия в учебных заведениях, уходили с работы; круг общения сужался до минимума. Этим объяснялись довольно высокие баллы по субшкалам негативной симптоматики и общепсихопатологических расстройств ($23,0 \pm 5,6$ и $48,8 \pm 4,6$ соответственно).

Назначение больным rispолокса осуществлялось с постепенным наращиванием доз до терапевтически эффективных (средняя максимальная доза составляла $7,0 \pm 1,8$ мг в сутки; длительность лечения – $62,1 \pm 36,0$ дней). В целом, за период терапии отмечалась статистически значимая положительная динамика как в отношении суммарных показателей, так и показателей по всем трем субшкалам PANSS ($p < 0,001$) (рис.1). Количество респондеров (паци-

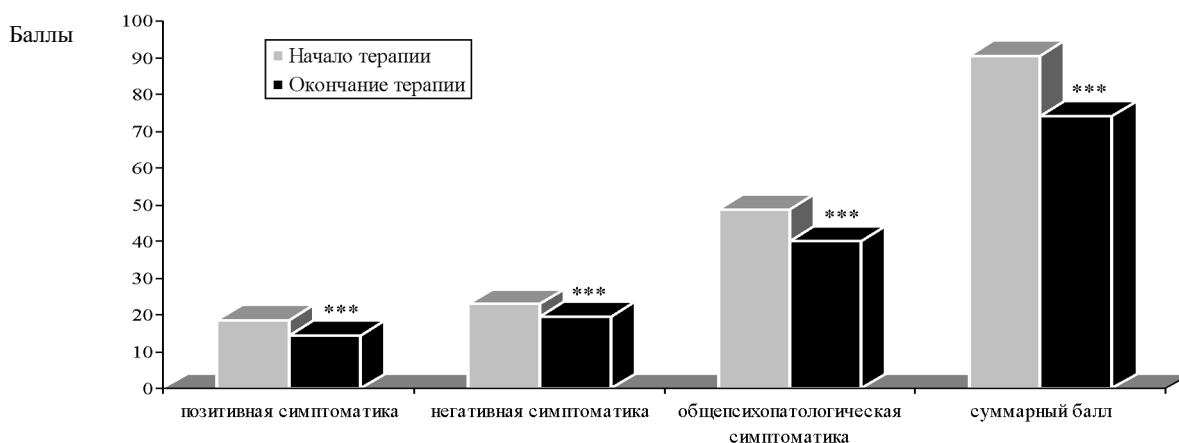


Рис. 1. Динамика тяжести расстройств по PANSS в процессе терапии rispолоксом

Примечания: *** – $p < 0,001$.

Изменение показателей пунктов шкалы PANSS при терапии rispолюксом

№	Пункт	Показатель	Среднее значение		р
			До начала терапии	При завершении терапии	
1	П1	Бред	3,33±1,07	2,04±0,87	<0,001
2	П2	Концептуальная дезорганизация	3,89±0,75	2,81±0,98	<0,001
3	П3	Галлюцинации	2,15±1,17	1,77±0,91	<0,05
4	П4	Возбуждение	2,19±0,77	1,84±0,78	<0,05
5	П5	Идеи величия	1,89±0,80	1,73±0,87	>0,05
6	П6	Подозрительность, идеи преследования	3,19±0,68	2,31±0,84	<0,001
7	П7	Враждебность	2,19±0,68	1,88±0,52	<0,05
	Итого	Субшкала позитивной симптоматики	18,63±3,64	14,58±5,29	<0,001
8	Н1	Притупленный аффект	3,34±1,0	2,73±0,82	<0,01
9	Н2	Эмоциональная отгороженность	3,30±1,20	2,85±0,78	<0,01
10	Н3	Трудности в общении	3,33±1,04	2,68±0,68	<0,001
11	Н4	Пассивно-апатическая социальная отгороженность	3,26±1,09	2,65±0,80	<0,001
12	Н5	Нарушения абстрактного мышления	3,41±0,64	2,96±0,87	<0,01
13	Н6	Нарушение спонтанности и плавности общения	3,19±1,08	2,88±1,18	=0,088
14	Н7	Стереотипное мышление	3,19±0,69	2,85±0,88	<0,05
	Итого	Субшкала негативной симптоматики	23,0±5,57	19,54±4,97	<0,001
15	О1	Соматическая озабоченность	3,11±0,84	2,46±0,71	<0,01
16	О2	Тревога	3,78±0,85	2,65±1,02	<0,001
17	О3	Чувство вины	3,30±0,91	2,58±0,99	<0,001
18	О4	Напряженность	3,19±0,79	2,62±0,98	<0,01
19	О5	Манерность и поза	2,59±0,69	2,23±0,51	<0,05
20	О6	Депрессия	3,70±0,77	2,92±0,98	<0,001
21	О7	Моторная заторможенность	2,81±0,79	2,38±0,75	<0,01
22	О8	Малоконтактность	2,59±0,64	2,23±0,43	<0,05
23	О9	Необычное содержание мыслей	2,81±0,75	2,38±0,75	<0,001
24	О10	Дезориентация	1,14±0,60	1,12±0,33	>0,05
25	О11	Нарушение внимания	3,48±0,64	2,88±1,07	<0,001
26	О12	Снижение критичности	3,41±0,64	2,65±0,69	<0,001
27	О13	Нарушение воли	4,04±0,81	3,15±1,0	<0,001
28	О14	Ослабление контроля импульсивности	2,89±0,51	2,46±0,51	<0,01
29	О15	Загруженность психическими переживаниями	3,22±0,58	2,58±0,90	<0,001
30	О16	Активная социальная устраненность	3,07±0,78	2,38±0,75	<0,001
	Итого	Субшкала общепсихопатологической симптоматики	48,78±4,62	40,15±10,24	<0,001
	Всего	Суммарный балл	90,59±10,75	74,08±19,26	<0,001

Изменение показателей пунктов шкалы депрессии Калгари при терапии рисполиком

№	Показатель	Среднее значение		p
		До начала терапии	При завершении терапии	
1	Плохое настроение	1,70±0,82	0,85±0,73	<0,001
2	Чувство безнадежности	1,15±0,82	0,69±0,97	<0,01
3	Идеи самоуничтожения	1,07±0,87	0,96±0,87	>0,05
4	Чувство вины	0,89±0,80	0,46±0,58	<0,05
5	Патологическая вина	1,15±0,86	0,77±0,81	<0,01
6	Утренняя депрессия	1,48±0,85	0,77±0,71	<0,001
7	Ранние пробуждения	0,89±0,80	0,42±0,58	<0,01
8	Суицидальные мысли и намерения	0,44±0,58	0,11±0,32	<0,01
9	Наблюдаемая со стороны депрессия	0,89±0,64	0,50±0,81	<0,05
10	Всего	9,26±3,58	5,69±4,28	<0,001

ентов, у которых суммарный балл по PANSS снизился не менее чем на 20%) составило 71,4%.

Следует отметить, что существенная положительная динамика отмечалась практически по всем пунктам шкалы PANSS (табл. 1). Соответственно, значимые различия ($p < 0,001$) регистрировались и при оценке показателей PANSS с использованием 5-факторной модели шизофрении [8]: анергия (сумма пп. 8, 9, 10, 11, 21, 30), параноидное поведение (сумма пп. 1, 3, 5, 6, 14, 26), возбуждение (сумма пп. 4, 7, 22, 28), депрессия (сумма пп. 15, 16, 17, 18, 20), дезорганизация мышления (сумма пп. 2, 12, 19, 24, 25, 29). По шкале депрессии Калгари также были выявлены статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем как в отношении суммарной оценки, так и практически по всем отдельным пунктам шкалы (табл. 2).

Таким образом, очевиден равномерный характер влияния рисполикса на различные компоненты сложных синдромальных образований, его сбалансированное действие, что особенно важно при про-

ведении терапии во внебольничных условиях, вне отрыва пациента от привычной социальной среды и необходимости функционирования в ней, хотя и на сниженном уровне.

Динамика показателей социального функционирования и качества жизни больных в процессе их терапии рисполиком представлена на рис. 2 и 3. За время лечения статистически значимо улучшилась физическая работоспособность больных (1,91 и 1,27 баллов соответственно; $p < 0,05$), их интеллектуальная продуктивность (1,74 и 1,13 баллов; $p < 0,05$); уровень контактов изменился на уровне тенденции (1,50 и 1,15 баллов; $p = 0,08$). Существенно улучшилось качество жизни пациентов: уменьшилось число больных, неудовлетворенных своим психическим состоянием (77,8% и 38,5%; $p < 0,001$) и жизнью в целом (63,0% и 42,3%; $p < 0,05$).

Лечение, как правило, хорошо переносилось: число больных, у которых выявлялись экстрапирамидные расстройства к концу курса по сравнению началом терапии, снизилось с 39,3% до 28,6%; во

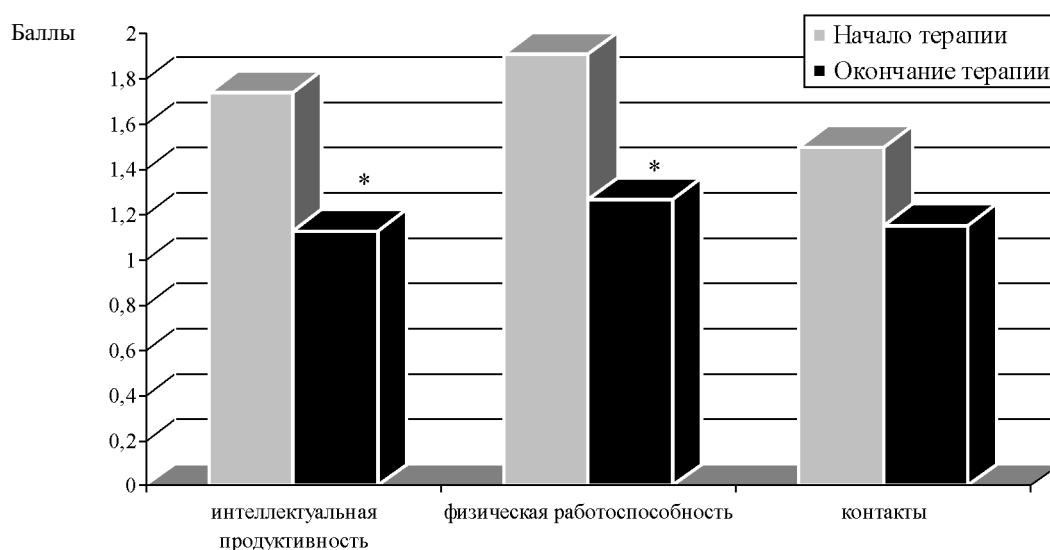


Рис. 2. Редукция нарушения социального функционирования больных в процессе терапии рисполиком

Примечания: * – $p < 0,05$.

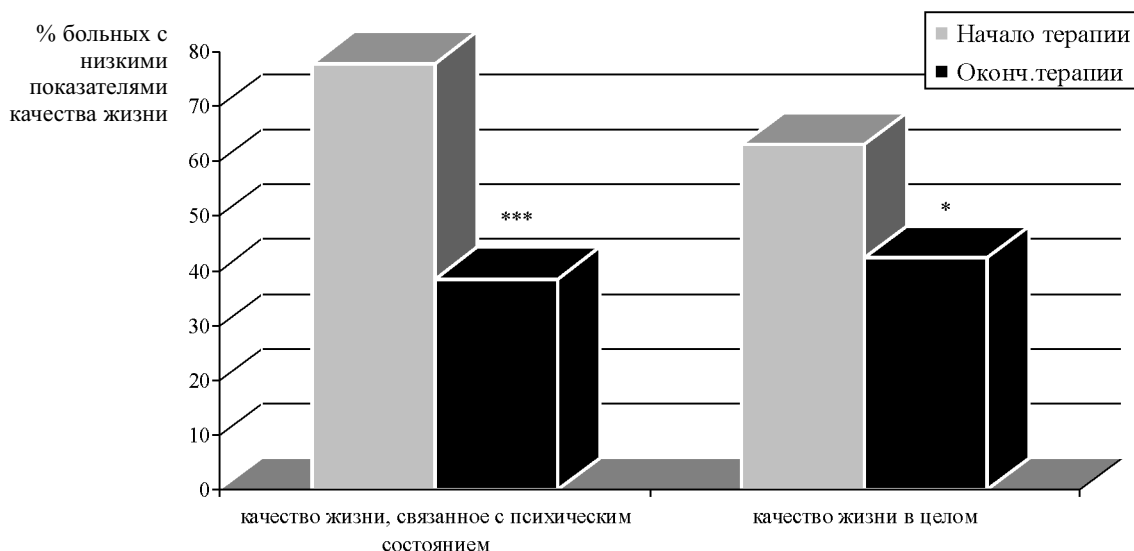


Рис. 3. Уменьшение количества больных с низкими показателями качества жизни
Примечания: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

всех случаях экстрапирамидная симптоматика носила невыраженный характер. Интервал QTc за время лечения практически не изменился, составляя $407,1 \pm 25,1$ мс и $409,0 \pm 25,7$ мс соответственно, ни в одном случае не достигая уровня, потребовавшего отмены препарата. Средний вес пациентов при поступлении – $68,7 \pm 13,7$ кг, при выписке – $71,4 \pm 13,2$ кг; прибавка в весе – $2,7 \pm 2,1$ кг. Вес на 7% и более увеличился у 4 больных (14,3%). Индекс массы тела при поступлении составлял $23,8 \pm 3,7$, при выписке – $24,3 \pm 3,9$, соответствуя нормальным значениям. Средние показатели уровня глюкозы практически не изменились: $5,1 \pm 0,4$ ммоль/л и $5,2 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на эффективность rispoleпта у больных с впервые возникшими психотическими состояниями при его хорошей переносимости и невыраженности побочных эффектов

терапии. Полученные данные соответствуют представленным ранее в отношении rispoleпта [3]. Следует отметить на равномерность влияния препарата на различные компоненты сложных синдромальных образований, что благоприятно сказывалось на повседневном функционировании больных и потенциальных возможностях возвращения к работе и учебе при значительном улучшении самооценок. Эта особенность психотропной активности препарата (гармоничность его действия), проявляющаяся уже на начальных этапах лечения, представляется важной в свете его ресоциализирующего действия, что особенно существенно при все более отчетливо проявляющейся в настоящее время тенденции к сдвигу акцента оказания психиатрической помощи во внебольничные условия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 2. С. 35–40.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении): Методические рекомендации. М., 2003. 23 с.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Длительное применение rispoleпта у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 4. С. 25–41.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. (ред.). Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М., 2010. 544 с.
5. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 167 с.
6. Кирьянова Е.М. Больные шизофренией с неустойчивой трудовой адаптацией: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 214 с.
7. Морозова М.А., Жаркова Н.Б., Бениашвили А.Г. Опыт применения атипичного нейролептика – оланзапина в остром периоде шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. 2000. Т. 100. С. 37–43.
8. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и соавт. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т. 13, № 3. С. 45–52.
9. Шмуклер А.Б. Социальное функционирование и качество жизни психически больных: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 423 с.
10. Delay J., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. Paris, 1961.
11. Haan L. de, Weisfelt M., Dingemans M. et al. Psychometric properties of the Subjective Well-being under Neuroleptics Scale and Subjective Deficit Syndrome Scale // Psychopharmacology. 2002. Vol. 162, N 1. P. 24–28.
12. Karow A., Naber D. Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment // Psychopharmacology. 2002. Vol. 162, N 1. P. 3–10.
13. Keefe R.S., Goldberg T.E., Harvey P.D. et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery // Schizophrenia Research. 2004. Vol. 68. P. 283–297.
14. Keefe R.S., Young C.A., Rock S.L. et al. One year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia // Schizophrenia Research. 2006. Vol. 81. P. 1–15.
15. Keefe R.S., Sweeney J.A., Gu H. et al. A comparison of the effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in first-episode psychosis. A randomized, double-blind clinical trial // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164. P. 1061–1071.

16. Keshavan M.S., Schooler N.R. First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization // *Schizophr. Bull.* 1992. Vol. 18. P. 491.
17. Malla A.K., Norman R.M.G., Manshanda R. et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment // *Psychiatric Services*. 2002. Vol. 53, N 4. P. 458–463.
18. Malla A.K., Norman R.M., Takhar J. et al. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2004. Vol. 192, N 7. P. 455–463.
19. McEvoy J.P., Scheffler P.L., Frances A. (Eds.). Treatment of schizophrenia. The Expert Consensus Guide Series // *J. Clin. Psychiatr.* Vol. 60, Suppl. 11. 80 p.
20. McGlashan T.H. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research // *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 172, Suppl. 33. P. 3–6.
21. McGorry P.D. The recognition and optimal management of early psychosis: an evidence-based reform // *World Psychiatry*. 2002. Vol. 1, N 2. P. 76–83.
22. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 921–928.
23. McGorry P.D., Killackey E., Yung A.R. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future direction // *World Psychiatry*. 2008. Vol. 7, N 3. P. 148–150.
24. McGorry P., Edwards J., Mihalopoulos C. et al. The early psychosis prevention and intervention centre (EPPIC): an evolving system of early detection and optimal management // *Sch. Bull.* 1996. Vol. 22, N 2. P. 304–326.
25. Naber D., Moritz S., Lambert M. et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 50, N 1–2. P. 79–88.
26. Putten T. van. The many faces of akathisia // *Compr. Psychiatr.* 1975. Vol. 16, N 1. P. 43–47.
27. Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Klosterkötter J. Early detection of psychosis – establishing a service for persons at risk // *Eur. Psychiatry*. 2009. Vol. 24. P. 1–10.
28. Taylor D., Drummond S., Pendlebury J. Olanzapine in practice // *Psychiatr. Bull.* 1998. Vol. 22. P. 552–554.
29. Tollefson G.D., Kuntz A.J. Review of recent clinical studies with olanzapine // *Br. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 174, Suppl. 37. P. 30–35.
30. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses // *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 172. P. 499–505.
31. Vergouwen A.C., Bakker A. Subjectief welbevinden bevordert theapietrouw bij schizofrenie // *Patient Care*. 2003. Vol. 2, N 4. P. 25–27.

РЕСОЦИАЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АНТИПСИХОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, А. С. Дороднова, И. И. Калашникова

Исследование осуществлялось в натуралистических условиях на базе клиники первого психотического эпизода (дневного стационара) Московского НИИ психиатрии. Количество обследованных больных составило 28 чел. (13 мужчин и 15 женщин; средний возраст – 27,7±8,4 лет). У 46,4% пациентов была диагностирована шизофрения; в 32,15% наблюдений – шизоаффективное расстройство; в 21,45% – шизотипическое расстройство. Осуществлялась клинико-психопатологическая оценка состояния больных, оценка по шкале PANSS, а также по шкале депрессии Калгари. Социальные показатели регистрировались с помощью «Опросника для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных». Средняя максимальная доза rispолюкса составляла 7,0±1,8 мг в сутки. Длительность лечения – 62,1±36,0 дней.

В целом, за период терапии отмечалась статистически значимая положительная динамика как в отношении суммарных показателей, так и показателей по всем трем субшкалам PANSS ($p < 0,001$). За время лечения статистически значимо улучшилась физическая работоспособность больных ($p < 0,05$), их интеллектуальная продуктивность ($p < 0,05$); уровень контактов изменился на уровне тенденции. Существенно улучшилось качество жизни пациентов ($p < 0,05$). Лечение, как правило, хорошо переносилось. Полученные данные указывают на эффективность rispолюкса у больных с впервые возникшими психотическими состояниями при невыраженности побочных эффектов и ресоциализирующем действии.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, ресоциализирующий эффект, rispолюкс.

RESOCIALIZATION EFFECT OF ANTIPSYCHOTICS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH FIRST PSYCHOTIC EPISODE

I. Ya. Gurovich, A. B. Shmukler, A. S. Dorodnova, I. I. Kalashnikova

This naturalistic study has been performed in the First Episode Clinic (day hospital) of the Moscow Research Institute of Psychiatry. 28 patients were examined (13 male and 18 female, average age 27.7±8.4 years); 46.4% of these cases have been diagnosed as schizophrenia, 32.15% as schizoaffective disorder and 21.45% as schizotypal disorder. Methods and instruments: clinical psychopathological evaluation, the PANSS and the Calgary Depression Scale. Social parameters have been registered with the help of the 'Questionnaire for Evaluation of Mental Patients' Social Functioning and their Quality of Life'. Daily maximum dose of Rispolux was 7.0±1.8 mg and duration of treatment was 62.1±36.0 days.

In the course of treatment significant positive changes are noticeable both in total scores and in all three PANSS subscales ($p < 0.001$). Statistically significant improvements are found in patients' physical activities ($p < 0.05$), intellectual functioning ($p < 0.05$), and there is a tendency to positive changes in the social contacts. The quality of life has improved significantly ($p < 0.05$). Rispolux was good tolerated. The data indicate to effectiveness, low level of side-effects and resocialization effect of Rispolux in patients with first psychotic episodes.

Key words: first psychotic episode, resocialization effect, Rispolux.

Гурович Исаак Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России, тел.: + 7 (495) 963-76-48; e-mail: isaac.gurovich@gmail.com

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России, тел.: + 7 (499) 162-10-03; e-mail: ashmukler@yandex.ru

Дороднова Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, зав. отделением первого психотического эпизода ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России, тел. +7 (495) 964-30-87.

Калашникова Ирина Ивановна – на момент проведения исследования – врач отделения первого психотического эпизода ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ПРИНИМАЕМОГО ОДИН РАЗ В ДЕНЬ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ: ДАННЫЕ ПУЛА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ, ДВОЙНЫХ-СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ¹

Д. Мюлиен, К. Хьюзар, М. Брехер

Швеция, США

Только 50% больных шизофренией соблюдают предписанный режим лечения, что может приводить к повторным обострениям, госпитализациям и суицидальным попыткам [3, 17, 21, 32]. На приверженность лечению влияет ряд факторов, к которым относятся недостаточная критичность пациентов, непонимание преимуществ терапии, опыт побочных эффектов, а также сложная схема приема препаратов, включая необходимость их приема несколько раз в день [11, 22, 25].

Кветиапин – атипичный антипсихотик, показавший свою эффективность в отношении широкого круга нарушений, выявляемых у больных шизофренией, в том числе позитивной и негативной симптоматики, когнитивных и аффективных расстройств [2, 4, 9, 10, 24, 27–31]. Также был установлен хороший профиль безопасности и переносимости препарата [2, 6]: так, выраженность экстрапирамидных расстройств при применении кветиапина во всех разрешенных дозах не отличалась от плацебо, так же как и уровень пролактина [2]. Среди побочных эффектов при непродолжительном назначении кветиапина наиболее часто встречалась сонливость, которая обычно уменьшалась с течением времени [2]. При длительном лечении чаще наблюдалась прибавка в весе [5].

Кветиапин немедленного высвобождения требует двух-трехкратного приема в день, а рекомендуе-

мая терапевтическая доза препарата достигается в течение 5 и более дней. Необходимость сохранения клинических преимуществ кветиапина в сочетании с желанием улучшить соблюдение предписанного режима терапии путем упрощения схемы приема препарата способствовали разработке кветиапина фумарата длительного высвобождения, принимаемого один раз в день при возможности достижения терапевтической дозы на второй день лечения. К февралю 2008 г. препарат был зарегистрирован в 17 странах (в России зарегистрирован под торговым названием «Сероквель Пролонг»).

В трех мультицентровых, рандомизированных, двойных-слепых клинических исследованиях кветиапин длительного высвобождения, назначаемый 1 раз в день, сопоставлялся с плацебо; активным контролем являлся кветиапин немедленного высвобождения. Было показано, что Сероквель Пролонг в дозах 400, 600 и 800 мг в день, достигаемых на вторые сутки терапии, эффективен для лечения обострения шизофрении, в том числе в отношении госпитализированных больных [14, 19]. Кроме того, препарат при длительном применении позволял значительно снизить риск повторных обострений [23]. Эффективность сохранялась без ухудшения переносимости в случаях, когда Сероквель Пролонг назначался после лечения кветиапином немедленного высвобождения или другим антипсихотиком [12, 20].

Учитывая тот факт, что дизайн трех упомянутых исследований не имел существенных различий, данные, полученные в ходе их проведения, были суммированы, что позволило осуществить более полную оценку профиля безопасности и переносимости нового препарата у больных с острой шизофренией.

¹ Расширенный реферат статьи Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25. P. 103–115.

Материалы и методы

Исследования длительностью 6 недель проводились в Восточной Европе, Азии, Индии, Южной Африке (39 центров), США (2 исследования – 85 центров) и Канаде (4 центра). Включались пациенты в возрасте 18–65 лет с обострением шизофрении (кататоническая, дезорганизованная, параноидная или недифференцированная) по DSM-IV. Лечение проводилось как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Тяжесть расстройств по PANSS [16] должна была составлять не менее 70 баллов в двух исследованиях, и 60 баллов – в одном, а также >4 по одному из следующих пунктов: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение или подозрительность/идеи преследования; по шкале общего клинического впечатления тяжесть (CGI-S) – не менее 4 (умеренно или тяжело болен); наличие ухудшения в течение последних трех недель.

К критериям исключения относились: отсутствие диагноза шизофрении, злоупотребление психоактивными веществами и болезни зависимости, госпитализация по поводу текущего обострения шизофрении более чем за месяц до начала исследования, какие-либо клинически значимые соматические состояния (тяжелое поражение почек, печени, коронарных артерий), неадекватный ответ на предшествующую терапию двумя или более антипсихотиками. В двух исследованиях исключались больные с нестабильным или нелеченым сахарным диабетом, в одном – персистирующая тахикардия.

В двух исследованиях Сероквель Пролонг назначался в дозах 400 мг, 600 мг (доза достигалась на второй день лечения) или 800 мг в день на третьи сутки терапии (кветиапин немедленного высвобождения – 400 мг на 5 день или 800 мг на 7 день). В одном исследовании доза кветиапина длительного высвобождения составляла 300 мг (назначалась сразу же в первый день), 600 мг (на 5 день) или 800 мг (8 день); кветиапин немедленного высвобождения – 300 мг или 600 мг на 4 и 6 день соответственно. Во всех случаях кветиапин немедленного высвобождения распределялся на 2 приема.

Предшествующая антипсихотическая терапия, в том числе нормотимики, гипнотики, антидепрессанты, анксиолитики отменялись за 48 часов до рандомизации. Пациенты исключались из исследования, если им была сделана инъекция депонированной формы антипсихотика менее чем за 1 временной интервал его действия до назначения исследуемого препарата. Для лечения агитации в первые 6 дней исследования допускалось назначение лоразепама (до 6 мг в день) или оксазепам (до 60 мг в день). Применение флуоксетина было запрещено за 14 дней перед рандомизацией. Антихолинергические препараты назначались только для лечения экстрапирамидных расстройств (ЭПР).

Переносимость лечения оценивалась на каждом визите. Специальное внимание уделялось опреде-

лению выраженности сонливости, ЭПР, тахикардии, постуральной гипотензии и удлинения интервала QT. Лабораторные показатели (биохимия крови, гематология, анализ мочи) определялись в начале исследования и при его завершении.

Результаты

Всего было рандомизировано 1685 пациентов: Сероквель Пролонг получал 951 больной (91 чел. – 300 мг; 227 чел. – 400 мг; 310 чел. – 600 мг; 323 чел. – 800 мг), кветиапин немедленного высвобождения – 414 чел. (90 чел. – 300 мг, 123 чел. – 400 мг; 86 чел. – 600 мг; 115 чел. – 800 мг), плацебо – 319 чел., один пациент не принимал никаких исследуемых продуктов. Демографические и клинические характеристики в каждой из лечебных групп были сходными за исключением расы и веса. Исходный уровень тяжести расстройств по PANSS был несколько ниже в группе больных, получающих кветиапин немедленного высвобождения в дозе 300 мг или 600 мг, что отражает некоторые отличия в критериях включения в одно из исследований.

Средняя длительность (медиана) приема препаратов составляла 30,6 дней для плацебо, 31,8 дней для кветиапина длительного высвобождения и 29,4 дня для кветиапина немедленного высвобождения. Соблюдение предписанного режима приема препаратов было сходным (90,4%–96,7% больных аккуратно выполняли назначения).

Переносимость лечения. Общее количество побочных эффектов было близким у больных, получающих Сероквель Пролонг – 69,5% и кветиапин немедленного высвобождения (72,5%), превышая уровень плацебо (61,4%); соответственно 43,3%, 45,9% и 30,7% случаев побочных эффектов исследователи расценили как связанные с приемом препарата. Большинство побочных эффектов было легкой или умеренной тяжести вне зависимости от дозы кветиапина; привело к преждевременному выбыванию из исследования – 6,4%–7,5% из них. Число тяжелых нежелательных явлений было близким во всех трех сравниваемых группах (3,9%–4,4%).

У больных, получающих Сероквель Пролонг, чаще всего встречались следующие побочные эффекты: седация (12,7%), сухость во рту (12,1%), сонливость (12,1%), что соответствовало частоте их встречаемости у кветиапина немедленного высвобождения (15,7%, 9,2% и 13,3% соответственно). Частота возникновения связанных с сомнолентностью побочных эффектов (собственно сонливость, седация, вялость, «леность»), составляла в группе кветиапина длительного высвобождения 22,5%–28,6%; в группе кветиапина немедленного высвобождения – 8,1%–43,0% и в группе плацебо – 10,3%, однако в большинстве случаев она была легкой или умеренной выраженности (100% для плацебо и >96% для обеих форм кветиапина). Время возникновения сонливости (медиана) – 4 дня в слу-

чаях назначения плацебо, 3 дня – для кветиапина длительного высвобождения и 2 дня для кветиапина немедленного высвобождения. Ее средняя длительность составляла $9,8 \pm 11,6$ дня, $18,1 \pm 15,1$ дня и $17,2 \pm 15,6$ дня соответственно.

Тахикардия наблюдалась у 2,9% больных, получавших Сероквель Пролонг, по сравнению с 6,5% для кветиапина немедленного высвобождения и 1,3% для плацебо. Медиана ее возникновения – 4,5; 5,0 и 11,5 дней соответственно. Синкопальные состояния возникали крайне редко: 1 случай (после 28 дней лечения) у пациента, принимавшего плацебо; 3 случая на кветиапине длительного высвобождения (доза 600 мг – на 2 и 13 день; доза 800 мг – на 7 день) и еще один случай на кветиапине немедленного высвобождения (800 мг – на 5 день).

Постуральная гипотензия наблюдалась у 8,5% больных из группы кветиапина длительного высвобождения, 10,1% – кветиапина немедленного высвобождения и 5,6% – плацебо. Медиана возникновения – 2, 5 и 2 дня соответственно.

Ни одного побочного эффекта, связанного с удлинением интервала QT, выявлено не было. Частота возникновения $QTc \geq 450$ мс составляла 0,8% для плацебо и 0,6% для обеих форм кветиапина (у больных этих групп к концу исследования также было выявлено небольшое дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений).

У одного пациента, получавшего кветиапин длительного высвобождения в дозе 800 мг, отмечалась нейтропения.

Частота возникновения экстрапирамидной симптоматики составляла 7,5% у больных, принимавших Сероквель Пролонг, 7,7% – кветиапин немедленного высвобождения и 4,7% – плацебо. За исключением одного, все случаи данных побочных эффектов были легкой или умеренной тяжести при отсутствии заметной связи с дозой препарата. Акатизия выявлялась в 1,8% случаев для кветиапина длительного высвобождения, что практически не отличалось от плацебо (1,3%). Для кветиапина немедленного высвобождения она встречалась несколько чаще, оставаясь, тем не менее, на достаточно низком уровне – 2,4% (3,3%, 1,6%, 4,7% и 0,9% для доз 300 мг, 400 мг, 600 мг и 800 мг соответственно). Между лечебными группами не было различий в динамике общей оценки по шкале Simpson-Angus (SAS) и рейтинговой шкале акатизии Barnes (BARS). Доля больных, получавших антихолинергические препараты, составляла 4,3% для кветиапина длительного высвобождения, 4,8% для кветиапина немедленного высвобождения и 6,3% для плацебо. Использование корректоров не зависело от дозы препарата и снижалось в течение исследования.

Исходный уровень пролактина был близким во всех трех группах. Количество побочных эффектов, потенциально связанных с повышением пролактина, у больных, получавших кветиапин, было невелико и сопоставимо с плацебо. Отмечено два слу-

чая эректильной дисфункции и один случай задержки эякуляции на кветиапине длительного высвобождения, один случай снижения либидо на кветиапине немедленного высвобождения и по одному случаю сексуальной дисфункции на кветиапине немедленного высвобождения и плацебо.

Не выявлено выраженных различий в уровне глюкозы плазмы и HbA_{1c} при небольшом увеличении показателей в группах кветиапина по сравнению с плацебо. У больных, получавших различные формы кветиапина, результаты были близкими без дозозависимых закономерностей. Клинически значимое увеличение глюкозы плазмы ($>6,99$ ммоль/л) наблюдалось у 8,7% пациентов на кветиапине длительного высвобождения по сравнению с 6,7% на кветиапине немедленного высвобождения.

Прибавка в весе более 7% отмечалась у 13,7% больных, получавших Сероквель Пролонг, 19,5% – на кветиапине немедленного высвобождения и 6,7% – на плацебо.

У больных из групп кветиапина не было выявлено клинически значимых изменений уровня холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Число пациентов с клинически значимым увеличением триглицеридов ($\geq 2,26$ ммоль/л) составляло 17,6% для кветиапина длительного высвобождения и 15,6% для кветиапина немедленного высвобождения.

В целом, Сероквель Пролонг хорошо переносился. Относительное количество случаев побочных эффектов в течение первой недели лечения составляло 43,0%, что практически полностью совпадает с результатами у больных, получавших кветиапин немедленного высвобождения – 42,0% (на плацебо – 31,9%). Досрочное прекращение участия в исследовании из-за побочных эффектов в течение 1 недели наблюдалось у 10 (1,5%), 2 (0,8%) и 2 (0,9%) больных соответственно. Причины отказа от продолжения терапии вследствие побочных эффектов в этот период зеркально отражали причины прекращения лечения из-за нежелательных явлений на всем протяжении исследования: сонливость (1,3%–9,0%), седация (3,4%–9,2%), сухость во рту (0,9%–6,8%), головокружение (2,6%–5,9%), головная боль (2,5%–6,4%), бессонница (2,8%–7,2%). Каких-либо специальных побочных эффектов у кветиапина длительного высвобождения не было, так же как не отмечалось их зависимости от дозы препарата. В течение первой недели было зарегистрировано 2 синкопальных состояния и 5 случаев тахикардии. Постуральная гипотензия наблюдалась в сходном числе случаев во всех трех исследуемых группах (5,3%–7,8%).

Обсуждение

Кветиапин длительного высвобождения (Сероквель Пролонг) является новым эффективным препаратом для лечения шизофрении, принимаемым 1 раз в день в интервале доз 400–800 мг в день. Препарат обычно хорошо переносится, а частота встре-

чаемости и профиль его побочных эффектов эквивалентен кветиапину немедленного высвобождения, принимаемому дважды в день, не обнаруживая дозозависимого эффекта.

Большинство побочных эффектов при приеме кветиапина длительного высвобождения легкой/умеренной тяжести. Чаще всего наблюдаются сонливость/седация, сухость во рту, головокружение, головная боль, бессонница и ортостатическая гипотензия. Сонливость (как и при применении кветиапина немедленного высвобождения) обычно умеренно выражена и преходяща, наблюдаясь на ранних стадиях лечения [13].

Частота встречаемости и выраженность экстрапирамидных расстройств невелика для обоих препаратов, хотя и выше, чем при применении плацебо. Число случаев акатизии было сопоставимо с плацебо. С течением времени среднее значение данного показателя по шкалам уменьшалось; при этом у большинства больных в период исследования отмечалось либо улучшение, либо отсутствие изменений.

Изменение витальных показателей не достигало клинически значимого уровня. У пациентов, получавших Сероквел Пролонг, наблюдалось некоторое увеличение частоты пульса по сравнению с больными, принимавшими плацебо. В большинстве случаев наблюдавшиеся отклонения не сопровождались головокружением, ортостатической гипотензией и тахикардией. В целом, изменение витальных показателей было сходным для кветиапина длительного высвобождения и кветиапина немедленного высвобождения. Тахикардия, ортос-

татическая гипотензия, синкопальные состояния отмечались в небольшом числе случаев и встречались с одинаковой частотой у больных всех исследуемых групп. Быстрое наращивание дозы в течение первой недели терапии кветиапином длительного высвобождения не приводило к учащению этих побочных эффектов.

Увеличение веса у больных обеих групп кветиапина было сходным, но выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Лабораторные исследования не выявили у больных увеличения холестерина плазмы, липопротеидов высокой и низкой плотности. Глюкоза и триглицериды были несколько повышены в группе кветиапина длительного высвобождения по сравнению с плацебо, но ниже по сравнению с показателями у пациентов, принимавших кветиапин немедленного высвобождения.

В целом, клинически эффективные дозы кветиапина длительного высвобождения являются хорошо переносимыми, без ухудшения этих показателей для высоких доз (600 мг и 800 мг) по сравнению с низкими (400 мг в день). Быстрое наращивание дозы не приводит к увеличению и появлению новых побочных эффектов. Представленные результаты соответствуют данным, полученным в других исследованиях [12, 20].

Данные о переносимости препарата Сероквел Пролонг при более простом режиме приема предрасполагают к большей приверженности лечению больных при их переводе на данный препарат с кветиапина немедленного высвобождения, что может способствовать профилактике повторных психотических приступов [7, 8, 11, 15, 18, 26].

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV. 1996.
2. Arvanitis L.A., Miller B.G. The Seroquel Trial 13 study group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo // *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol. 42. P. 233–246.
3. Ascher-Svanum H., Faries D.E., Zhu B. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 453–460.
4. Borison R.L., Arvanitis L.A., Miller B.G. The US Seroquel Study Group. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 16. P. 158–169.
5. Brecher M., Leong R., Stening G., Osterling-Koskinen L., Jones A.M. Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 597–603.
6. Cheer S.M., Wagstaff A.J. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18. P. 173–199.
7. Citrome L., Volavka J. The promise of atypical antipsychotics: fewer side effects mean enhanced compliance and improved functioning // *Postgrad. Med.* 2004. Vol. 116. P. 49–63.
8. Csernansky J.G., Schuchart E.K. Relapse and rehospitalization rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics // *CNS Drugs*. 2002. Vol. 16. P. 473–484.
9. De Nayer A., Windhager E., Irmansyah et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2003. Vol. 7. P. 59–66.
10. Emsley R., Oosthuizen P. The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2003. Vol. 26. P. 141–163.
11. Fleischhacker W.W., Oehl M.A., Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 16, Suppl. 64. P. 10–13.
12. Ganesan S., Agambaram V., Randeree F. et al. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia // *Curr. Med. Res.* 2007. Vol. 23. P. 1–12.
13. Goldstein J., Paulsson B., Sweitzer D., Zhong K. A review of the evidence for somnolence with quetiapine treatment. Poster NR 259 presented at the 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta, GA, USA, 21–26 May, 2005.
14. Kahn R.S., Schulz S.C., Palazov V.D. et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 832–842.
15. Kane J.M. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 34–41.
16. 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.
17. Keith S.J., Kane J.M. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 1308–1315.
18. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67, Suppl. 5. P. 3–8.
19. Lindenmayer J.P., Brown D., Liu S. et al. The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Psychopharmacol. Bull.* 2008. Vol. 41. P. 11–35.
20. Moller H., Johnson S., Mateva T. et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23. P. 95–105.

21. Montross L.P., Zisook S., Kasckow J. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 17. P. 173–182.
22. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 487–497.
23. Peuskens J., Trivedi J.K., Malyarov S. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients // *Psychiatry*. 2007. Vol. 4. P. 34–50.
24. Purdon S.E., Malla A., Labelle A., Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol // *J. Psychiatr. Neurosci.* 2001. Vol. 26. P. 137–149.
25. Rettenbacher M.A., Hofer A., Eder U. et al. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1211–1218.
26. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999. Vol. 56. P. 241–247.
27. Sajatovic M., Mullen J.A., Sweitzer D.E. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 1156–1163.
28. Sax K.W., Strakowski S.M. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 1998. Vol. 33. P. 151–155.
29. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997. Vol. 54. P. 549–557.
30. Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 53. P. 239–248.
31. Velligan D.I., Prihoda T.J., Sui D. et al. The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 524–531.
32. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A., Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* 2004. Vol. 55. P. 886–891.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ПРИНИМАЕМОГО ОДИН РАЗ В ДЕНЬ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ: ДАННЫЕ ПУЛА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ, ДВОЙНЫХ-СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Д. Мюлиен, К. Хьюзар, М. Брехер

Введение. Фумарат кветиапина длительного высвобождения (кветиапин XR) является новой формой, которая применяется 1 раз в день и режим титрации которой проще по сравнению с кветиапином немедленного высвобождения, что может потенциально улучшить приверженность пациентов к назначенному лечению.

Методы. Переносимость кветиапина XR изучалась на основе анализа пула данных трех двойных-слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований III фазы с активным контролем в виде кветиапина немедленного высвобождения.

Результаты. Число побочных эффектов было сходным для кветиапина XR (69,5%) и кветиапина немедленного высвобождения (72,5%). Большинство побочных эффектов было легкой или умеренной выраженности и соответствовали наблюдавшимся при назначе-

нии кветиапина немедленного высвобождения. Быстрая титрация дозы кветиапина XR не способствовала возникновению новых побочных эффектов и так же хорошо переносилась, как и кветиапин немедленного высвобождения.

Выводы. Результаты анализа пула показали, что кветиапин XR, назначаемый 1 раз в день, так же хорошо переносится, как и кветиапин немедленного высвобождения, назначаемый 2 раза в день. Эти данные, вкуче с простой титрацией кветиапина XR, что позволяет достичь терапевтически эффективной дозы препарата на второй день применения, потенциально могут улучшить приверженность к лечению пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: кветиапин фумарат длительного высвобождения, шизофрения, переносимость, анализ пула, психоз.

SAFETY AND TOLERABILITY OF ONCE-DAILY EXTENDED RELEASE QUETIAPINE FUMARATE IN ACUTE SCHIZOPHRENIA: POOLED DATA FROM RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDIES

D. Meulien, K. Huizar, M. Brecher

Introduction. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) is a new formulation that allows once-daily dosing and a titration regimen that is simpler than that of immediate release quetiapine (quetiapine IR) and may potentially increase patients' adherence to their prescribed medication.

Methods. The tolerability of quetiapine XR was examined in an analysis of pooled data from three Phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised studies with quetiapine IR as a reference treatment.

Results. The overall incidence of adverse events (AEs) was similar for quetiapine XR (69.5%) and quetiapine IR (72.5%). Most AEs were mild to moderate in severity and in line with those observed with queti-

apine IR. The more rapid dose titration of quetiapine XR did not produce any new safety concerns and was as well tolerated as the regimen for quetiapine IR.

Conclusions. The results of this pooled analysis show that quetiapine XR administered once daily is generally as well tolerated as quetiapine IR given twice daily. These data, together with the simpler dose-titration of quetiapine XR that allowed therapeutically effective doses to be reached by Day 2, suggest that this formulation potentially may improve adherence in patients with schizophrenia.

Key words: extended release quetiapine fumarate, schizophrenia, tolerability, pooled analysis, psychosis.

Все авторы – сотрудники фармацевтической компании АстраЗенека; e-mail: karin.huizar@astrazenca.com

УДК 616.895.8–07(048.8)

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О РАЗВИТИИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ¹

Х. Е. Хальшоф Пол, Р. С. Канн

*Институт нейронаук им. Рудольфа Магнуса, отдел психиатрии
Центрального медицинского университета, Утрехт, Нидерланды*

Как указывают авторы статьи, в настоящее время ведутся активные поиски биологических маркеров шизофрении. Многочисленные методы прижизненной нейровизуализации позволяют продвинуться вперед к разгадке тайны этого заболевания. Тот факт, что мозг больных шизофренией теряет порядка 3% своей массы в течение жизни (2% – за счет серого вещества, 1% – за счет белого, что сопровождается расширением его полостей [64]), можно считать установленным, однако, когда именно наступают эти изменения и какова их динамика с течением шизофренического процесса, пока четко не определено. Иными словами, если это и есть физическое выражение шизофренического процесса, то не известно, что его запускает, и как он развивается.

Если предположить, что это происходит в раннем детстве [42] или сразу после рождения, тогда трудно будет объяснить тот факт, что средний размер черепа больных шизофренией не отличается от среднего размера черепа здорового человека [22, 55]. Поскольку череп растет под влиянием роста мозговой ткани и достигает размера взрослого примерно к 6 годам [15], следовательно, о значительных потерях мозговой ткани можно говорить после этого возраста, иначе, размер черепа больного шизофренией был бы меньше, чем в среднем в популяции [15]. Однако это не исключает более тонких изменений в цитоархитектонике коры, на уровне синапсов или нарушение миелинизации.

Указывается, что манифестация психоза, зачастую, наступает в подростково-юношеском возрасте, поэтому авторы высказывают предположение, что явное уменьшение объема мозговой ткани и

расширение желудочков приходится именно на этот период, и, не исключено, что оно имеет место и до первого психотического эпизода [4, 34]. Вероятнее всего, процесс набирает «критическую массу» именно в позднем пубертате, поскольку здоровому мозгу также свойственны подобные изменения, которые достигают своего пика к 15–16 годам, только протекают они гораздо менее интенсивно. Как выявляется в сравнительных МРТ-исследованиях больных с первым эпизодом и пациентов на отдаленных этапах болезни [38], процесс регресса мозговой ткани далеко не ограничивается первым эпизодом заболевания, а продолжается вплоть до его хронической стадии. Таким образом, можно говорить о едином непрерывном патофизиологическом процессе, обнаружение причин которого и раскроет тайну шизофрении.

Методы

Авторы настоящей публикации попытались систематизировать и обобщить накопленный опыт исследований по данной проблеме. Использовались статьи, найденные в медицинском ресурсе PubMed по ключевым словам: «шизофрения», «МРТ», «КТ», «лонгитудинальный», «прогрессивный». Специальный интерес представляли работы, где проводилось минимум два МРТ/КТ-исследования в течение жизни пациента, первое – во время первого эпизода заболевания (при этом длительность заболевания должна была превышать 2 года), второе – в среднем, спустя 10 лет, то есть в хронической стадии. Обязательным критерием включения в анализ было наличие в исследовании группы сравнения. Таким образом, из многотысячного списка работ ресурса PubMed в полной мере удовлетворяло запросу авторов всего лишь 11, поскольку большинство исследователей сконцентрировались на исследовании первого эпизода болезни, а истинно лонгитудинальных исследований было крайне мало.

¹ Расширенный реферат статьи, опубликованной в Schizophrenia Bulletin. 2008. Vol. 34, N 2. P. 354–366. doi: 10.1093/schbul/sbm168 Advance Access publication on February 17, 2008, подготовлен А.В.Цыбенко.

Из этих 11 исследований была выделена следующая информация: число пациентов, соотношение мужчины/женщины, сопоставимость контрольной группы; возраст первого нейровизуализационного исследования в каждой группе, интервал между исследованиями (в годах), длительность заболевания (средняя или период в годах); лечение в течение референтного периода; примененные методики визуализации мозга (МРТ, КТ, их разрешающая возможность, некоторые другие технические характеристики); зоны мозга, которые были изучены, степень изменения объема мозговой ткани, цереброспинальной жидкости, желудочков мозга; процент изменений у больных шизофренией и у здоровых испытуемых. Кроме вышеперечисленных параметров принималась во внимание информация о связи прогрессирования мозговых изменений с исходом заболевания, тяжестью симптомов, когнитивным функционированием, реакцией на терапию.

Таким образом, был проведен анализ более 300 больных в сопоставлении с контрольной группой, численность которой была порядка 260 человек. Среднее число пациентов составило 28 (10–96 чел.), группы сравнения – 24 (5–113 чел.), средний возраст испытуемых составил 30 лет на момент первого МРТ/КТ-исследования, длительность заболевания на момент проведения первого сканирования варьировала от 5 лет до 21 года, интервал между сканированиями – от 1 года до 5 лет в разных работах. 9 работ основывали свои исследования на анализе МРТ-данных, 2 – на КТ. Оценка изменений со стороны вещества мозга осуществлялась в 7 исследованиях, об изменениях со стороны желудочков мозга сообщалось в 8 работах, и, наконец, в 1 исследовании авторы учитывали изменения объема цереброспинальной жидкости.

Результаты и обсуждение

Существенная потеря мозговой ткани, исходя из объема целого мозга, у давно болеющих пациентов была отмечена в 2 работах [57, 62]. Наиболее выраженный дефицит серого вещества был найден в лобной и височной коре [40, 57, 58]. Также были найдены изменения в таламусе и хвостом ядра, причем обнаружено, что изначально объем таламуса больных был больше, чем у здоровых лиц [30, 58]. В 3 исследованиях не обнаружено значительных изменений объема целого мозга или целого полушария по отношению к контрольной группе [17, 61, 63]. В одном исследовании [58] измерялся объем серого вещества мозга и выявлено существенное его снижение у больных по сравнению с контролем, при этом было обнаружено пропорциональное ему увеличение белого вещества.

Потери мозговой ткани больных почти в 2 раза превышали потери, которые возникали при нормальном физиологическом старении и составили примерно 0,5% (у контрольной группы 0,2%) [12, 17, 58]. Это определялось на основе подсчета относительных изменений объема мозга в различных

исследованиях. Однако полученные данные являются усредненными, а результаты, приведенные в различных работах, варьируют, что связано, в значительной степени, с методологическими проблемами. Поэтому, чтобы корректно оценить эти параметры, авторы данного обзора опирались на результаты собственного исследования. Считая, что средний объем мозга молодого взрослого человека составляет приблизительно 1150 мл (исследовано 113 здоровых людей) [38], объем мозговой ткани спустя 20 лет болезни уменьшится на 69 мл, а у здоровых лиц за аналогичный период – только на 34,5 мл. Таким образом, за 20 лет болезни потеря пациентами мозговой ткани, которая происходит помимо нормального процесса старения, составляет 34,5 мл. Более того, эти вычисления не учитывают потери мозговой ткани, которые имели место до исследования, что приводит к возможной их недооценке. В итоге, общая утрата мозговой ткани спустя 20 лет заболевания составляет 3% [64]. Интересно, что полученные данные удивительно точно совпадают с результатами посмертных исследований: разница в массе мозга больных «функциональными психозами» и здоровыми составила в среднем 38 г [2, 3, 32, 35, 41, 51, 53, 60, 62].

Предположения о значительных потерях мозговой ткани при шизофрении основаны, возможно, на степени утраты ее в начальный период болезни. Об уменьшении мозга на 1,2% в год сообщали исследования больных с первым психотическим эпизодом [4]. Действительно, если экстраполировать эти данные на весь 20-летний период, то мозговые потери составят значительно больше, чем фактически найдено. Об особенностях динамики этого процесса можно судить по результатам исследований, основанных на трехкратном измерении [12, 48]. В обеих работах изменения объема мозга более выражены на раннем этапе заболевания (обнаруживалось на 4–5 году заболевания), а расширение желудочков, напротив, отчетливо выступает в отдаленном периоде (на 10 году заболевания).

В некоторых отделах мозга регресс мозговой ткани особенно интенсивен по сравнению с другими, где его скорость составляет лишь 0,9% в год у больных и только 0,3% – у здоровых [17, 40, 57]. Наиболее это очевидно в лобных и височных областях. Помимо этого заметное уменьшение нейрональной плотности было найдено в правом хвостом ядре и правом таламусе больных [58]. Что касается гиппокампа, то, как показано в двух исследованиях, ни плотность, ни объем его не менялись довольно продолжительное время [61, 63]. В ряде работ было обнаружено уменьшение белого вещества лобной доли и мозолистого тела, причем как у пациентов, так и у здоровых лиц [57, 58]. Авторы отмечают, что данная проблема требует дальнейшего изучения.

Расширение объема боковых желудочков (в среднем – на 20% [64, 22]) – наиболее частый признак, встречающийся при шизофрении. Эти изменения,

как полагают, отражают изменения окружающей мозговой ткани [21]. О расширении левого желудочка у больных шизофренией по сравнению с контролем сообщают в 7 из 8 исследований, в которых этот вопрос изучался [9, 12, 29, 40, 43, 48, 58]. О расширении третьего желудочка сообщалось в одном исследовании [58]. Степень расширения общего объема боковых желудочков у больных шизофренией варьировала от 1,5 до 4 раз по сравнению с контрольной группой. Работы, где сообщалось о четырехкратном увеличении желудочков, основывались на измерениях с 10-летним интервалом [48], то есть на отдаленном этапе заболевания и изучении пациентов с выраженными симптомами (так называемая Крепелиновская группа) [9]. Степень расширения третьего желудочка у больных почти в два раза превышала здоровый контроль, а объем цереброспинальной жидкости был меньше в 1,5 раза [58].

Морфологические изменения мозга и клиническая картина заболевания

Только в нескольких исследованиях рассматривалось соотношение клинической картины болезни и динамики объема и структуры мозга. Степень снижения объема лобной и теменной долей коррелировала с выраженностью симптомов, оцененных по шкалам SANS и SAPS [58]. Предиктором более глубокого эмоционального уплощения и абулии больных-хроников было прогрессирующее снижение объема височной доли. В другом исследовании показано, что наиболее выраженное снижение объема передневерхней части височной доли и расширение лобной борозды у больных после 4 лет болезни соответствовало более тяжелой клинической картине согласно Короткой психиатрической оценочной шкале (BPRS) [13]. Самый высокий показатель позитивных симптомов был связан с более выраженным расширением фронтальной борозды, а негативных, в свою очередь, с выраженной потерей серого вещества префронтальной и задневерхней височной долей вместе с расширением правой фронтальной борозды. Наконец, более высокий процент госпитализаций в промежутке между измерениями коррелировал с большими потерями серого вещества префронтальной коры и с выраженным прогрессирующим расширением лобной борозды [40]. В работе, где проводилось сканирование с интервалом в 10 лет [40], объем расширения боковых желудочков не имел четкой связи с количеством баллов, набранных по шкале BPRS, хотя наблюдалась незначительная корреляция с баллами BPRS по негативным симптомам. Нарастание негативной симптоматики по шкале было связано с более выраженным расширением желудочков спустя 10 лет заболевания [48]. Также незначительная связь с нарастанием баллов по шкалам BPRS, SAPS или SANS была обнаружена в другом исследовании, проведенном на больных со средней продолжительностью заболевания – 5 лет [12]. Еще

одно исследование [58] не выявило никаких существенных корреляций оценки по шкалам SAPS и SANS с прогрессивными изменениями объема мозга. В целом, авторы резюмируют, что у пациентов с худшим исходом отмечаются более яркие морфологические изменения мозга по сравнению с пациентами с относительно благоприятным течением. Наблюдалось только одно исключение, где динамика заболевания характеризовалась уменьшением выраженности симптоматики, и, вместе с тем, наблюдались довольно выраженные потери мозговой ткани.

В целом, результаты МРТ-исследований подтверждают связь между нарастанием дефекта и значительным уменьшением ткани мозга и расширением боковых желудочков, но эти результаты не являются окончательными. Парадоксальные находки, где прослеживалась связь между улучшением клиники и яркими мозговыми потерями нелегко списать на случайность. В частности, авторы указывают, что можно трактовать этот феномен как своего рода адаптацию, приводящую к облегчению симптомов.

Только в одном исследовании сопоставлялся когнитивный дефицит и нарастание мозговых изменений при шизофрении. Обнаружено, что явное когнитивное снижение связано с заметной потерей объема лобной и височной долей [17]. Стремительное уменьшение объема всего мозга и увеличение цереброспинальной жидкости были связаны с ухудшением нейропсихологического функционирования. Более отчетливая связь явного нейропсихологического снижения прослеживается с выраженным уменьшением объема лобной и теменной доли, у хронических больных уменьшение объема теменной доли было связано с ухудшением речевой функции [17].

Влияние психофармакотерапии на процесс изменения структуры мозга

В обзор были включены исследования, в которых изучалось влияние психофармакотерапии на динамику изменения структуры мозга. Но поскольку все пациенты, так или иначе, в какой-либо период получали антипсихотическую терапию, то довольно трудно оценить это влияние. В связи со сказанным была предпринята попытка проследить зависимость изучаемых показателей от дозы принимаемого препарата. В результате, данные получились довольно противоречивые: в одном исследовании при повышении суточной дозы атипичного антипсихотика было отмечено уменьшение нейрональной плотности в верхней части правой лобной доли [57] и, напротив, увеличение количества нейронов в хвостатом ядре. Два других исследования [17, 58] вовсе не обнаружили связи между увеличением дозы препарата и степенью снижения нейрональной плотности в различных участках мозга и расширением желудочков мозга. Существуют исследования, которые показывают даже обратную зависимость. В одном сравнительном

исследовании влияния типичных и атипичных нейролептиков на базальные ганглии (исследование не включено в обзор по причине отсутствия в нем группы сравнения) показано, что типичные антипсихотики увеличивают объем базальных ганглиев, а атипичные – уменьшают [63]. Таким образом, нет очевидных данных за то, что применение как типичных, так и атипичных нейролептиков может объяснить прогресс мозговых изменений. Однако стоит учитывать, что это заключение не основано на точно установленной связи дозы нейролептика с его нейропротекторными свойствами. На данном этапе вопрос влияния психофармакотерапии на процесс мозговых изменений нельзя считать до конца изученным, поскольку неизвестно насколько обратимы эти изменения, как они зависят от дозы, не установлена эквивалентность доз различных антипсихотиков.

Заключение

Авторы указывают, что признание того факта, что процесс изменения мозговой структуры протекает и в хронической стадии заболевания и далеко не ограничивается его первым эпизодом, позволяет говорить о наличии единого патофизиологического процесса, воздействуя на который можно остановить развитие заболевания, а возможно, даже, дать ему обратный ход. Но на данном этапе можно лишь размышлять о природе этого процесса. Многие исследования, основанные на посмертных материалах, рассматривают нарушение процесса миелинизации как одно из звеньев патофизиологической цепи. Не исключено, что на саму миелинизацию могут повлиять изменения свойств нейронных сетей, которые, в свою очередь, формируются за счет спонтанной активности и сенсорного опыта [28]. По данным электронно-микроскопических исследований мозга грызунов, переформирование этих связей наиболее выражено в юном и молодом возрасте, и эта «переделка» может повлечь за собой как изменение структуры синапсов, так и их уничтожение [7, 65]. Вероятно, потенциал действия таких измененных синапсов каким-то образом

влияет на процесс миелинизации [24]. Следовательно, прогрессирующие изменения объема мозга представляют собой нарушенную динамику функционирования сетей нейронов. Эти явления можно изучить, например, при помощи МРТ в состоянии покоя.

Предполагается наличие при шизофрении взаимосвязанных и взаимовлияющих структурных и функциональных отклонений в коре [10, 49]. Предположение об участии генетических и семейных факторов в этом процессе легло в основу исследования детской шизофрении и здоровых сиблингов. Уменьшение количества серого вещества в префронтальной и истончение височной коры были семейным маркером. Однако истощение коры у сиблингов прекращалось к 20 годам [16]. Располагая очевидными данными о влиянии генетических факторов на мозговую структуру при шизофрении [1, 47], дальнейшие исследования этой проблемы весьма перспективны.

Следует продолжать исследования потери мозговой ткани у здоровых лиц, поскольку это может помочь обнаружить нарушения этого процесса у больных шизофренией. МРТ с разрешением 3 и 7Т может существенно увеличить шансы распознать патогенез процесса, результатом которого являются найденные изменения структуры мозга. Томограф с разрешением в 7Т позволяет делать срезы шагом до 0,5 мм. Это может быть использовано в исследованиях отдельных областей мозга, и, меняя масштаб изображения, подробнее рассматривать зоны, где наблюдается явный дефицит ткани – лобные и теменные, а также волокна белого вещества, которые их соединяют. Новые возможности МРТ позволяют исследовать собственно процесс мозговых изменений, путем отображения нервных волокон в состоянии покоя и возбуждения (функциональная МРТ). Перспективны методы с высоким разрешением, дающие возможность изучать локальные нейронные сети в мозге. Учитывая открывающиеся технические возможности, авторы оценивают будущие исследования весьма оптимистично.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boos H.B., Aleman A., Cahn W. et al. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64. P. 297–304.
2. Broser. Hirngewicht und Hirnprozess bei Schizophrenie // Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1949. Vol. 182. P. 439–449.
3. Brown R., Colter N., Corsellis J.A. et al. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 1986. Vol. 43. P. 36–42.
4. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Lems E.B. et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study // Arch. Gen. Psychiatry. 2002. Vol. 59. P. 1002–1010.
5. Chakos M.H., Lieberman J.A., Alvir J. et al. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 456–457.
6. Chakos M.H., Lieberman J.A., Bilder R.M. et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 151. P. 1430–1436.
7. Chklovskii D.B., Mel B.W., Svoboda K. Cortical rewiring and information storage // Nature. 2004. Vol. 431. P. 782–788.
8. Corson P.W., Nopoulos P., Miller D.D. et al. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 1200–1204.
9. Davis K.L., Buchsbaum M.S., Shihabuddin L. et al. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 43. P. 783–793.
10. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization // Am. J. Psychiatry. 1991. Vol. 148. P. 1474–1486.
11. Davis K.L., Stewart D.G., Friedman J.I. et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 443–456.
12. DeLisi L.E., Sakuma M., Maurizio A.M. et al. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia // Psychiatry Res. 2004. Vol. 130. P. 57–70.
13. DeLisi L.E. Defining the course of brain structural change and plasticity in schizophrenia // Psychiatry Res. 1999. Vol. 92. P. 1–9.
14. Frazier J.A., Giedd J.N., Kaysen D. et al. Childhood-onset schizophrenia: brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment // Am. J. Psychiatry. 1996. Vol. 153. P. 564–566.

15. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. P. 861–863.
16. Gogtay N., Greenstein D., Lenane M. et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. Vol. 64. P. 772–780.
17. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I. et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. Vol. 55. P. 145–152.
18. Hoffman W.F., Ballard L., Turner E.H., Casey D.E. Three-year follow-up of older schizophrenics: extrapyramidal syndromes, psychiatric symptoms, and ventricular brain ratio // *Biol. Psychiatry.* 1991. Vol. 30. P. 913–926.
19. Honea R., Crow T.J., Passingham D., Mackay C.E. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 2233–2245.
20. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Bertens M.G. et al. Gray matter volume changes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 244–250.
21. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage.* 2004. Vol. 21. P. 27–35.
22. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C.W. et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 1118–1125.
23. Illowsky B.P., Juliano D.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988. Vol. 51. P. 209–213.
24. Ishibashi T., Dakin K.A., Stevens B. et al. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses // *Neuron.* 2006. Vol. 49, N 6. P. 823–832.
25. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia // *Lancet.* 1976. Vol. 2. P. 924–926.
26. Johnstone E.C., Owens D.G.C. Early studies of brain anatomy in schizophrenia // *Schizophrenia from neuroimaging to neuroscience* / S.M.Lawrie, E.C.Johnston, D.R.Weinberger (Eds.). UK: Oxford University Press, 2004. P. 1–19.
27. Kanaan R.A., Kim J.S., Kaufmann W.E. et al. Diffusion tensor imaging in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 58. P. 921–929.
28. Katz L.C., Shatz C.J. Synaptic activity and the construction of cortical circuits // *Science.* 1996. Vol. 274. P. 1133.
29. Kemali D., Maj M., Galderisi S. et al. Ventricle-to-brain ratio in schizophrenia: a controlled follow-up study // *Biol. Psychiatry.* 1989. Vol. 26. P. 726–729.
30. Khorram B., Lang D.J., Kopala L.C. et al. Reduced thalamic volume in patients with chronic schizophrenia after switching from typical antipsychotic medications to olanzapine // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 2005–2007.
31. Kubicki M., McCarley R., Westin C.F. et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia // *J. Psychiatry Res.* 2007. Vol. 41. P. 15–30.
32. Kure S., Shimoda M. On the brain of dementia praecox // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1923. Vol. 58. P. 338–353.
33. Lappin J.M., Morgan K., Morgan C. et al. Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 83. P. 145–153.
34. Lawrie S.M., Abukmeil S.S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies // *Br. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 172. P. 110–120.
35. Lewis N.D.C. The constitutional factors in dementia praecox: Particular attention to the circulatory system and to some of endocrine glands. *Nervous and Mental Disease Monography Series.* Washington, DC: Nervous and Mental Disease Publishing Co, 1923.
36. Lewis S.W. Computerized-tomography in schizophrenia 15 years on // *Br. J. Psychiatry.* 1990. Vol. 157. P. 16–24.
37. Liang M., Zhou Y., Jiang T. et al. Widespread functional disconnection in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging // *Neuroreport.* 2006. Vol. 17. P. 209–213.
38. Lieberman J.A., Tollefson G.D., Charles C. et al. HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62. P. 361–370.
39. Lieberman J.A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 729–739.
40. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 148–157.
41. Mittelzweig R. Hirngewicht und Geisteskrankheit // *Allg. Z. Psychiatr. Psych. Ger Med.* 1905. Vol. 62. P. 31–62.
42. Murray R.M., Lewis S.W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? // *Br. Med. J.* 1987. Vol. 295. P. 681–682.
43. Nair T.R., Christensen J.D., Kingsbury S.J. et al. Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1997. Vol. 74. P. 141–150.
44. Nasrallah H.A., Olson S.C., McCalley-Whitters M. et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1986. Vol. 43. P. 157–159.
45. Pantelis C., Yucel M., Wood S.J. et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31. P. 672–696.
46. Pearlson G.D., Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 627–649.
47. Peper J.S., Brouwer R.M., Boomsma D.I. et al. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins // *Hum. Brain Mapp.* 2007. Vol. 28. P. 464–473.
48. Saijo T., Abe T., Someya Y. et al. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 55. P. 41–47.
49. Salisbury D.F., Kuroki N., Kasai K. et al. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. Vol. 64. P. 521–529.
50. Salvador R., Martinez A., Pomarol-Clotet E. et al. Frequency based mutual information measures between clusters of brain regions in functional magnetic resonance imaging // *Neuroimage.* 2007. Vol. 35. P. 83–88.
51. Scharpff. Hirngewicht und Psychose // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1912. Vol. 49. P. 242–252.
52. Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M. et al. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. P. 1–52.
53. Southard E.E. A study of the dementia praecox group in the light of certain cases showing anomalies or sclerosis in particular brain regions // *Am. J. Insanity.* 1910. Vol. 67. P. 119–176.
54. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Outcome of schizophrenia in relation to brain abnormalities // *Schizophr. Bull.* 1999. Vol. 25. P. 337–348.
55. Stevens J.R. Anatomy of schizophrenia revisited // *Schizophr. Bull.* 1997. Vol. 23. P. 373–383.
56. Takahashi T., Suzuki M., Tanino R. et al. Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: a preliminary report // *Psychiatry Res.* 2007. Vol. 154. P. 209–219.
57. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. P. 2057–2066.
58. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 63. P. 106–113.
59. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M. et al. Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature // *Schizophr. Res.* 1997. Vol. 23. P. 25–30.
60. Weinberger D.R., McClure R.K. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59. P. 553–558.
61. Whitworth A.B., Kemmler G., Honeder M. et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* 2005. Vol. 140. P. 225–237.
62. Witelson S.F., Beresh H., Kigar D.L. Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors // *Brain.* 2006. Vol. 129. P. 386–398.
63. Wood S.J., Velakoulis D., Smith D.J. et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 52. P. 37–46.
64. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157. P. 16–25.
65. Zuo Y., Yang G., Kwon E., Gan W. Long-term sensory deprivation prevents dendritic spine loss in primary somatosensory cortex // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 261–265.

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О РАЗВИТИИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Х. Е. Хальшоф Пол, Р. С. Канн

Многочисленные методы нейровизуализации позволяют наблюдать структурные изменения мозга при шизофрении. Уменьшение мозговой ткани сопровождается расширением желудочков и увеличением объема цереброспинальной жидкости. Так или иначе, эти изменения мозговой структуры прогрессируют гораздо позже первого эпизода и остаются предметом дискуссий. Оценивая эти изменения у больных хронической шизофренией, был проведен анализ 11 лонгитудинальных КТ/МРТ-исследований. Объектами изучения данных работ были пациенты, чья продолжительность болезни в среднем составила 10 лет на момент проведения первого нейровизуализационного исследования; период наблюдения колебался от 1 до 10 лет. Все полученные данные указывали на непрерывность процесса потери мозговой ткани и расширения боковых желудочков, поскольку были обнаружены и у больных-хроников со стажем болезни по меньшей мере 20 лет (от начала первых симптомов). Процесс уменьшения моз-

говой ткани у больных шизофренией течет в два раза быстрее, чем у здоровых (-0,5 и -0,2% в год соответственно). Эти данные не противоречат результатам посмертных исследований о потере мозговой ткани, которые особо ярко выражены в лобных и височных отделах коры головного мозга. Расширение боковых желудочков также наблюдается. Выраженность органических мозговых изменений наиболее четко коррелирует со специфическим дефектом, где на первый план выступают негативная симптоматика и снижение когнитивной продуктивности. Повышение дневной кумулятивной дозы антипсихотика – один из параметров, который не коррелирует ни с изменениями объема мозга, ни с изменением его рельефа. На данный момент изменение структуры мозга представляет собой непрерывный патофизиологический процесс, требующий дополнительного изучения.

Ключевые слова: шизофрения, мозг, МРТ, КТ, структурный, лонгитудинальный, исход, прогрессивный.

WHAT HAPPENS AFTER THE FIRST EPISODE? A REVIEW OF PROGRESSIVE BRAIN CHANGES IN CHRONICALLY ILL PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

H. E. Hulshoff Pol, R. S. Kahn

Numerous imaging studies have revealed structural brain changes in schizophrenia. Decreases in brain tissue are accompanied by increases in ventricle volumes and cerebrospinal fluid. Whether or not these brain changes are progressive beyond the first episode is subject to debate. To assess if progressive brain changes occur in chronically ill patients, 11 longitudinal magnetic resonance imaging and computed tomography studies were reviewed. Patients were ill for on average 10 years at their initial scan. Follow-up intervals varied between 1 and 10 years. Overall, the findings suggest continuous progressive brain tissue decreases and lateral ventricle volume increases in chronically ill patients, up to at least 20 years after their first symptoms. The extent of progressive brain tissue decrease in patients (-0.5% per year) is twice that of healthy controls (-0.2% per year). These findings are consistent with the extent of postmortem brain

tissue loss in schizophrenia. Progressive volume loss seems most pronounced in the frontal and temporal (gray matter) areas. Progressive lateral ventricle volume increases are also found. More pronounced progressive brain changes in patients is associated with poor outcome, more negative symptoms, and a decline in neuropsychological performance in one or some of the studies, but not consistently so. Higher daily cumulative dose of antipsychotic medication intake is either not associated with brain volume changes or with less prominent brain volume changes. The progressive brain changes present in chronic schizophrenia may represent a continuous pathophysiological process taking place in the brains of these patients that warrants further study.

Key words: schizophrenia, brain, MRI, CT, structural, longitudinal, outcome, progressive.

Хиллик Е. Хальшоф Пол, М.Д., Ph.D. – Институт нейронаук им. Рудольфа Магнуса, отдел психиатрии Центрального медицинского университета, Утрехт, Нидерланды; e-mail: h.e.hulshoff@umcutrecht.nl

Рене С. Канн, М.Д., Ph.D. – Институт нейронаук им. Рудольфа Магнуса, отдел психиатрии Центрального медицинского университета, Утрехт, Нидерланды; факс: 31-88-755-5443.

СОЦИАЛЬНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ: СОДЕРЖАНИЕ ПОНЯТИЯ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ. ЧАСТЬ 2

И. В. Никитина, А. Б. Холмогорова

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Основные направления исследований социальной тревожности

Социальная тревожность привлекает внимание исследователей в разных областях – так, исследователи развития изучают этиологию застенчивости, представители психологии личности и социальной психологии – застенчивость и социальную тревожность как состояние и как черту характера, клинические психологи и психиатры – социальную фобию как диагностическую категорию. Как было показано выше, эти многочисленные концепты связаны между собой, но не взаимозаменяемы. Мы предполагаем рассмотреть основные направления изучения социальной тревожности и социальной фобии, остановившись более подробно на исследованиях, основанных на интерперсональной и когнитивной моделях, как наиболее разработанных и получивших экспериментальное подтверждение.

Модель самопрезентации

Эта модель была предложена B.R.Schlenker и M.R.Leary [38] в 1982 году, когда высокий уровень социальной тревожности связывали, в первую очередь, с недостатком социальных навыков и негативной самооценкой. Данная модель претендует на объяснение страха социальных ситуаций у людей с низким уровнем социальных навыков и с низкой самооценкой. Представляется важным подчеркнуть, что модель самопрезентации, в отличие от большинства рассматриваемых здесь моделей, возникла в результате изучения «нормальной» застенчивости и лишь затем была использована для объяснения социальной фобии.

Согласно этой модели, люди испытывают тревогу в социальных ситуациях лишь при совпадении двух условий:

- 1) высокой мотивации произвести нужное (определенное) впечатление на окружающих;
- 2) наличии сомнений в том, что это достижимо.

В остальных случаях, когда люди не заботятся о производимом ими впечатлении или не сомневаются в собственных способностях, социальной тревоги не возникает. Авторы модели настаивают на определении «нужное, необходимое» впечатление в противополож-

ность «хорошему» впечатлению, аргументируя это тем, что иногда люди стремятся произвести неблагоприятное, социально нежелательное впечатление (например, предстают менее компетентными для того, чтобы избежать ответственности, или беспомощными, чтобы получить поддержку). В то же время, иногда люди испытывают тревогу в социальных ситуациях, хотя знают, что их оценивают позитивно, и они производят довольно хорошее впечатление. Тревога связана с их убеждением, что производимое впечатление недостаточно для достижения поставленной ими цели в выполнении определенной роли (например, соискатель должности, подросток на первом свидании).

Авторы отмечают, что социальная тревожность не всегда дезадаптивна и зачастую выполняет полезную, адаптивную функцию. R.F.Baumeister и D.M.Tice [9] убедительно доказали, что тревожность является естественным следствием озабоченности отношениями с другими людьми.

Тем не менее, считают авторы, по ряду причин люди могут быть чрезмерно озабочены впечатлением, которое они производят на других. Так, например, одна часть людей может нуждаться в одобрении больше других (их мотивация произвести нужное впечатление крайне высока), тогда как другие тревожатся из-за того, что они оценивают себя негативно (и сомневаются в том, что им удастся произвести нужное впечатление). Часть людей с высоким уровнем социальной тревожности беспокоится из-за дефицита социальных навыков, необходимых для того, чтобы произвести нужное впечатление, другие же выработали негативную эмоциональную реакцию на социальные события в результате неудачного прошлого опыта. На основании этих различий авторы выделяют разные мишени помощи пациентам. Ряд положений модели самопрезентации получил эмпирическое подтверждение: так, например, во время проведения экспериментов люди с высокой социальной тревогой были больше озабочены тем, соответствуют ли они стандартам окружающих, нежели своим собственным [13, 36], при том, что они не считали, что произведут худшее впечатление, тогда как люди с низкой социальной тревожностью полагали, что они произведут лучшее впечатление.

Бихевиоральные модели

Согласно бихевиоральной модели, социальная фобия развивается в результате прямого обусловливания (т.е. вследствие травматичного события в социальной области – например, опыта отвержения сверстниками). Так, в исследовании R.Townsley [41] 56% больных с социальной фобией доложили (вспомнили) о травматичных событиях, предшествующих их заболеванию, тогда как в контрольной группе о подобных событиях вспомнило лишь 20%. Предположение о том, что социальной тревожности можно обучиться, лишь наблюдая за подобным поведением (викарное научение), родилось в процессе изучения обезьян [17]. Ученые обнаружили, что потомки социально тревожных обезьян тоже склонны вести себя подобным образом и предположили, что в этих случаях имеет место взаимодействие генетических факторов и факторов, связанных с социальным научением. Данное предположение требует дальнейших исследований, однако L.Ost и K.Hugdahl [31] обнаружили, что 13% пациентов с социальной фобией заявляли, что заболели в результате викарного научения, наблюдая за социальным опытом других людей. У этого предположения есть и противники, отмечающие, что при достаточно высокой распространенности негативных социальных событий у больных социальной фобией их должно быть значительно больше, не говоря уже о том, насколько искаженными могут быть данные самоотчета. В целом необходимо отметить, что еще недостаточно данных в пользу теории о викарном научении социальной фобии, и исследователи зачастую лишь экстраполируют имеющиеся данные о роли научения в этиологии простых фобий (широко известные эксперименты о научении фобии змей S.Mineka [26, 27]. Вместе с тем, согласно условиям социального научения, выделенным А.Бандурой, действительно, недостаточно одного лишь присутствия при событии. Необходимы определенные предпосылки, в частности, внимание, направленное на происходящее.

Еще одной поведенческой моделью социальной фобии является модель предрасположенности, согласно которой как человек, так и обезьяны имеют определенную, выработанную в ходе эволюции predisposition к обучению реакции страха по отношению к тем объектам, которые вызывали страх у их предков. Применительно к социальной фобии, эта модель предполагает, что у людей существует predisposition к тому, чтобы испытывать страх перед злыми, критичными и отвергающими выражениями лиц. D.Barlow [8] полагает, что в большинстве случаев подобные страхи неярко выражены и преходящи, а социальная фобия развивается лишь в случаях конституциональной или выработанной поведенческой заторможенности, при которой активное поведение, необходимое для совладания с опасностью, подавлено. Это еще одна модель психологической уязвимости индивида, где в качестве фактора, определяющего предрасполо-

женность к социальной фобии (а также к другим тревожным расстройствам), выступает особое свойство темперамента, получившее название поведенческая заторможенность (behavior inhibition). Поведенческая заторможенность может быть также и результатом научения в семье, где выражены сверхконтроль и подавляется собственная инициатива ребенка.

В целом, поведенческая теория рассматривает социальную фобию как одну из простых фобий, и практически все объяснительные модели применимы для всех фобий в целом и неспецифичны для социальной фобии. Для объяснения же социальной фобии существует лишь одна теория в рамках бихевиорального подхода, получившая широкое распространение – модель дефицита социальных навыков, согласно которой в этиологии социальной фобии большая роль принадлежит несформированным социальным навыкам. Исследования говорят как в пользу данной теории [32, 33, 42], так и против нее [15, 35]. Противники данной теории связывают проблемное поведение (недостаточно хорошее выступление, плохой контакт, неуверенность в контактах с противоположным полом) людей с высоким уровнем социальной тревожности не с недостатком навыков, а с тревогой как таковой.

Эволюционный подход

Эволюционная психология дает объяснения различным формам человеческого поведения с точки зрения задачи адаптации к окружающей среде. Эволюционный подход предлагает следующую модель социальной тревожности: человечество как вид существует в группах, организованных по принципу иерархии. Принадлежность к социальной группе способствует адаптации, тогда как исключение из группы делает маловероятным для индивида возможность выжить и передать свои гены. Иерархия в группах облегчает жизнь их членам, снижая вероятность конкуренции за еду и половых партнеров, а также агрессии членов по отношению друг к другу. Тревога является адаптивной функцией, она обеспечивает бдительность к опасности и активацию реакции «борьбы или бегства». R.Nesse [28] утверждает, что, хотя социальная тревожность является источником страданий и ограничений для конкретного индивида, она имеет адаптивную функцию для репродуктивного успеха. P.Gilbert и соавт. [18], основываясь на анализе различных форм групповой жизни и их связи с репродуктивным успехом, впервые применили положения эволюционного подхода в отношении социальной тревожности. Люди, согласно P.Gilbert и соавт., как и другие виды, конкурируют внутри группы за ресурсы и половых партнеров. Данная модель опирается на представление M.R.A.Chance [14] о том, что существует два вида организации группы: агонистическая и гедонистическая. Агонистическая форма основана на угрозе и характеризуется иерархией в соответствии с силой и статусом. Гедонистическая же форма основана на общности и характери-

зуются взаимозависимостью и взаимоотношениями членов группы. Члены группы развивают системы, сигнализирующие о таких опасностях в социальной сфере, как агрессия, отвержение, потеря статуса, а также развивают навыки отбора подходящих ответов на эти опасности. В результате повышенной активации этих систем человек может переоценить опасность социальных ситуаций. Подобная реакция является следствием неудачной попытки создать такую систему, которая позволит индивиду чувствовать себя безопасно в присутствии других или вследствие страха показаться непривлекательным. Данная модель претендует на то, чтобы объяснить широкое распространение социальной тревожности, а также на то, почему социальные ситуации представляются столь пугающими, несмотря на очень малую угрозу физической безопасности, и почему люди продолжают ее испытывать, даже осознавая ее абсурдность, и несмотря на их попытки ее контролировать.

Таким образом, в рамках эволюционного подхода, социальная тревожность является неотъемлемой частью общественной жизни. Несмотря на субъективный дискомфорт, который она доставляет отдельному человеку, она выполняет в целом полезную функцию: она помогает регулировать групповую жизнь, снижает вероятность агрессии, а на индивидуальном уровне помогает человеку выработать определенные модели поведения и развивать саморегуляцию.

Интерперсональные аспекты социальной фобии

С точки зрения представителей этого подхода, социальная фобия является прежде всего расстройством интерперсональной сферы. Основные симптомы этого расстройства возникают при контакте с другими людьми, и самое тяжелое его последствие – это невозможность для индивида поддерживать личные и профессиональные отношения. Этим объясняется столь высокий интерес ряда авторов к интерперсональным аспектам. В основе интерперсональной модели лежит предположение, что хорошие социальные отношения теснейшим образом связаны с психическим благополучием, тогда как неудовлетворительные – способствуют возникновению и развитию разного рода расстройств. Краеугольным камнем интерперсональной теории является концепция так называемого самоподдерживающегося интерперсонального цикла. Согласно этой концепции, мы ожидаем со стороны других людей такого же отношения, какое встречали в нашем прошлом опыте, и повторяем те поведенческие паттерны, которым обучились в результате прошлых событий. Кроме того, наше поведение влияет на окружающих таким образом, что подтверждает наши ожидания и предположения. Таким образом, люди, ожидающие позитивного ответа от окружающих, выбирают те типы социального поведения, которые вызовут благоприятную реакцию, тогда как люди, ожидающие негативной реакции, применяют

защитные стратегии, повышающие вероятность негативной реакции со стороны ранее нейтрального окружения. Исследования в этой области убедительно показали, как социальная тревожность влияет на интерперсональные отношения, и, наоборот – как отношения создают и поддерживают социальные страхи. Рассмотрим основные положения интерперсональной модели социальной фобии, получившие эмпирическое подтверждение:

1. Социальная тревожность отрицательно влияет на интерперсональные отношения. Нет никаких сомнений, что пациенты с социальной фобией имеют менее удовлетворительные интерперсональные отношения, чем остальные. Пациенты с социальной фобией отмечали, что имеют меньше друзей, меньший опыт отношений с противоположным полом, они реже вступают в брак (даже по сравнению с пациентами, страдающими другими тревожными расстройствами). Схожие данные получены и в отношении детей (меньше контактов со сверстниками), подростков (меньше друзей и худшее качество отношений) и студентов колледжей (меньше контактов с противоположным полом и меньший сексуальный опыт). Исследование N.Heinrichs [21] показало, что социально тревожные испытуемые отмечали более высокий уровень супружеского стресса по сравнению с группой пациентов с паническим расстройством. A.Wenzel [45], сравнивая социально тревожных пациентов с не тревожной контрольной группой, обнаружил, что социально тревожные пациенты отмечали меньшую близость и доверительность, возлагая при этом ответственность за неудовлетворительные взаимоотношения на партнера.

2. Дисфункциональные поведенческие паттерны развиваются в неблагоприятном интерперсональном окружении. В пользу этой теории говорят исследования J.Kagan [24], который обнаружил, что примерно четверть от общего числа крайне застенчивых детей в возрасте 21 месяца в 6 лет не отличались по этому показателю от сверстников, тогда как примерно четверть не стеснительных детей стали таковыми к 6 годам. Таким образом, можно предположить, что позитивное социальное окружение может снизить врожденную поведенческую заторможенность как фактор уязвимости к социальной фобии, о котором мы упоминали выше.

Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на развитие социальной тревожности, является качество привязанности между ребенком и его родителями [44]. Согласно теории привязанности Дж.Боулби, ребенок с надежным типом привязанности использует свой объект привязанности как гавань, убежище, приют для того, чтобы исследовать мир вокруг себя и возвращаться туда в случае дистресса. Ребенок с надежным типом привязанности воспринимает своего опекуна как заботливого, ответственного и доступного. Ребенок же с ненадежным типом привязанности, напротив, не может рассчитывать на доступность и ответствен-

ность объекта привязанности. Подобная неуверенность увеличивает возможность развития реакции страха на тревожные ситуации. Когда ребенок уверен в своих объектах привязанности, он меньше подвержен развитию чувства страха и тревоги.

M.D.S.Ainsworth и соавт. [7] различают два типа ненадежной привязанности: амбивалентную и избегающую. Ребенок с амбивалентным типом привязанности в ответ на непредсказуемость объекта привязанности вырабатывает двойственные реакции: он бывает то нежен, то груб. Ребенок с избегающим типом привязанности, вследствие частого опыта отвержения, не стремится устанавливать близкие отношения и не демонстрирует видимого дистресса, если объект привязанности недоступен. Существует две гипотезы относительно связи между привязанностью и тревогой. Согласно первой, недостаток безопасности ведет к развитию и поддержанию тревоги, и как амбивалентный, так и избегающий типы привязанности являются факторами, повышающими вероятность развития симптомов тревоги, что подтверждено многими исследованиями [12, 39]. Другая точка зрения заключается в том, что только определенный тип ненадежной привязанности, а именно амбивалентный, повышает вероятность развития социальной тревожности [11]. Как первая, так и вторая гипотеза получили эмпирическое подтверждение, поэтому окончательный ответ на вопрос о специфике типа привязанности как формы predisпозиции к социальной тревожности требует дальнейших эмпирических подтверждений.

Другие исследования касались типов родительского воспитания: они доказали, что высокий уровень социальной тревожности связан с гиперопекающим, интрузивным типом поведения матерей. В исследованиях родительских репрезентаций пациенты с социальной фобией вспоминают своих родителей как более контролирующих, менее теплых, озабоченных чужими мнениями и в воспитании детей часто прибегающих к такому средству воздействия как стыд. При этом необходимо отметить, что представители интерперсональных моделей социальной фобии говорят о взаимном влиянии родительского воспитания и детской социальной тревожности. Непонятно – является ли родительское поведение фактором развития социальных страхов или следствием особенностей темперамента ребенка. Так, исследования K.H.Rubin и соавт. [37] показали, что такое свойство темперамента детей как поведенческая заторможенность провоцирует менее эффективное родительское поведение, и также обнаружили, что родительское восприятие социальной настороженности их детей является предиктором выбора таких стратегий социализации, которые ограничивают возможности ребенка для развития самостоятельности.

Изучалась также история интерперсональных отношений людей с высокой социальной тревожностью. Социальная тревожность связана с широким кругом неблагоприятного социального опыта,

включая запугивание, отвержение, издевательства и пренебрежение. Так, исследования [19, 29] показали, что социально-тревожные испытуемые чаще сообщают о том, что в детстве подвергались насмешкам и издевательствам со стороны своих сверстников. Многие взрослые пациенты с социальной фобией вспоминали травматичное социальное событие отрочества, которое вызвало или усилило их тревогу [30, 40].

Другое исследование, проведенное среди группы младших подростков, недавно поменявших место жительства, обнаружило следующие связи: социальная тревожность является предиктором менее доверительных и теплых взаимоотношений, но не прямого отвержения сверстниками. В свою очередь, отвержение сверстников повышает уровень социальной тревожности и страха негативной оценки [43]. Эти данные говорят о взаимном влиянии взаимоотношений со сверстниками и социальной тревоги.

Самовоспроизводящийся интерперсональный цикл, ключевое понятие интерперсональной теории, изучался с точки зрения его различных аспектов: 1) поведенческих паттернов; 2) реакции окружающих на социально тревожных людей; 3) искаженного социального восприятия; 4) дефицита социальных навыков и защитных стратегий. Рассмотрим их последовательно.

Поведенческие паттерны, которые часто связывают с социальной тревожностью, включают в себя низкий уровень социальных навыков, неассертивность и видимые проявления тревоги. Некоторые исследования также обнаружили различия между социально тревожными и не тревожными испытуемыми по таким показателям как зрительный контакт, более краткая продолжительность речи, паузы в разговоре, меньшее самораскрытие, дрожь, покраснение и другие признаки тревоги. Исследования последнего времени обратили внимание на то, что существуют различия в поведенческих паттернах социально тревожных испытуемых. Так, некоторые пациенты описывают свои трудности в терминах неассертивности, тревоги и социальной изоляции, тогда как другие связывают свои проблемы в интерперсональной сфере с собственной эмоциональной дистанцированностью. Отдельного упоминания заслуживает высокий уровень критики и гнева, обнаруженный среди выборки социально тревожных. Согласно теории, предложенной L.V.Benjamin [10], социально тревожные люди ведут себя в соответствии с одним из этих паттернов: как будто в присутствии критичного, контролирующего, эмоционально холодного другого; в критичной, контролирующей, холодной манере по отношению к другим; в критичной, контролирующей, холодной манере по отношению к себе.

Эмпирические исследования подтверждают существование подобных паттернов поведения социально тревожных. Так, исследования W.H.Jones и соавт. [23] показали, что застенчивые испытуемые сообщают о своем критичном, эмоционально холодном

отношении к друзьям. По сравнению с контрольной группой пациенты с социальной фобией чаще заявляют о том, что испытывают гнев и чаще его выражают. Другие исследования отмечают, что пациенты с социальной фобией чаще других пациентов в процессе психотерапии проявляют раздражение и неодобрение по отношению к терапевту [5, 6]. В целом, авторы сходятся во мнении, что необходимо дальнейшее изучение вклада порицания и критического отношения к другим в социальную фобию.

Рассмотрим второй аспект самовоспроизводящегося цикла интерперсональных отношений – реакции окружающих на социально тревожных людей. Социально тревожные люди вызывают отрицательную реакцию окружающих. Многочисленные исследования это подтверждают: например, застенчивые испытуемые оценивались ниже по ряду интерперсональных качеств (теплота, социальная компетентность, привлекательность) как объективными наблюдателями, так и их лучшими друзьями [20, 22]. Исследование К.А.Meleshko и L.E.Alden [25] показало, что после краткого общения с тревожными студентами испытуемые выражали меньше желания продолжать общение, чем в случае с не тревожными студентами. Застенчивые люди оценивались как менее умные, нежели незастенчивые, что свидетельствует о некоем негативном образе, имеющем место при восприятии социально тревожных людей. Исследователи связывают такое отношение скорее с отсутствием просоциального поведения людей с социальной тревожностью (невербальной теплоты и интереса, взаимного самораскрытия), нежели с видимыми признаками тревоги. Тогда как сами социально тревожные пациенты приписывают отсутствие положительной реакции симптомам, вызываемым тревогой.

Искаженное социальное восприятие. В лабораторных исследованиях социально тревожные испытуемые при прочтении сценариев, содержащих социальные ситуации, высказывали мнение, что другие будут оценивать их самих и остальных студентов негативно, что, по мнению исследователей, отражает восприятие социально тревожными людьми окружающих как очень критичных. Также было показано, что социально тревожные испытуемые интерпретируют нейтральные выражения лиц в более негативном ключе и лучше запоминают лица с негативным выражением. При изучении актуальных интерперсональных отношений социально тревожные студенты оценивали своих друзей как менее внимательных, вежливых, в целом более негативно, чем не тревожные студенты.

Наконец, четвертый из рассматриваемых аспектов самовоспроизводящегося цикла интерперсональных отношений – это дефицит социальных навыков и защитные стратегии. Описанные выше три поведенческих паттерна традиционно связывали с дефицитом социальных навыков людей с высоким уровнем социальной тревоги. Однако исследования последних лет выявили более сложную кар-

тину: люди с высокой социальной тревожностью не всегда ведут себя в избегающей и мало адаптивной манере. Неадаптивное поведение проявляется в ситуации неопределенности и возможной оценки, запускающей защитные стратегии поведения. Здесь мы напрямую подходим к когнитивной сфере – интерпретации социальных стимулов.

Таким образом, суммируя данные исследований, авторы, акцентирующие интерперсональный аспект социальной тревожности, предлагают следующую модель социальной тревожности: при активизации схемы опасности социально тревожные индивиды прибегают к поведению, обеспечивающему безопасность (избегание контакта глазами, меньшее самораскрытие), которое, в свою очередь, вызывает негативную реакцию окружающих. Возникающий порочный круг проявляется в самовоспроизводящемся цикле интерперсональных отношений.

Когнитивные модели социальной фобии

Когнитивное направление было особенно плодотворным в процессе разработки объяснительных моделей анализируемого расстройства. В 90-х годах прошлого века были предложены две когнитивные модели социальной фобии, которые остаются наиболее влиятельными и являются основой для исследований этого расстройства. Это модели социальной фобии D.M.Clark, A.Wells [16] и R.M.Rapee, R.G.Heimberg [34], которые придают особое значение процессам внимания. Эти модели содержат много общего: в них рассматриваются убеждения относительно социального взаимодействия, когнитивные искажения. Основное различие между ними состоит в том, что в модели D.M.Clark и A.Wells постулируется определяющая роль внимания, направленного на себя (self-focused attention), то есть использования своих внутренних ощущений для создания искаженного, негативного представления о себе, тогда как модель R.M.Rapee и R.G.Heimberg акцентирует роль как внутренних, так и внешних сигналов.

Рассмотрим вначале основные положения теории D.M.Clark и A.Wells [16]. В результате раннего опыта у пациентов с социальной фобией формируются определенные убеждения относительно себя и окружающего мира. Эти убеждения делятся на три категории:

1) чрезмерно высокие стандарты в отношении социальных взаимодействий (например: «я должен говорить всегда уверенно и интересно», «я никогда не должен выдавать своего волнения»);

2) промежуточные убеждения относительно последствий определенного поведения («если я не соглашусь с кем-то, меня отвергнут», «если я выдам свою тревогу, люди подумают, что я глупый, некомпетентный», «если я кому-то не нравлюсь, это моя вина», «то, что другие думают обо мне, и есть правда»);

3) базовые негативные убеждения о себе («я глупый», «я скучный», «я непривлекательный»). Когнитивная схема пациентов с социальной фобией

активизируется лишь в социальных ситуациях. Такие убеждения приводят к тому, что эти ситуации представляются опасными, и достижение желаемого уровня социального взаимодействия становится невозможным. Как только социальная ситуация оценивается подобным образом, уровень тревоги повышается, и множество порочных кругов поддерживает дистресс и не позволяет разубедить индивида в его негативных убеждениях и оценках.

Когда пациенты с социальной фобией считают, что существует опасность быть оцененным негативно, они направляют все свое внимание на тщательный самомониторинг и самонаблюдение. Исходя только из результатов самонаблюдения (а не по реакции окружающих!), они делают выводы о том, как они выглядели и что подумали о них окружающие (то есть они не делают разницы между «чувствовать себя униженным» и «быть униженным»), испытывать тревогу и подавать видимые признаки тревоги). Особое внимание в этой теории уделяется так называемым безопасным формам поведения, которые не позволяют пациентам с социальной фобией разубедиться в своем искаженном восприятии, несмотря на регулярную экспозицию (которая является одним из наиболее эффективных способов преодоления остальных видов фобий). Так, в тех случаях, когда социальное взаимодействие не имело негативных последствий, пациенты с социальной фобией объясняют это использованием безопасных форм поведения, которые, в свою очередь, могут вызывать симптомы социальной тревоги, привлекают внимание окружающих, усиливают самонаблюдение и, в конечном счете, заставляют окружающих вести себя в соответствии с опасениями пациентов с социальной фобией. Так, например, усилия, направленные на то, чтобы скрыть тревогу, вынуждают пациентов с социальной фобией вести себя холодно и отстраненно. Другие люди воспринимают это как знак неприязни и ведут себя по отношению к ним также в недружественной и холодной манере. Подобное поведение пациентов с социальной фобией традиционно объяснялось недостатком социальных навыков, однако D.M.Clark и A.Wells [16] полагают, что эти пациенты обладают необходимыми социальными навыками, а их наблюдаемое поведение является следствием использования безопасных форм поведения.

D.M.Clark и A.Wells [16] выделяют еще один феномен: процессы переработки информации, предшествующие и следующие за социальной ситуацией. Перед социальным взаимодействием пациенты с социальной фобией представляют в деталях все то, что, как им кажется, может произойти. Вслед за этим возникает тревога, и их сознание оказывается захлестнутым образами прошлых неудач, негативными представлениями о себе, предчувствиями о грядущих провалах и отвержении. Подобные размышления часто ведут к полному избеганию. Если же социальное событие все же произошло, пациенты с социальной фобией анали-

зируют его малейшие детали, акцентируясь на тех, которые подтверждают негативную схему, таким образом, событие всегда воспринимается более негативно, чем оно было на самом деле.

Перечислим гипотезы рассмотренной когнитивной модели, получившие эмпирическое подтверждение:

1) пациенты с социальной фобией интерпретируют социальные события в чрезвычайно негативной манере;

2) пациенты с социальной фобией в социальных ситуациях, вызывающих у них тревогу, чрезмерно фокусируются на себе;

3) пациенты с социальной фобией в социальных ситуациях, вызывающих у них тревогу, хуже воспринимают внешние сигналы (перерабатывают информацию из внешних источников);

4) сознание пациентов с социальной фобией в социальных ситуациях, вызывающих у них тревогу, наполнено искаженными образами самих себя в глазах окружающих;

5) пациенты с социальной фобией используют свои внутренние ощущения для того, чтобы сделать ложные выводы о том, какими они представляются окружающим;

6) безопасные формы поведения и внимание, сфокусированное на себе, не позволяют изменить негативные убеждения пациентов с социальной фобией и поддерживают ее;

7) безопасные формы поведения и внимание, сфокусированное на себе, оказывают негативное влияние на социальное взаимодействие и приводят к тому, что пациентов с социальной фобией окружающие воспринимают как менее привлекательных (пациенты с социальной фобией предстают как менее привлекательные в глазах других);

8) недостаточная обработка внешних сигналов у пациентов с социальной фобией способствует вычленению и припоминанию тех сигналов, которые могут быть интерпретированы как признак отвержения;

9) до наступления пугающего их социального события пациенты с социальной фобией переживают антиципаторную тревогу;

10) после социального события пациенты с социальной фобией подвергают все детали этого события продолжительному, искаженному анализу.

Как мы уже упоминали выше, R.M.Rapee и R.G.Heimberg [34] представили свою когнитивную модель возникновения и поддержания социальной фобии. При наличии сходства с моделью D.M.Clark и A.Wells [16] существуют и достаточно принципиальные различия. Центральное понятие данной модели – так называемая ментальная репрезентация, которая формируется в ситуации социального взаимодействия и представляет собой некий образ или смутное чувство того, каким индивид предстает в глазах окружающих.

Она состоит из образов долговременной памяти, внутренних ощущений (например, соматических) и

внешних сигналов (выражения лиц, тон голоса), в то время как в модели D.M.Clark и A.Wells [16] постулируется, что пациенты с социальной фобии целиком сосредоточены на внутренних ощущениях, игнорируя внешние сигналы. Согласно модели R.M.Rapee и R.G.Heimberg [34], в детские годы гиперопекающие и сверхинтрузивные родители пациентов с социальной фобией подкрепляли их в убеждении, что они (пациенты) не способны справиться со сложными социальными ситуациями, а также в том, что оценки окружающих имеют большое значение.

Таким образом, пациенты вырабатывают следующие убеждения: люди очень критичны; быть хорошо оцененным окружающими крайне важно.

Убежденный в том, что оценка окружающих крайне важна, пациент с социальной фобией пытается понять, каковы их ожидания и соответствует ли он им, обращаясь к собственной репрезентации. Однако, поскольку эта репрезентация искажена, пациент делает вывод о том, что ожидания окружающих он не соответствует и предчувствует негативные оценки и негативные социальные последствия этих оценок. Подобные негативные ожидания вызывают тревогу, таким образом, тревога и искаженные саморепрезентации образуют порочный круг, усиливая друг друга.

Убеждение о важности оценки и искаженная саморепрезентация способствуют появлению гиперчувствительности к сигналам о возможных негативных последствиях в социальной сфере. Таким образом, внимание пациентов с социальной фобией фокусируется на внешних угрозах в социальной сфере, на вызывающих тревогу сигналах о собственном поведении и внешнем виде и на требованиях текущей социальной задачи. К подобному распределению внимания может присоединиться и дефицит социальных навыков, сформировавшийся вследствие избегания социальных ситуаций. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на то, чтобы прояснить природу фокуса внимания (интернальный или комбинация интернального и экстернального). Данные исследований противоречивы и свидетельствуют частично в пользу одной модели, частично – другой.

Заключение

Рассмотренные выше направления исследований поднимают целый ряд вопросов и открывают широкую перспективу для дальнейших исследований

социальной тревожности. Одной из наиболее важных задач является интеграция разных взглядов на социальную тревожность, а также синтез данных различных эмпирических исследований в рамках комплексного подхода к этой проблеме. Теоретической основой для такого комплексного подхода к проблеме социальной тревожности может служить многофакторная модель расстройств аффективного спектра А.Б.Холмогоровой и Н.Г.Гараян [2], разработанная авторами для изучения факторов возникновения депрессивных, тревожных и соматоформных расстройств и вытекающих из них мишеней психотерапии. Данная модель позволила осуществить теоретико-методологический анализ различных подходов к изучению и лечению расстройств аффективного спектра и обосновать необходимость их интеграции [1, 3, 4]. С помощью многофакторной модели становится возможным рассматривать и исследовать макросоциальные, семейные, интерперсональные и личностные факторы как систему и интегрировать различные теоретические представления и эмпирические исследования расстройств аффективного спектра. Соответственно, при изучении социальной тревожности эта модель позволяет объединить разные теоретические представления и выделить следующие направления дальнейших исследований:

1) влияние патогенных ценностей современной культуры (культ успеха и личных достижений) на возникновение и поддержание высокого уровня социальной тревожности (макросоциальный уровень);

2) связь стилей родительского воспитания и особенностей коммуникации в семьях пациентов с тревожными расстройствами с уровнем социальной тревожности у этих пациентов (семейный уровень);

3) роль дисфункциональных личностных черт (таких как перфекционизм и враждебность) в возникновении и поддержании высокой социальной тревожности (личностный уровень);

4) роль дефицита социальной поддержки и социальных навыков в возникновении социальной тревожности (интерперсональный уровень).

Интеграция этих факторов в единой модели и их комплексное изучение являются важным условием выделения системы мишеней психотерапевтической помощи пациентам с высоким уровнем социальной тревожности. Представляется также важным изучение специфики проявления социальной тревожности при разных формах психопатологии, для которых характерен высокий уровень социальной тревожности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воликова С.В. Системно-психологические характеристики родительских семей пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами: Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. М., 2005.
2. Холмогорова А.Б., Гараян Н.Г. Многофакторная модель депрессивных, тревожных и соматоформных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 1. С. 94–102.
3. Холмогорова А.Б. Теоретические и эмпирические основания интегративной психотерапии расстройств аффективного спектра: Автореф. дисс. ... докт. психол. наук. М., 2006.
4. Холмогорова А.Б., Гараян Н.Г., Евдокимова Я.Г., Москва

- М.В. Факторы психологической дезадаптации у студентов // Вопросы психологии. 2009. № 3. С. 14–24.
5. Alden L.E., Koch W.J. The process of cognitive-behavioral therapy with social phobia. Paper presented at the Annual Meeting of the Association for the Advancement of Behavior Therapy. Toronto, Canada, 1999.
6. Alden L.E., Bieling P.J., Koch W.J. Patient-therapist relationship and treatment response in generalized social phobia. Manuscript submitted for publication. 2003.
7. Ainsworth M.D.S., Blehar M.C., Waters E., Wall E. Patterns of attachment. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1978.

8. Barlow D. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. New York: Guilford Press, 1988.
9. Baumeister R.F., Tice D.M. Anxiety and social exclusion // *J. Soc. Clin. Psychol.* 1990. Vol. 9. P. 165–195.
10. Benjamin L.V. Interpersonal diagnosis and treatment of personality disorders. New York: Guilford Press, 1993.
11. Brumariu L.E., Kerns K.A. Mother-child attachment and social anxiety symptoms in middle childhood // *J. Applied Developmental Psychol.* 2008. Vol. 29. P. 393–402.
12. Bosquet M., Egeland B. The development and maintenance of anxiety symptoms from infancy through adolescence in a longitudinal sample // *Development and Psychopathol.* 2006. Vol. 18. P. 517–550.
13. Buss A.H. A theory of shyness // *Shyness: Perspectives on research and treatment* / W.H.Jones, J.M.Cheek, S.R.Briggs (Eds.). New York: Plenum Press, 1985. P. 39–46.
14. Chance M.R.A. Introduction // *Social fabrics of the mind* / M.R.A.Chance (Ed.). Hove, Sussex: Erlbaum, 1988. P. 1–35.
15. Clark J., Arkowitz H. Social anxiety and self-evaluation of interpersonal performance // *Psychol. Reports.* 1975. Vol. 36. P. 211–221.
16. Clark D.M., Wells A. A cognitive model of social phobia // *Social phobia: Diagnosis, assessment and treatment* / R.G.Heimberg, M.R.Liebowitz, D.A.Hope, F.R.Schneier (Eds.). New York: Guilford Press, 1995. P. 69–93.
17. de Waal F. Peacemaking among primate. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1989.
18. Gilbert P., Trower P. Evolution and process in social anxiety // *International handbook of social anxiety: Concepts, research, and interventions relating to the self and shyness* / W.R.Crozier, L.E.Alden (Eds.). Brisbane, Australia: Wiley, 2001. P. 259–279.
19. Gilmatin B.G. Peer group antecedents of severe love-shyness in male // *J. Personality.* 1987. Vol. 55. P. 467–489.
20. Gough H., Thorne A. Positive, negative and balanced shyness: Self-definition and the reaction of others // *Shyness: Perspectives on research and treatment* / W.H.Jones, J.M.Cheek, S.R.Briggs (Eds.). New York: Plenum Press, 1986. P. 205–225.
21. Heinrichs N. Does a partner matter? Paper presented at the European Congress of Behavioural and Cognitive Therapy, Prague, September 2003.
22. Jones W.H., Briggs S.R. The self-other discrepancy in social shyness // *The self in anxiety, stress and depression* / R.Schwarzer (Ed.). Amsterdam: North Holland, 1984. P. 93–107.
23. Jones W.H., Briggs S.R., Smith T.G. Shyness: Conceptualization and measurement // *J. Person. Soc. Psychol.* 1986. Vol. 51. P. 629–639.
24. Kagan J. The biology of the child // *Handbook of child psychology*. Vol. 3. Social, emotional and personality development / N.Eisenberg (Ed.), W.Damon (Series Ed.). New York: Wiley, 1998. P. 177–235.
25. Meleshko K.A., Alden L.E. Anxiety and self-disclosure: Toward a motivational model // *J. Person. Soc. Psychol.* 1993. Vol. 64. P. 1000–1009.
26. Mineka S. A primate model of phobic fears // *Theoretical foundation of behavior therapy* / H.Eysenck, I.Martin (Eds.). New York: Plenum Press, 1987. P. 87–111.
27. Mineka S., Zinbarg R. Animal model of psychopathology // *Clinical psychology: Historical and research foundation* / C.Walker (Ed.). New York: Plenum Press, 1991. P. 51–86.
28. Nesse R. Emotional disorders in evolutionary perspective // *Br. J. Med. Psychol.* 1998. Vol. 71. P. 397–415.
29. Olewus D. Victimization by peers: Antecedents and long-term outcomes // *Social withdrawal, inhibition, and shyness in childhood* / K.H.Rubin, J.B.Asendorpf (Eds.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1993. P. 315–341.
30. Ost L. Ways of acquiring phobias and outcomes of behavioral treatments // *Behav. Res. Therapy.* 1985. Vol. 23. P. 683–689.
31. Ost L., Hugdahl K. Acquisition of phobia and anxiety response patterns in clinical patients // *Behav. Res. Therapy.* 1981. Vol. 16. P. 439–447.
32. Pilkonis P.A. Shyness: public behavior and private experience. A doctor of philosophy dissertation. Stanford University, 1976. 120 p.
33. Pilkonis P.A. The behavior consequences of shyness // *J. Personality.* 1977. Vol. 45. P. 596–611.
34. Rapee R.M., Heimberg R.G. A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia // *Behav. Res. Therapy.* 1997. Vol. 35. P. 741–756.
35. Rapee R.M., Lim L. Discrepancy between self and observer ratings of performance in social phobics // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. Vol. 101. P. 727–731.
36. Reno R.R., Kenny D.A. Effect of self-consciousness and social anxiety on self-disclosure among unacquainted individuals: An application of the social relations model // *J. Personality.* 1992. Vol. 60. P. 79–94.
37. Rubin K.H., Nelson L.J., Hastings P., Asendorpf J.B. Transaction between parents' perceptions of their children's shyness and their parenting styles // *Int. J. Behav. Development.* 1999. Vol. 23. P. 937–957.
38. Schlenker B.R., Leary M.R. Social anxiety and self-presentation: A conceptualization and model // *Psychol. Bull.* 1982. Vol. 92. P. 641–669.
39. Shamir-Essakow G., Ungerer J.A., Rapee R.M. Attachment, behavior inhibition, and anxiety in preschool children // *J. Abnorm. Child Psychol.* 2005. Vol. 33. P. 131–143.
40. Stemberger R.T., Turner S.M., Beidel D.C., Calhoun D.S. Social phobia: An analysis of possible developmental factors // *J. Abnorm. Psychol.* 1995. Vol. 104. P. 526–531.
41. Townsley R. Social phobia: Identification of possible etiological factors. Unpublished doctoral dissertation. University of Georgia, Athens, 1992.
42. Twentyman C.T., McFall R.M. Behavioral training of social skills in shy males // *J. Consul. Clin. Psychol.* 1975. Vol. 43. P. 384–395.
43. Vernberg E.M., Abwender D.A., Ewell K.K., Beery S.H. Social anxiety and peer relationships in early adolescence: A prospective analysis // *J. Clin. Child Psychol.* 1992. Vol. 21. P. 189–196.
44. Vertue F.M. From adaptive emotion to dysfunction: An attachment perspective on social anxiety disorder // *Person. Soc. Psychol. Rev.* 2003. Vol. 7. P. 170–191.
45. Wenzel A. Characteristics of close relationships in individuals with social phobia, a preliminary comparison with nonanxious individuals // *Maintaining and enhancing close relationships: A clinician's guide* / J.H.Harvey, A.Wenzel (Eds.). Mahwah, NY: Lawrence Erlbaum Associates, 2002. P. 199–213.

СОЦИАЛЬНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ: СОДЕРЖАНИЕ ПОНЯТИЯ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ. ЧАСТЬ 2

И. В. Никитина, А. Б. Холмогорова

Рассматриваются понятия социальной тревожности, застенчивости и социальной фобии, разные подходы к взаимоотношению этих понятий. Приводятся результаты исследований, направленных на изучение связи между застенчивостью и социальной фобией. Представлены следующие модели социальной тревожности и социальной фобии: интерперсональная, когнитивная, бихевиораль-

ная, модель самопрезентации и эволюционный подход к социальной тревожности. Намечаются перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: социальная тревожность, застенчивость, социальная фобия, интерперсональные аспекты социальной фобии, когнитивные модели социальной фобии.

SOCIAL ANXIOUSNESS: CONTENT OF CONCEPT AND MAIN DIRECTIONS OF INVESTIGATION. PART 2

I. V. Nikitina, A. B. Kholmogorova

The authors consider the concepts of anxiousness, shyness and social phobia, and different approaches to interrelationships between these concepts. They review results of research concerning connections between shyness and social phobia. They describe the following models of social anxiousness and social phobia: interperso-

nal one, cognitive, behavioural, self-presentation and evolution approach towards social anxiousness. Further investigations are being outlined.

Key words: social anxiousness, shyness, social phobia, interpersonal aspects of social phobia, cognitive models of social phobia.

Никитина Ирина Валерьевна – младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психотерапии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России; e-mail: irinanikitina97@yandex.ru

Холмогорова Алла Борисовна – доктор психологических наук, профессор, руководитель лаборатории клинической психологии и психотерапии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России, зав. кафедрой клинической психологии и психотерапии факультета психологического консультирования МГППУ; e-mail: psytab2006@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЭНДОКРИННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ. ЧАСТЬ 2

Г. П. Иванова, Л. Н. Горобец

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

1.1. Нейроиммунные взаимодействия

Современный уровень знаний, рассматривающий организм как тесную интеграцию трех взаимодействующих систем – центральной нервной системы (ЦНС), иммунной и эндокринной, позволил изменить и дополнить ракурс представлений о психической составляющей при эндокринопатиях, учитывая роль нейроиммунных механизмов [3, 31, 76, 110]. Впервые влияние иммунных процессов на психическое состояние было показано при таких аутоиммунных заболеваниях, как системная красная волчанка [82]; склеродермия, синдром Шегрена, рассеянный склероз [16], при антифосфолипидном синдроме, а также при массовом применении цитокинов в терапии онкологических заболеваний (L.Takayama et al., 2001; R.Pavol et al., 1994) [цит. по Е.В.Бочановой [8].

При широком рассмотрении анализируемой проблемы некоторые исследователи считают целесообразным рассматривать взаимодействие иммунной и нервной системы как функциональный барьер, корригирующий и приспособляющий организм к изменениям окружающей среды [5, 10, 22, 28, 85]. По мнению указанных авторов, основными проявлениями нарушения этого барьера будут служить невротические и соматоформные расстройства, протекающие с выраженными тревожными расстройствами, которые имеют широкое распространение и являются важнейшим проявлением психической дезадаптации, опосредованно связанной с изменением иммунных показателей и носящей неспецифический характер [16, 42, 68, 69].

Эти положения были подтверждены и дополнены выявленными закономерностями, свидетельствующими о наличии устойчивых связей между особенностями клинического состояния больных неврозами и другими непсихотическими психическими расстройствами, уровнем имеющегося у них тревожного состояния и показателями иммунного статуса [4, 5, 19, 45, 95, 130]. В целом, исследователями признается тесная взаимозависимость между

психическим состоянием человека и состоянием его иммунитета, данная взаимосвязь не является прямой, а опосредуется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС), симпатической и нейровегетативной системами регуляции [49, 81].

Вопрос, касающийся механизма взаимосвязи между иммунной и нервной системами, нашел свое объяснение, когда было доказано, что клетки иммунной системы, участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, способны экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы [72, 89, 120], а также синтезировать эволюционно древние пептиды. В их ряду заслуживают упоминания нейропептиды, тахикинины, инсулиновые гормоны, проопиомеланокортин, дериватом которого является АКТГ, гормон роста, пролактин, рецепторы которых относятся к большому семейству гемопоезиновых: рецепторов к интерлейкинам, эритропоэтину, гранулоцитарно-макрофагальному колониеобразующему фактору [2, 6, 33, 56, 65–67, 79, 101, 127].

Зарубежными исследователями в ряде работ было установлено, что в процессе пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентные клетки кооперируются практически со всеми клеточными элементами различных органов и тканей. В этом плане показательны сообщения A.N.Barclay и соавт. [39] и V.J.Clark и соавт. [46], свидетельствующие, что на поверхности нейронов головного мозга экспрессируются молекулы, аминокислотная последовательность которых полностью идентична легкой цепи иммуноглобулинов. В соответствии с вышесказанным, W.H.Boyd и соавт. [44] выдвинули предположение, что, вероятно, именно этот факт является причиной того, что в ткани гипофиза (вне сосудистого русла) обнаружено присутствие значительного количества иммуноглобулина G (более 10 мкг/мл).

В настоящее время доказано, что цитокины – медиаторы межсистемного взаимодействия осу-

шествуют свои эффекты на достаточно удаленном расстоянии от их источника. Рецепторы к цитокинам на клетках лимфоидного ряда ответственны за коммуникацию ЦНС и иммунной системы. В серии публикаций была продемонстрирована способность проникновения цитокинов в мозг в сочетании с секрецией аналогичных веществ в самой ЦНС и соответствующим воздействием на фенотипические и функциональные параметры мозговых структур (гипоталамуса, таламуса, гиппокампа, гипофиза, хвостатого тела и др.), создавая единую, неразрывную цепь функционирования на этом уровне [71, 104, 114, 117, 119].

Цитокины влияют на выделение и обмен норадреналина и серотонина в головном мозге, в особенности в гипоталамусе и гиппокампе, оказывая при этом как стимулирующее, так и тормозящее воздействие на дофаминергические, серотонинергические, ацетилхолинергические и нейротрансмиттерные системы [41, 99, 116]. По убеждению отдельных исследователей это приводит к нейробиологическим и психотропным эффектам в связи с изменениями функций лимбической системы, обуславливая модулирование эмоционального состояния и активацию когнитивных функций [40, 42, 128].

На основании экспериментальных исследований было установлено, что определенные области лимбической системы могут быть объединены в иммунонейроэндокринные комплексы. Авторы предполагают, что различные стрессогенные стимулы вызывают в лимбической системе формирование различных эмоций, которые приводят к специфическим нейрохимическим изменениям. Эти изменения, в свою очередь, могут провоцировать, соответственно, специфические нарушения нейрональных, нейроэндокринных и иммунных функций [70].

Современные представления об интеграции систем были также расширены результатами исследовательских работ, подтверждающих способность гипоталамических нейросекреторных клеток экспрессировать не только рецепторы к интерлейкину-1 (IL-1), но и сам IL-1 [57]. Источниками цитокинов в ЦНС являются как инфильтрирующие лимфоциты [38, 57, 59], глиальные клетки, эндотелиальные клетки [86, 89, 90], так и собственно нейроны [61, 118, 126]. Заслуживающий интерес представляют экспериментальные данные J.Wybran и соавт. [129], установивших, что клетки астроцитарной глии обладают свойствами секретировать интерферон, выделение которого повышает экспрессию интерлейкина-2 (IL-2) в структурах мозга.

В работе K.Frei и соавт. [59] приводятся данные о способности астроцитов мозга через определенный фактор индуцировать пролиферацию интерлейкина-3 (IL-3). Однако механизмы их взаимодействия не раскрыты, хотя понятно, что цитокиновые рецепторы на глиальных клетках имеют важное значение в деятельности гомеостатической триады. G.C.Otero, J.E.Merrill и соавт. [108], а также

G.R.John и соавт. [77] отнесли глиальные клетки к основным цитокинпродуцирующим клеткам нервной системы. J.G.Norris и соавт. [105] установили, что нейротрансмиттеры могут активировать каскад цитокинов в ЦНС, например, норадреналин вызывает высвобождение интерлейкина – IL-6 из клеток астроглии.

Множество фактов, подтверждающих участие в нейроиммунотуляции структур ствола мозга, коры больших полушарий, перегородки, базальных ядер и лимбической структуры [1, 11, 32], доказывает взаимосвязь между когнитивными функциями и клетками иммунной системы [54, 86, 103].

1.2. Взаимосвязь цитокинов с психопатологическими нарушениями

Согласно современным представлениям, такие медиаторы иммунитета, как IL-1, IL-2, интерферон (INF- α), тимозин, фактор некроза опухоли (TNF), являясь важным звеном в системе интеграции нервной, иммунной и эндокринной систем, обладают психотропным действием. Нарушение их соотношения и синтеза может оказывать влияние на эмоциональное состояние и поведенческую активность [5, 22, 92, 93, 118, 119, 122, 125].

Имеются прямые экспериментальные данные T.J.Connor, B.E.Leonard [47], свидетельствующие о том, что иммунологическая активация вызывала стрессоподобное поведение у лабораторных животных, об участии цитокинов иммунного происхождения в развитии стресс-индуцированных состояний, а также закономерном изменении иммунных механизмов в условиях стресса. Этими авторами была выявлена корреляция между измененными иммунными, эндокринологическими и психосоматическими показателями.

В существующей литературе ведутся оживленные дискуссии о специфических особенностях психотропных эффектов цитокинов. Так, S.Kent, R.M.Bluthe и соавт. [80] к центральным эффектам IL-1 относят изменение некоторых поведенческих реакций, индукцию медленноволнового сна, утрату аппетита и снижение массы тела. В небольших концентрациях IL-1 способен оказывать анксиолитическое действие, но экспериментальные исследования показывают, что такой эффект наблюдается лишь в том случае, если ситуация, вызывающая тревогу, была знакома пробанду ранее [102]. Получены факты, подтверждающие взаимосвязь между IL-1 и такими симптомами, как слабость и увеличение продолжительности сна [19, 107]. M.Maes и соавт. [94] утверждают, что IL-1 влияет на психомоторику, болевое поведение и сон.

Доказано, что иммунные стрессоры, IL-1 и TNF обладают способностью стимулировать экспрессию и/или высвобождение кортикотропин-высвобождающего фактора (CRF) и аргинин-вазопрессина (AVP) в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, что приводит к стимуляции секреции адренкортикотропного гормона и, соответ-

ственно, к увеличению секреции глюкокортикоидов [73]. По мнению B.S.McEwen [97], кортикотропин-высвобождающий фактор и глюкокортикоиды могут повышать уровень тревоги и приводить к депрессии, вероятнее всего, воздействуя на серотониновые и другие нейротрансмиттерные системы в мезокортиколимбических областях.

H.Anisman и соавт. [37] пришли к заключению, что в результате таких воздействий синтез цитокинов в ЦНС de novo может отражать нарушения, происходящие в психической сфере. И, наоборот, изменения уровней IL-1 или TNF в центральной кровотоке или в ЦНС могут способствовать развитию психических расстройств вследствие влияния на центральные нейротрансмиттерные и нейроэндокринные процессы [74].

Широко обсуждается влияние TNF на функции структур мозга. В ряде публикаций было показано, что TNF ингибирует выделение гамма-аминомасляной кислоты в гипоталамусе и гипофизе [52, 131]. S.Hauley и соавт. [74] было установлено, что аналогично провоспалительным цитокинам, TNF повышает обмен норэпинефрина и серотонина в гипоталамусе, в частности, в паравентрикулярном ядре. Также, по мнению автора, TNF повышает обмен норэпинефрина в центральной части миндалевидного тела, дорсальной области гиппокампа и locus coeruleus, увеличивает потребление серотонина в медиальной префронтальной коре и центральной части миндалевидного тела.

Как показали экспериментальные исследования, TNF обладает токсическими эффектами, основным из которых является появление чувства безразличия, социальной отгороженности и безынициативности. У животных, которым вводились провоспалительные цитокины, такие, как IL-1, TNF или бактериальный эндотоксин (липолисахарид), наблюдалось снижение двигательной и социальной активности, увеличение продолжительности сна, снижение аппетита и поискового поведения, снижение ответа на стимулы, повышенная тревожность, птоз [35].

На основании анализа собственных многолетних исследований M.Maes [97] приходит к заключению, что гиперсекреция IL-6 является одним из ведущих механизмов в развитии депрессии. Принято считать, что IL-6 самостоятельно не влияет на эмоциональное состояние и поведение, но «содружественное» действие с IL-1, IL-2 и/или TNF способствует развитию «болезненного поведения» (sickness behavior). На медиаторном уровне IL-6 потенцирует выделение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) медиобазальным гипоталамусом и задним гипофизом [52].

Особую роль в развитии психических расстройств отводят также интерлейкину-2. Его максимальная концентрация наблюдается в гиппокампе, а экзогенное введение IL-2 вызывает психотические расстройства [38]. Некоторые исследователи объясняют этот факт влиянием IL-2 на дофаминовую передачу в ЦНС [130].

N.Muller и соавт. [104] высказали предположение, что нарушение памяти и узнавание обусловлены воздействием IL-2. По их мнению, гиперсекреция интерлейкина-2 является одним из факторов, участвующих в патофизиологических процессах при шизофрении. S.Zalcman, J.M.Green-Johnson и соавт. [130] связывают изменение концентрации в сыворотке крови IL-2 с ангедоническими расстройствами, а депрессивные нарушения – с повышенной концентрацией IL-6, гаптоглобина и простогландина E2 в плазме крови.

Обобщая представленные данные, S.Zalcman и соавт. [130] приходят к заключению, что поведенческие изменения, возникающие при введении цитокинов, являются не прямым их действием, а возникают вследствие нарушений мотивации, которые обусловлены влиянием цитокинов на центральные медиаторные механизмы. В этой связи, многие авторы предлагают рассматривать психопатологические нарушения не как следствие воздействия отдельного цитокина на иммунные или нейромедиаторные процессы, а как результат каскада изменений в системе цитокинов [35–37].

По убеждению M.Irwin [77], несмотря на то, что существует взаимосвязь между цитокинами и психопатологическими нарушениями, это не значит, что цитокины являются причиной развития аффективных или тревожных расстройств. Автор считает, что коморбидные факторы, а также индивидуальные особенности личности также могут лежать в основе изменений уровня цитокинов или их синтеза.

Таким образом, анализ литературных данных отражает растущий интерес к проблемам психонейроиммунологии, накопление сведений об участии иммунных механизмов в адекватном течении генерализованного адаптационного синдрома в норме и формировании иного состояния гомеостаза (аллостаза) в условиях аутоиммунной патологии [27].

В течение последнего десятилетия отмечается рост потока иммунологических исследований при больших депрессиях, доказывающих значение процессов активации и дисфункции иммунных клеток в их развитии. Однако, в наименьшей степени исследованными остаются иммунологические аспекты патогенеза психопатологических нарушений, которые встречаются с большой частотой при аутоиммунных заболеваниях и, несомненно, относятся к «болезням цивилизации», представляя актуальную медицинскую и социальную проблему. В частности, необходимо констатировать недостаточную проработку темы влияния иммунных факторов в патогенезе психических расстройств при тиреоидите Хашимото на этапе, предшествующем формированию гипотиреоза.

1.3. Современные методы терапии АИТ

Среди наиболее приоритетных и неотложных задач современной клинической медицины, связанных с решением разработки научно обоснованных программ охраны здоровья населения, особое

место занимают аспекты профилактики и эффективной терапии аутоиммунных дистиреоидных состояний, в частности, хронического аутоиммунного тиреоидита или зоба Хашимото [14, 21, 63, 75].

Подходы к терапии АИТ неоднозначны и противоречивы, что обусловлено отсутствием отчетливых представлений об особенностях клинической картины рассматриваемого заболевания на системном уровне с учетом формы зоба и фазы течения иммунного процесса. Так, согласно научным источникам, до недавнего времени клинико-терапевтическому рассмотрению в основном подвергались фазы субклинического (СГ) и манифестного гипотиреоза (МГ), без должного акцента на фазу эутиреоза, а также без учета особенностей психических нарушений на каждой из этих стадий [12, 18].

В клинической практике довлеют традиционные подходы к терапии АИТ, предусматривающие назначение тиреоидных препаратов, зачастую без исследования гормонального и иммунологического статуса пациентов.

Причина консерватизма в лечении тиреоидита Хашимото объясняется сложившимся стереотипом взглядов на эту форму аутоиммунной патологии, которая характеризуется торпидным, относительно доброкачественным течением и развивается в течение ряда лет без кажущегося ухудшения здоровья [12, 15, 55, 112].

Наиболее оптимальным из лекарственных препаратов в плане терапии АИТ, по мнению ведущих отечественных тиреодологов, считается левотироксин – весьма эффективный в отношении соматических проявлений заболевания, развивающихся на фоне гипотиреоза [13, 23]. Существует мнение, что назначение левотироксина в дозе 50–75 мкг/сутки в фазе эутиреоза вполне целесообразно, в связи с тем, что препараты тиреоидных гормонов не только профилактически компенсируют снижение функции щитовидной железы, но и препятствуют прогрессированию аутоиммунного процесса за счет снижения высвобождения антигенов из щитовидной железы [26]. Блокирование даже умеренной избыточной секреции ТТГ приводит к обратному развитию зоба или предупреждает его образование (супрессивная терапия) [109].

Другая группа специалистов в этой области исследования придерживается мнения, что, несмотря на назначение препаратов тиреоидных гормонов, активность аутоиммунного процесса при МГ остается высокой, а целесообразность использования левотироксина у больных в фазе СГ и в фазе эутиреоза вообще вызывает большие сомнения [43, 106].

Так, у пациентов в эутиреоидной фазе заболевания, на фоне терапии тиреоидными гормонами, нередко развиваются побочные эффекты в виде симптомов передозировки: чувство жара, потливость, сердцебиение, аритмии сердца, появление кардиалгии, артериальная гипертензия. В случаях

отсутствия клинических проявлений, избыточные дозы тироксина, блокирующие уровень ТТГ в крови, могут приводить к изменениям в периферических тканях (проявление «химического» гипертиреоза) и сопровождаться возрастанием частоты сердцебиения в ночное время, повышением в крови уровня печеночных ферментов – АЛТ и АСТ [25]. Кроме того, следует учитывать, что до сих пор отсутствует объективная оценка влияния левотироксина на молекулярные звенья, лежащие в основе аутоиммунного процесса при гипотиреозе, с последующим определением новых мишеней для перспективных лекарственных средств [30].

Таким образом, лечение АИТ тиреоидными препаратами может быть достаточно эффективным методом, но проводить его следует в строгом соответствии с показаниями, которые в процессе наблюдения должны пересматриваться.

Разработка современных концепций аутоиммунного генеза тиреопатий указывает на необходимость поиска активных лекарственных препаратов, обладающих иммуностропным и психокорректирующим действием [18].

Учитывая тот факт, что АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором отмечается выраженная гиперактивность гуморального иммунитета, проводились попытки его лечения иммунодепрессивными средствами, прежде всего, глюкокортикоидами. Общеизвестно, что глюкокортикоидные препараты подавляют аутоиммунные реакции и образование антитиреоидных аутоантител за счет угнетения В-лимфоцитов – предшественников клеток, продуцирующих антитела [115]. Как правило, терапию глюкокортикоидами рекомендуют проводить на фоне продолжающегося лечения тиреоидными гормонами, сроком 2,5–3 месяца. Однако установлено, что длительная терапия этим видом препаратов может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов: артериальной гипертензии, стероидного сахарного диабета, эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ожирения, кушингоидного синдрома. К тому же, установлено, что после отмены глюкокортикоидов наблюдается прогрессирующий рост зоба на фоне АИТ, что подтверждает мнение многих авторов о кратковременности эффекта кортикостероидов [23].

В последние годы появились сообщения об успешном лечении АИТ неспецифическими иммуномодуляторами (вобензим, левамизол, метронидазол, димефосфон, спленин, имунофан и др.) и специфическими иммуностропными средствами (тимоген, тималин, Т-активин) [30, 113]. Однако, даже после нескольких курсов лечения перечисленными препаратами, ремиссия (от полугода до 3–5 лет) наступает только в 5–7% случаев [24].

Данный метод лечения основан на кооперативном воздействии целенаправленно составленных смесей протеолитических ферментов на весь организм в целом. В отличие от традиционной фермент-

ной терапии действие системных энзимов не ограничивается тонким кишечником, а предполагает протеолитическую активность в крови и лимфе и тем самым влияние на целый ряд жизненно важных процессов [84]. В настоящее время созданы различные лекарственные формы, которые в зависимости от комбинаций представленных в них ферментов, предполагают предпочтительную эффективность при различных заболеваниях.

Особое предпочтение отводится базисному препарату системной энзимотерапии (СЭТ) – вобэнзиму в связи с наиболее широким спектром представленных в нем ферментов (бромелайн, папаин, химотрипсин, трипсин, панкреатин, амилаза, липаза), которые в комбинации с рутином обеспечивают наибольший диапазон патогенетических эффектов. Согласно многочисленным литературным данным, вобэнзим обладает противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и иммуномодулирующим действием [9]. Причем, иммуотропный эффект препарата обеспечивается несколькими взаимосвязанными механизмами, основными из которых являются: ингибирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), с подавлением продукции новых, усилением расщепления и улучшением элиминации старых [121] за счет стимуляции фагоцитарной функции макрофагов и нейтрофилов [64]; регуляция метаболизма цитокинов (ЦТК), что проявляется протеолитическим расщеплением цитокиновых полимеров, отщеплением (шеддингом) клеточных рецепторов к ним, модуляцией адгезивных молекул [84]; торможение адгезивных молекул [9].

В литературе имеются единичные данные об использовании вобэнзима при АИТ. Однако следует отметить, что, констатируя факты клинического улучшения обследуемых пациентов с тиреоидитом Хашимото на фоне проводимой терапии вобэнзимом, авторы не рассматривали динамику психоиммунологических параметров [12].

Обобщая данные по использованию иммуотропной терапии при АИТ, некоторые исследователи пришли к заключению, что эффективность применяемых методов восстановления иммунных параметров до адекватного уровня обнаруживает наличие их принципиальных недостатков. Авторы убеждены, что предложенные на сегодняшний день методы воздействия на иммунную систему, включая супрессию и стимуляцию, сопряжены с наличием ряда проблем: 1) наличие токсических либо иных повреждающих агентов; 2) отсутствие строгой иммуотропности, то есть вовлечение других тканей и систем организма; 3) проблематичность нормирования, продолжительности и интенсивности оказываемых воздействий на систему; 4) отсутствие специфичности стимуляции либо подавления активности определенных субпопуляций клеток иммунной системы [17, 111].

Изучение механизмов развития аутоиммунных заболеваний позволило по-новому оценить тера-

певтическое действие многих известных препаратов и расширить показания к их применению [29]. Одним из их представителей является метотрексат – лекарственный препарат, обладающий в малых дозах иммунодепрессивным действием и положительно зарекомендовавший себя в качестве средства базисной терапии ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе, аутоиммунного тиреоидита [12]. При клинических испытаниях метотрексата было доказано, что фармакологические эффекты препарата могут быть обусловлены его влиянием на синтез иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов [48, 60]. Другой точкой приложения метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов, играющих важную роль в деструкции тканей-мишеней [60].

В последнее время появился ряд сообщений об успешном использовании селена при терапии АИТ [62, 83, 124]. Клинические испытания селена продемонстрировали его эффективность в плане редукации показателей иммунологической реактивности организма у больных АИТ, что нашло свое отражение в снижении титра аутоантител к тиреопероксидазе, уменьшении объема щитовидной железы. Побочных эффектов на фоне терапии селеном не наблюдалось.

Анализ литературных источников свидетельствует, что среди методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы психокорректирующая терапия, несмотря на многоплановость имеющих место нарушений психического статуса, не только не заняла должных позиций, но часто даже не была представлена [18, 123].

Терапевтические приемы, направленные на редукацию психопатологических проявлений при АИТ, на сегодняшний день не имеют единого подхода и разрабатываются как в отрыве от патогенетического аспекта, так и без согласования со стандартной (гормональной) схемой лечения эндокринного заболевания.

На сегодняшний день, на основании выявленных психопатологических нарушений, широко обсуждается включение в терапевтическую схему антидепрессантов больным с различными стадиями гипотиреоза [43, 88, 98]. В арсенал терапевтических средств, рекомендуемых для купирования психопатологических синдромов при гипотиреозе, предлагали включать антидепрессанты и нейролептики в зависимости от структуры психопатологического синдрома. Самой эффективной, по мнению исследователей, является комбинированная терапия антидепрессантами (флувоксамин, амитриптилин, азафен и др.) и ноотропом – танаканом, обладающим психоактивирующим антиастеническим эффектом [18, 20, 50]. По мнению авторов, подобный подход к терапии пациентов с психопатологическими расстройствами при гипотиреозе будет способствовать позитивным изменениям психического состояния и не вызывать утяжеления проявле-

ний гипотиреоза. Исследователи особо подчеркивали, что указанные препараты, как правило, должны назначаться в минимальных дозировках в связи с особой чувствительностью к ним больных с эндокринными нарушениями [7, 34, 51, 53, 100].

Таким образом, вся совокупность представленных литературных данных свидетельствует о значительном прогрессе в понимании основ нейробио-

логии и иммунологии, а также о тесной интеграции нервной, эндокринной и иммунной систем, как составных частей общей системы адаптации, которые позволили не только подойти к рассмотрению патогенетических механизмов психоэндокринных расстройств при аутоиммунных процессах, но и к разработке комплексного лечения с учетом выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии // Пат. физиол. 2001. № 4. С. 3–10.
2. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития // Успехи физиологических наук. 2003. Том 34, № 4. С. 4–15.
3. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. эксперим. биол. 2001. Т. 131, № 1. С. 22–32.
4. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000. 217 с.
5. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М., 2005. С. 75–78.
6. Ашмарин И.П., Кулачев А.П., Чепурнов С.А. Каскадные однонаправленные регуляторные процессы, осуществляемые короткоживущими пептидами // Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. 1989. Т. 75, № 5. С. 627–632.
7. Белкин А.И. Психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы (клиника, патогенез, лечение): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1968. 42 с.
8. Бочанова Е.В. Психосоматические заболевания: полный справочник / Под ред. Ю.Ю.Елисеева. М.: Эксмо, 2003. 605 с.
9. Вальд М., Гонзикова М., Масиновский З. и соавт. Системная энзимотерапия: аутоиммунные заболевания: Практическое руководство для врачей. СПб.: Некоммерческое партнерство издателей, 1999. 96 с.
10. Велтугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 12–17.
11. Гриневич В.В., Волкова О.В., Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе: гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников при воспалении // Успехи современного естествознания. 2003. № 5. С. 57–62.
12. Гусова З.Р. Клинико-иммунологические особенности различных форм аутоиммунного тиреоидита и способы их иммунокоррекции: Дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2002. 154 с.
13. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Щитовидная железа и ее заболевания: Методические рекомендации. М., 2000. 161 с.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2003. № 6. С. 50–54.
15. Кандор В.И. Современные проблемы тиреологии // Проблемы эндокринологии. 1999. № 1. С. 3–8.
16. Касаткин Д.С. Синдром астении и синдром патологической утомляемости при ремитирующем рассеянном склерозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 27 с.
17. Кучинская Э.А., Шаврова Е.Н., Воронцова Т.В. Использование тимогена в комплексе с L-тироксином для лечения детей, больных аутоиммунным тиреоидитом Хашимото // Иммунопатология, аллергология и инфектология. 2000. № 2. С. 16–20.
18. Михайлова Е.Б. Особенности формирования психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза (клинико-динамический, клинико-терапевтический и социальный аспекты): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2006. 18 с.
19. Мороз И.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами и обоснование применения для их лечения иммунотропных препаратов: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 220 с.
20. Михайлова Е.Б., Гатин Ф.Ф. Клинико-терапевтические особенности психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза // Матер. научно-практич. конф. молодых ученых. Казань, 2006. С. 95–96.
21. Нелаева А.А., Бычков В.Г., Гладышев С.П. Патология щитовидной железы // Матер. I Всероссийской научно-практич. конф. М., 2000. С. 100.
22. Новиков Д.Д. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии больных с тревожными расстройствами: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 155 с.
23. Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Проблемы эндокринологии. 1997. № 4. С. 30–35.
24. Рафибеков Д.С., Калинин А.П. Аутоиммунный тиреоидит. Бишкек: КГМА, 1996. С. 158.
25. Старикова Л.Г. Критерии диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. VI, № 4. С. 93–95.
26. Сурков С.И., Назаров А.Н., Котова Г.А., Артемова А.М. Эффективность заместительной терапии L-тироксином при явных и скрытых формах гипотиреоза // Проблемы эндокринологии. 1990. № 5. С. 14–17.
27. Федорова Е.В. Иммунологические аспекты депрессивных расстройств невротического уровня: Дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2001. 135 с.
28. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001. 223 с.
29. Чичасова Н.В. Характеристика основных базисных препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита: Методическое пособие для последипломного образования. Тула, 1997. 44 с.
30. Шин Е.Ф., Сарвилина И.В. К вопросу об эффективности и безопасности применения иммунофана у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом // Анн. докл. 56-й итоговой научн. конф. студентов, молодых ученых и специалистов г. Ростов-на-Дону. 2002. С. 116.
31. Ader R., Cohen N., Felden A. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // Lancet. 1995. Vol. 345, N 8942. P. 99–103.
32. Akmaev I.G. Neuroimmunoendocrine interactions: their role in dysregulatory pathologies // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. 2001. Vol. 4. P. 3–10.
33. Akmaev I.G. Neuroimmunoendocrinology: beginning and prospective development // Usp. Fiziol. Nauk. 2003. Vol. 34, N 4. P. 4–15.
34. Andreou C., Bozikas V.P., Lagoudis A. et al. Treatment of neuropsychiatric symptoms associated with euthyroid Hashimoto thyroiditis with antidepressants: a case report // Gen. Hosp. Psychiatry. 2009. Vol. 31, N 2. P. 199–200.
35. Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness // Brain Behav. Immun. 2002. Vol. 16. P. 513–524.
36. Anisman H. Stress, immunity, cytokines and depression // Acta Neuropsychiatrica. 2002. Vol. 14. P. 251–261.
37. Anisman H., Merali Z., Hayley S. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments // Brain Behav. Immun. 2003. Vol. 17. P. 86–93.
38. Araujo D.M., Lapchak P.A., Collier B. et al. Localization interleukin-2 immunoreactivity and interleukin-2 receptors in the rat brain: interaction with the cholinergic system // Brain Res. 1989. Vol. 498. P. 257–266.
39. Barclay A.N., Clark M.J., McCaughan G.W. Neuronal-lymphoid membrane glycoprotein MRC OX-2 is a member of the immunoglobulin superfamily with a light-chain-like structure // Genes Proteins Immunol. 1986. P. 149–157.
40. Blalock J.E. The immune system as a sensory organ // J. Immunol. 1984. Vol. 132, N 3. P. 1067–1070.
41. Blalock J.E., Bost K.L. Neuroimmunoendocrinology // Prog. Allergy. 1988. Vol. 43. P. 1–165.
42. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication // Immunol. Today. 1994. Vol. 15, N 11. P. 504–511.
43. Bono G., Fancelli R., Blandini F. et al. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment // Acta Neurol. Scand. 2004. Vol. 110, N 1. P. 59–66.
44. Boyd W.H., Jichici D., Sathasivam P. IgG detected by ELISA in bovine pituitary intraglandular colloid, a non-vascular holocrine secretion of intermediate lobe cells // Endocrinol. Exp. 1987. Vol. 21, N 1. P. 31–42.
45. Brambilla F., Perna G., Bellodi L. et al. Plasma interleukin-beta and tumor necrosis factor alpha concentrations in obsessive compulsive disorders // Biol. Psychiatry. 1997. Vol. 42. P. 976–981.
46. Clark V.J., Gagnon J., Williams A.F., Barclay A.N. MRC OX-2 antigen: a lymphoid/neuronal membrane glycoprotein with a structure like

- a single immunoglobulin light chain // *Embo. J.* 1987. Vol. 4, N 1. P. 113–118.
47. Connor T.J., Leonard B.E. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders // *Life Sci.* 1998. Vol. 62, N 7. P. 583–606.
48. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* 1997. N 23. P. 739–755.
49. Dantzer R., Konsman J.P. et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? // *J. Auton. Neurosci.* 2000. Vol. 85, N 1–3. P. 60–65.
50. Davis J.D., Stern R.A., Flashman L.A. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly // *Curr. Psychiatry Rep.* 2003. Vol. 5, N 5. P. 384–390.
51. Davis J.D., Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility // *Minerva Endocrinol.* 2007. Vol. 32, N 1. P. 49–65.
52. De Laurentiis A., Pisera D., Lasaga M. et al. Effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha on GABA release from mediobasal hypothalamus and posterior pituitary // *Neuroimmunomodulation.* 2000. Vol. 7, N 2. P. 77–83.
53. Dickson A., Toft A., O'Carroll R.E. Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants // *Psychol. Med.* 2009. Vol. 39, N 9. P. 1567–1576.
54. Durkin T.P. Spatial working memory over long retention intervals: dependence on sustained cholinergic activation in the septohippocampal or nucleus basalis magnocellularis-cortical pathways? // *Neuroscience.* 1994. Vol. 62. P. 681–693.
55. El Hajj G., Yahya A.F., Medlej R. et al. Autoimmune thyroid disease. Clinical and biological correlations // *J. Med. Liban.* 2009. Vol. 57, N 4. P. 218–225.
56. Ericsson A., Geenen V., Robert F. et al. Expression of preprotachykinin-A and neuropeptide-Y messenger RNA in the thymus // *Mol. Endocrinol.* 1990. Vol. 4, N 8. P. 1211–1218.
57. Farrar W.L., Hill J.M., Harel-Bellan A., Vinocour M. The immune logical brain // *Immunol. Rev.* 1987. Vol. 100. P. 361–378.
58. Feldkamp J. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2009. Vol. 134, N 49. P. 2504–2509.
59. Frei K., Bodmer S., Schwerdel C., Fontana A. Astrocytes of the brain synthesize interleukin-3-like factors // *J. Immunol.* 1985. Vol. 4044, N 135. P. 40–47.
60. Furst D.E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* 1997. N 36. P. 1196–1204.
61. Gadiant R.A., Otten U. Expression of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-6 receptor (IL-6R) mRNAs in rat brain during postnatal development // *Brain Res.* 1994. Vol. 724. P. 4146.
62. Gartner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W. et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, N 4. P. 1687–1691.
63. Gartner R. Hashimoto thyroiditis // *MMW Fortschr. Med.* 2009. Vol. 5, N 6. P. 45.
64. Gebauer F., Ransberger K., Stauder G. et al. Enhancement of immune complex binding to cells by proteolytic enzymes // *Int. Congress Biologic Response Modifiers. USA, San Diego, California, 1993.* P. 607.
65. Geenen V., Legros J.J., Franchimont P. et al. The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus // *Science.* 1986. Vol. 232, N 4749. P. 508–511.
66. Geenen V., Legros J.J., Franchimont P. et al. The thymus as a neuroendocrine organ. Synthesis of vasopressin and oxytocin in human thymus epithelium // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1987. Vol. 496. P. 56–66.
67. Geenen V., Achour I., Robert F. et al. Evidence that insulin-like growth factor 2 (IGF2) in the dominant thymus peptide of the insulin super family // *Thymus.* 1993. Vol. 21, N 2. P. 115–127.
68. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome // *Am. J. Med.* 1998. Vol. 28, N 105. P. 355–428.
69. Guillemain R. The expanding significance of hypothalamic peptides, or is endocrinology a branch of neuroendocrinology // *Rec. Progr. Horm. Res.* 1977. Vol. 33. P. 1–20.
70. Haas H.S., Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology // *Progress Neurobiol.* 1997. Vol. 51. P. 195–222.
71. Harbuz M.Z., Stephano A., Sarlis N., Lightman S.L. The effects of recombinant interleukin (IL)-1 alpha, IL-1 beta or IL-6 on hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation // *J. Endocrinol.* 1992. Vol. 133. P. 349–355.
72. Harting H.P., Walters K., Toyka K. Substance P: binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages // *J. Immunol.* 1986. Vol. 136. P. 3856–3863.
73. Hayley S., Lacosta S., Merali Z. et al. Central monoamine and plasma corticosterone changes induced by a bacterial endotoxin: sensitization and cross-sensitization effects // *Eur. J. Neurosci.* 2001. Vol. 13, N 6. P. 1155–1165.
74. Hayley S., Poulter M.O., Merali Z., Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity // *Neuroscience.* 2005. Vol. 135, N 3. P. 659–678.
75. Hidaka Y. Chronic thyroiditis (Hashimoto's disease) // *Nippon Rinsho.* 2005. Vol. 63, Suppl. 10. P. 111–115.
76. Hiramoto R.N., Rogers C.F. Psychoneuroendocrine immunology: site of recognition, learning and memory in the immune system and the brain // *Int. J. Neurosci.* 1997. Vol. 92, N 3–4. P. 259–285.
77. Irwin M. Immune correlates of depression // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. Vol. 461. P. 1–24.
78. John G.R., Lee S.C., Brosnan C.F. Cytokines: powerful regulators of glial cell activation // *Neuroscientist.* 2003. Vol. 9, N 1. P. 10–22.
79. Kelly P.A., Ali S., Rozakis S. et al. The growth hormone/prolactin receptor family // *Res. Progr. Horm. Res.* 1993. Vol. 48. P. 123–164.
80. Kent S., Bluthé R.M., Dantzer R. et al. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89, N 19. P. 9117–9120.
81. Kiess W. Stress related immune regulation // *J. Pediatr. Pathol.* 1992. Vol. 27, N 5. P. 113–117.
82. Kramer C.K., Tourinho T.F., de Castro W.P., da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies // *Arch. Med. Res.* 2005. Vol. 36, N 1. P. 54–58.
83. Kahrle J., Gartner R. Selenium and thyroid // *Best Pract. Res Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 23, N 6. P. 815–827.
84. Klaschka F. Oral enzymes – new approach to cancer treatment: Immunological concepts for general and clinical practice; Complementary cancer treatment. Grafelting, Germany: ForumMedizm, 1996. 220 p.
85. Kvetnoy I.M. Neuroimmunoenocrinology: where is the field for study? // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23, N 2. P. 119–120.
86. Lamour Y., Bassant M.H., Senut M.C., Dutar P. Brain aging, Alzheimer's disease and the cholinergic system // *Neurotransmission Cerebro-vascular Function.* 1989. Vol. 1. P. 3–28.
87. Lapchak P., Araujo D., Quirion R., Beaudet A. Immunohistochemical localization of interleukin 2-like immunoreactivity and interleukin 2 receptors (Tac antigen-like immunoreactivity) in rat brain // *Neuroscience.* 1991. Vol. 44. P. 173–184.
88. Lass P., Slawek J., Derejko M., Rubello D. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33, N 2. P. 75–84.
89. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later // *Science.* 1987. Vol. 237. P. 1154–1162.
90. Licinio J., Wong M., Gold P.W. Localization of interleukin-1 receptor antagonist mRNA in rat brain // *Endocrinology.* 1991. Vol. 129. P. 562–564.
91. Licinio J., Wong M.L., Gold P.W. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 mRNA is localized in rat hypothalamus and hippocampus // *Neuroreport.* 1992. Vol. 3. P. 753–756.
92. Lyte M., Ernst S., Driemeyer J., Baissa B. Stain-specific enhancement of splenic T-cell mitogenesis and macrophage phagocytosis following peripheral axotomy // *J. Neuroimmunol.* 1991. Vol. 31. P. 1–8.
93. Madden K.S., Moynihan J.A., Brenner G.J. et al. Sympathetic nervous system modulation of the immune system, 111. Alterations in T and B cell proliferation and differentiation in vitro following chemical sympathectomy // *J. Neuroimmunol.* 1994. Vol. 49. P. 77–87.
94. Maes M., Bosmans E., Meltzer H.Y. et al. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? // *Am. J. Psychiatry.* 1993. Vol. 150. P. 1189–1193.
95. Maes M., Cai Song. The effects of psychological stress on humans: increased population of proinflammatory cytokines and a like response in stress-induced anxiety // *Cytokine.* 1999. Vol. 10, N 4. P. 313–318.
96. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. Vol. 461. P. 25–46.
97. McEwen B.S., Sapolsky R.M. Stress and cognitive function // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995. Vol. 5. P. 205–216.
98. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism – what level of TSH is an indication for substitution? // *MMW Fortschr. Med.* 2006. Vol. 2, N 9. P. 26–29.
99. Marie J., Wakkach A., Coudray A., Chastre E. et al. Functional expression of receptors for calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and vasoactive intestinal peptide in the human thymus and thymomas from myasthenia gravis patients // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162, N 4. P. 2103–2112.
100. Mistry N., Wass J., Turner M.R. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic // *Pract. Neurol.* 2009. Vol. 9, N 3. P. 145–156.

101. Mndez I., Cario C., Daz L. Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects // *Rev. Invest. Clin.* 2005. Vol. 57, N 3. P. 447–456.
102. Montkowski A., Landgraf R., Yassouridis A. et al. Central administration of IL-1 reduces anxiety and induces sickness behaviour in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997. Vol. 58, N 2. P. 329–336.
103. Muir J.L., Everitt B.J., Robbins T.W. AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain significant role for the cortical cholinergic system in attentional function // *J. Neuroimmunol.* 1994. Vol. 14. P. 2313–2326.
104. Muller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *J. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1998. Vol. 22, N 1. P. 1–33.
105. Norris J.G., Benveniste E.N. Interleukin-6 production by astrocytes: induction by the neurotransmitter norepinephrine // *J. Neuroimmunol.* 1993. Vol. 45, N 1–2. P. 137–145.
106. Okamoto Y. Hashimoto's thyroiditis // *Nippon Rinsho.* 2006. Vol. 28, Suppl. 1. P. 434–437.
107. Opp M.R., Imeri L. Sleep as a behavioral model of neuro-immune interactions // *J. Acta Neurobiol. Exp. (Warsz).* 1999. Vol. 59, N 1. P. 45–53.
108. Otero G.C., Merrill J.E. Cytokine receptors on glial cells // *J. Glia.* 1994. Vol. 11, N 2. P. 117–128.
109. Padberg S., Heller K., Usadel K.H. et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? // *Thyroid.* 2001. Vol. 11, N 3. P. 249–255.
110. Peltola J., Laaksonen J., Haapala A.M. et al. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels // *Seizure.* 2002. Vol. 11, N 1. P. 44–46.
111. Pollack I.F., Okada H., Chambers W.H. Exploitation of immune mechanisms in the treatment of central nervous system cancer // *J. Semin. Pediatr. Neurol.* 2000. Vol. 7, N 2. P. 131–143.
112. Poropatch C., Marcus D., Oertel Y.C. Hashimoto's thyroiditis: fine-needle aspirations of 50 asymptomatic cases // *Diagn. Cytopathol.* 1994. Vol. 11, N 2. P. 141–145.
113. Ransberger K., Stauder G., Streichhan P. Enzymkombinationsspreparat. Wobenzym® -N, Mulsal® N and Phlogenzym® – wissenschaftliche Monographie zur Praklmik. Forum Medizin Verlag Grafelfing, Germany. 1991. 196 p.
114. Rivest S., Lacroix S. Influence of cytokines on neuroendocrine functions during immune response. Mechanisms involved and neuronal pathways // *J. Ann. Endocrinol. (Paris).* 1995. Vol. 56, N 3. P. 159–167.
115. Rook G.A. Glucocorticoids and immune function // *J. Baillieres. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 3, N 4. P. 567–581.
116. Rinner I., Schauenstein K. Detection of choline-acetyltransferase activity in lymphocytes // *J. Neurosci. Res.* 1993. Vol. 35. P. 188–191.
117. Sellami S., de Beurepaire R. Hypothalamic and the sites of action of interleukin-1 on food intake, body temperature and pain sensitivity in the rat // *Brain Res.* 1995. Vol. 694. P. 69–77.
118. Schobitz B., De Kloet E.R., Holsboer F. Gene expression and function of interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain // *Prog. Neurobiol.* 1994. Vol. 44. P. 397–432.
119. Schobitz B., Sutanto W., Carey M.P. et al. Endotoxin and interleukin-1 decrease the affinity of hippocampal mineralocorticoid (type 1) receptor in parallel to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Neuroendocrinology.* 1994. Vol. 60. P. 124–133.
120. Smith E.M., Blalock J.E. A molecular basis for interaction between the immune and neuroendocrine systems // *Int. J. Neurosci.* 1988. Vol. 38, N 3–4. P. 455–464.
121. Steffen C., Smolen J., Miehike K. et al. Enzymtherapie Vergleich mit Immunkomplexbestimmungen bei chronischer Polyarthritis // *Zeitsch. Rheumatologie.* 1987. 88 p.
122. Tsao C.W., Cheng J.T., Shen C.L., Lin Y.S. 6-Hydroxydopamine induces thymocyte apoptosis in mice // *J. Neuroimmunol.* 1996. Vol. 65. P. 91–95.
123. Turker O., Karapolat I. There is immunological benefit of selenium treatment in autoimmune thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, N 4. P. 1687–1691.
124. Turker O., Kumanlioglu K., Karapolat I., Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 190, N 1. P. 151–156.
125. Turrin N.P., Gayle D., Ilyin S.E. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide // *Brain Res. Bull.* 2001. Vol. 54. P. 443–453.
126. Van Dam A.M., De Van Dam, Vries H.E. et al. Interleukin-1 receptors on rat brain endothelial cells: a role in neuroimmune interaction? // *FASEBJ.* 1996. Vol. 10. P. 351–356.
127. Weigent D.A., Blalock J.E. Interactions between neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors // *Immunol. Res.* 1987. N 100. P. 79–108.
128. Werner-Felmayer G., Werner E.R., Fuchs D. et al. Characteristics of interferon hormones // *Mol. Brain Res.* 1989. Vol. 29. P. 23–34.
129. Wybran J., Appelboom T., Famaey J.P. et al. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T-lymphocytes // *J. Immunol.* 1979. Vol. 123, N 3. P. 1068–1071.
130. Zalman S., Green-Johnson J.M., Murray L. et al. Interleukin-2-induced enhancement of an antigen-specific IgM plaque-forming cell response is mediated by the sympathetic nervous system // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. Vol. 271. P. 977–982.
131. Zorrilla E.P., Luborsky L., McKay J.R. et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review // *Brain Behav. Immun.* 2001. Vol. 15, N 3. P. 199–226.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЭНДОКРИННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ. ЧАСТЬ 2

Г. П. Иванова, Л. Н. Горобец

Проведен анализ литературных данных, касающихся вопросов нейроиммунных взаимодействий, взаимосвязи цитокинов с психопатологическими нарушениями, а также современных методов терапии аутоиммунного тиреоидита. Показан значительный прогресс в понимании тесной интеграции нервной, эндокринной и иммунной систем, как составных частей общей системы адаптации, которые позволили

не только подойти к рассмотрению патогенетических механизмов психоэндокринных расстройств при аутоиммунных процессах, но и к разработке комплексного лечения с учетом выявленных нарушений.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, гомеостаз, цитокины, психопатология.

MODERN VIEWS ON CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL AND IMMUNO-ENDOCRINE INTERACTIONS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS. PART II

G. P. Ivanova, L. N. Gorobets

The article reports the results of review of literature concerning neuro-immune interactions, relation of cytokines to psychopathological disturbances, and contemporary treatment of autoimmune thyroiditis. It shows significant progress in understanding the integrated nature of nervous, endocrine and immune systems – all being the constituents of the global

adjustment system. This approach provides a modern view on pathogenetic mechanisms of psychoendocrinological disorders in autoimmune processes and on development of relevant therapies.

Key words: neuroimmunoendocrinology, homeostasis, cytokines, psychopathology.

Иванова Галина Павловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: galina.p.ivanova@gmail.com

Горобец Людмила Николаевна – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ СЕРТРАЛИНА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

(расширенные рефераты зарубежных публикаций)

СРАВНЕНИЕ СЕРТРАЛИНА И ДРУГИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ¹

А. Киприани, Т. Ла Ферла, Т. А. Фурукава, А. Сигноретти, А. Накагава,
Р. Чурчилл, Х. МакГвир

Италия, Япония, Великобритания

В клинических руководствах селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) рассматриваются как препараты первой линии при лечении депрессивных расстройств. Однако, как указывают авторы, имеются некоторые основания предполагать, что сертралин имеет определенные преимущества перед другими антидепрессантами.

Авторы осуществили поиск в ряде баз данных: MEDLINE (1966–2008 гг.), EMBASE (1974–2008 гг.), the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, the Cochrane Central Register to Controlled Trials (до июля 2008 г.). Для получения дополнительных данных использовались сведения, предоставленные фармацевтическими компаниями и экспертами в данной области.

В анализ включались только рандомизированные контролируемые исследования, посвященные сопоставлению сертралина и других антидепрессантов. После детального изучения 154 первоначально выявленных статей, в анализ было включено только 59 работ, удовлетворяющих строгим критериям отбора, из которых 58 были двойными слепыми. В 20 исследованиях сопоставлялись сертралин и трициклические антидепрессанты; в 16 сертралин и другие СИОЗС (флуоксетин – 7 работ, эсциталопрам – 2 работы, флувоксамин – 2 работы, пароксе-

тин – 1 работа, циталопрам – 2 работы и в двух случаях сертралин сравнивался с флуоксетином и пароксетином). Всего в исследованиях по изучению эффективности принимало участие 9303 чел., из которых 4732 получали сертралин, 4571 – другие антидепрессанты; в исследованиях по приемлемости терапии – 9950 чел. (5057 и 4893 пациентов соответственно).

В данном реферате приводятся результаты сравнения сертралина с другими СИОЗС. Всего в обзор вошло 19 исследований, посвященных изучаемому вопросу (общее количество больных – 2932 чел.).

В 8 исследованиях (1352 больных) анализировалась терапия небольшой длительности (6–12 недель): было показано, что при применении сертралина число респондеров превышает их количество среди больных, получавших флуоксетин (отношение шансов (ОШ) – 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,59–0,92; $p=0,007$). На этапе купирующей терапии (6–12 недели) отличий между сертралином и другими СИОЗС (эсциталопрамом, флуоксетином, флувоксамином, пароксетином) по количеству больных, достигших ремиссии, не выявлено. Также препараты (сертралин, с одной стороны, и флуоксетин и флувоксамин – с другой) не различались по этому показателю на раннем этапе терапии (1–4 неделя) и при последующей оценке лечения (сопоставлялись сертралин и флуоксетин на 16–24 неделе). Статистически значимых различий изменения тяжести расстройств по сравнению с исходным уровнем при сопоставлении перечисленных препаратов также не было обнару-

¹ Расширенный реферат статьи Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.F. et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Review. 2010. Issue 4. Art No: CD006117. DOI:10.1012/14651858. CD006117.pub4.

жено ни на одном из перечисленных выше этапов лечения.

Препараты также не отличались по количеству выбывших из исследования больных: как по любым причинам, так и в связи с недостаточной эффективностью. В то же время меньшее число пациентов, получавших сертралин, по сравнению с больными, лечившимися пароксетином, прекратило участие в исследованиях вследствие побочных эффектов (ОШ – 0,28; 95% ДИ – 0,08–0,96; $p=0,04$; 3 исследования, 311 участников). Для других СИОЗС различий по этому показателю выявлено не было. Число пациентов, у которых выявлены побочные эффекты было выше для сертралина по сравнению с эсциталопрамом (ОШ – 1,76; 95% ДИ – 1,06–2,94; $p=0,03$; 2 исследования, 489 участников). Сертралин не отличался от других СИОЗС по количеству больных, у которых регистрировались: тревога/ажитация, бессонница или, наоборот, сонливость,

сухость во рту, тошнота. Сертралин реже по сравнению с пароксетином вызывал запоры, проблемы с мочеиспусканием, аноргазмия, нарушение эякуляции и тремор. С другой стороны, при применении сертралина чаще, чем при использовании эсциталопрама или пароксетина наблюдалась диарея.

Несмотря на близкие результаты, полученные в исследованиях в отношении различных антидепрессантов, авторы отмечают тенденцию к некоторому преимуществу сертралина как в смысле эффективности, так и приемлемости терапии. Это, как указывают авторы, позволяет рассматривать сертралин в качестве серьезного кандидата на препарат «первой линии» при лечении большого депрессивного расстройства. Особенно обоснованной данная рекомендация может считаться в случае наличия соматической патологии и, в первую очередь у больных с нестабильной стенокардией и недавно перенесших инфаркт миокарда.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ ТЕРАПИИ 12 АНТИДЕПРЕССАНТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ: МЕТА-АНАЛИЗ С МНОЖЕСТВЕННЫМ СОПОСТАВЛЕНИЕМ²

А. Киприани, Т. А. Фурукава, Дж. Саланти, Дж. Р. Геддес, Дж. П. Т. Хиггинс, Р. Чурчилл, Н. Ватанабе, А. Накагава, И. М. Омори, Х. МакГвир, М. Танзелла, К. Барбуи

Италия, Япония, Греция, Великобритания

Результаты традиционных мета-анализов нередко разноречивы в отношении эффективности антидепрессантов второго поколения, в связи с чем авторы использовали метод, позволяющий учитывать данные, полученные как при прямом сравнении препаратов, так и при косвенном их сопоставлении (когда результаты лечения лекарственными средствами, применяемыми в разных исследованиях, сравниваются, используя для этого общий препарата сравнения, назначавшегося в них).

В результате тщательного анализа исследований, содержащихся в базах данных, в том числе фармацевтических компаний, регулирующих агентств и исследователей, из 345 потенциально имеющих отношение к изучаемой теме статей было отобрано 117 работ, опубликованных в период с 1991 г. по ноябрь 2007 г. и посвященных краткосрочным (6–12 недель), рандомизированным, контролируемым исследованиям антидепрессантов (бупропион, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, мirtазапин,

пароксетин, ребокситин, сертралин, венлафаксин – всего 12 препаратов). Количество больных с униполярной большой депрессией, включенных в эти исследования составило 25 928 чел. (64% из них – женщины); 24 595 пациентов были включены в анализ эффективности лечения (111 исследований) и 24 693 – в анализ приемлемости терапии (112 исследований). Средняя длительность исследований составила 8,1 недели, средняя выборка – 109,8 чел. (от 9 до 357 чел.).

Исследования с прямым сопоставлением препаратов показали преимущества в эффективности эсциталопрама над циталопрамом; циталопрама над ребоксетином и пароксетином; мirtазапина над флуоксетином и венлафаксином; сертралина над флуоксетином и венлафаксина над флуоксетином и флувоксамином.

Мета-анализ с множественным сопоставлением продемонстрировал большую эффективность эсциталопрама, мirtазапина, сертралина и венлафаксина, чем дулоксетина, флуоксетина, флувоксамина, пароксетина и ребоксетина. Ребоксетин был значительно менее эффективным, чем другие 11 антидепрессантов.

В отношении приемлемости терапии, дулоксетин и пароксетин переносились хуже, чем эсциталопрам и сертралин; флувоксамин – хуже, чем цита-

² Расширенный реферат статьи Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: multiple-treatment meta-analysis // Lancet. Vol. 373. P. 746–758.

лопрам, эсциталопрам и сертралин; венлафаксин – хуже, чем эсциталопрам; ребоксетин – хуже бупропиона, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина и сертралина. Наоборот, переносимость эсциталопрама и сертралина была лучше, чем дулоксетина, флувоксамина, пароксетина и ребоксетина.

В целом, миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин обнаруживали наибольшую эффективность, а эсциталопрам, сертралин, бупропион и циталопрам лучше переносились, чем другие антидепрессанты. Авторы делают вывод, что, вследствие хорошего баланса между

эффективностью и переносимостью, два из изученных антидепрессантов (эсциталопрам и сертралин) являются предпочтительными для начала терапии больных с большим депрессивным расстройством умеренной или значительной тяжести. При этом авторы, отмечая, что хотя в задачи данного исследования не входило осуществление стоимостного анализа терапии, все же указывают, что с известными оговорками, с экономической точки зрения сертралин является предпочтительным вследствие его более низкой цены в большинстве стран.

БЕЗОПАСНОСТЬ В ДВОЙНЫХ-СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ СЕРТРАЛИНА У ВЗРОСЛЫХ: АНАЛИЗ ПУЛА³

Д. Г. Вандербург, Э. Батзар, И. Фогель, Ш. М. Е. Кремер

США

Авторы указывают, что риск суицида выявляется при многих психиатрических заболеваниях, включая расстройства настроения, тревожное расстройство и шизофрению. Случаи суицидов в связи с психической патологией были предметом обсуждений и темой дискуссий на протяжении десятилетий, интенсифицируясь в 90-е годы и попав в фокус интереса регулирующих органов в 2003–2004 гг.

В 2003 году в ответ на продолжающиеся публичные обсуждения безопасности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), Комитет по безопасности медикаментов Объединенного Королевства поставил ряд вопросов в отношении возможного увеличения риска суицидального поведения детей и подростков при их лечении СИОЗС. Вслед за результатами анализа пароксетина, осуществленного компанией ГлаксоСмитКляйн и показавшего статистически значимое увеличение суицидального поведения при назначении пароксетина по сравнению с плацебо, Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) США потребовала от производителей всех 9 антидепрессантов изучить этот вопрос, предоставив информацию в базу данных FDA. Риск суицидальности был изучен с использованием комбинированного анализа результатов краткосрочных (от 4 до 16 недель), плацебо-контролируемых исследований у детей и подростков с большим депрессивным расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством и другими психическими нарушениями, включив в общей сумме 24 клинических исследова-

ния (4 400 пациентов). Анализ связанных с суицидом «нежелательных явлений»⁴ проводился с использованием суммирующих описаний для каждого выявленного случая суицидального поведения, «серьезного нежелательного явления»,⁵ повреждения, возникшего в результате несчастного случая, и случайной передозировки препарата. Описания были «ослеплены» и подвергнуты независимой оценке со стороны 10 экспертов в области детской суицидологии из Колумбийского университета. Для оценки результатов «суицидального поведения и мыслей» использовались такие понятия как «суицидальная попытка», «подготовительные действия к надвигающемуся суицидальному поведению», «суицидальные мысли». В анализируемых клинических исследованиях не было выявлено ни одного случая суицидальной попытки, при общем риске суицидального поведения или мыслей, установленном для всех препаратов, назначаемых по любым показаниям, на уровне 1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) равен 1,28–2,98). На основе этих результатов, то есть возможном сигнале об увеличенном риске суицидальности в связи с краткосрочным использованием антидепрессантов в

⁴ Под нежелательным явлением (adverse event – АЕ) в клинических исследованиях понимают любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может быть связано или не связано с применением исследуемого препарата, но которое возникло в период проведения исследования (ред.).

⁵ Серьезное нежелательное явление (severe adverse event – SAE) – нежелательное явление, которое привело к госпитализации пациента или ее продлению, его смерти, стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности, создает угрозу жизни или представляет собой врожденную аномалию или дефект развития (ред.).

³ Расширенный реферат статьи Vanderburg D.G., Batzar E., Fogel I., Kremer C.M.E. A pooled analysis of suicidality in double-blind, placebo-controlled studies of sertraline in adults // J. Clin. Psychiatr. 2009. Vol. 70, N 5. P. 674–683.

детской практике, Совет по психофармакологическим препаратам (Psychopharmacologic Drug Advisory Committee) в 2004 году рекомендовал FDA добавить соответствующее предупреждение в инструкцию к препаратам, чтобы известить пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход, о возможном риске.

У взрослых, мета-анализы, опубликованные в 2001–2033 гг., были изучены на предмет потенциальной связи между суицидами и антидепрессивной терапией, в результате чего было установлено, что риск завершённых суицидов одинаков для антидепрессантов и плацебо. Также не было выявлено увеличения риска суицидов при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо в повторном анализе данных FDA. Однако в ряде работ были представлены неоднозначные результаты в отношении увеличения риска самоповреждений, суицидальных попыток и завершённых суицидов у взрослых, получающих антидепрессивную терапию.

С учетом подобных противоречий, в конце 2004 г. FDA затребовало от всех производителей антидепрессантов в США данные, касающиеся возможных нежелательных явлений, связанных с суицидальным поведением лиц в возрасте 18 лет и старше. Заключительный анализ включал результаты 372 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, включая сертралин и не выявил риска отрицательного влияния препаратов на суицидальные мысли и суицидальное поведение («подготовительные действия или более того»). Однако при по возрастной оценке отмечалось увеличение риска по этим показателям для пациентов моложе 25 лет. У больных от 25 до 64 лет не обнаруживалось изменения суицидального поведения при протективном влиянии антидепрессивной терапии на суицидальные мысли. У пациентов 65 лет и старше было выявлено уменьшение риска развития как суицидальных мыслей, так и суицидального поведения.

Исследования сертралина, включенные в анализ FDA, были краткосрочными – длительностью до 17 недель. Для более всесторонней оценки Пфайзер Инк. провел дополнительную оценку исследований любой длительности, проводимых в соответствии с исследовательской стратегией FDA. Осуществленный анализ имел целью определить возможные связанные с суицидальной активностью нежелательные явления, возникающие у взрослых пациентов при проведении спонсируемых Пфайзером клинических исследований сертралина 2–4 фазы при сравнении с плацебо.

Метод

Анализируемые исследования проводились в период с середины 1980-х до середины 2000-х гг. Изучались нежелательные явления (НЯ), возникающие в период двойной-слепой фазы исследования, а также 1 день после прекращения лечения

(для длительных исследований этот период был увеличен до 30 дней). Поиск осуществлялся по определенным FDA ключевым словам (например, несчастный случай, падение с высоты, передозировка, повешение, порез, огнестрельное ранение, ожог, отравление, самоповреждение, суицидальная попытка, увечье, утопление, ушиб и др.), которые могли упоминаться в описаниях НЯ, выполненным в соответствии с инструкцией FDA. Описание были «ослеплены» в отношении применявшегося препарата и деталей, которые могли бы повлиять на оценку. Также FDA на основе подходов группы экспертов из Колумбийского университета была разработана категориальная система: завершённый суицид (код 1), суицидальная попытка (код 2), подготовительные действия в отношении угрожающего суицидального поведения (код 3), суицидальные мысли (код 4), самоповреждающее поведение с неизвестным намерением (код 5), отсутствие достаточной информации о событии со смертельным исходом (код 6), самоповреждающее поведение без суицидальных намерений (код 7), несчастный случай (код 8), отсутствие достаточной информации о событии без смертельного исхода (код 9). «Ослепленные» описания предоставлялись двум сертифицированным психиатрам, которые оценивали их на основе приведенных критериев. Для случаев, когда психиатры могли дать различную трактовку по одному и тому же описанию, было предусмотрено совместное обсуждение его для выработки общей точки зрения. При невозможности прийти к общему выводу предусматривалась возможность приглашения для оценки третьего психиатра.

Результаты

Во всех случаях оба эксперта независимо друг от друга одинаково оценили предоставленные «слепые» описания.

Анализ краткосрочных исследований. Всего в данном виде исследований участвовал 12 041 пациент: 3 857 чел. (2 171 из них получал сертралин и 1 686 – плацебо) принимали участие в 19 исследованиях, посвященных большому депрессивному расстройству, и 8 184 чел. (4 390 пациентов получали сертралин и 3 794 – плацебо) – в 56 исследованиях, изучавших применение препарата при других диагнозах, в том числе не имеющих отношения к психиатрии (например, ожирение, курение, фибромиалгия и др.). Как показывают результаты, «суицидальность» была диагностирована в 48 случаях, включая один случай завершённого суицида у пациента, получавшего плацебо и участвовавшего в исследовании, посвященном изучению влияния сертралина на негативную симптоматику при шизофрении.

Анализ исследований любой длительности. Общее количество суицидентов, принимавших участие во всех исследованиях, изучавших сертиндол, составило 99 чел. из 19 923 участников (2 897 человеко-лет приема сертралина и 2 306 человеко-лет приема

плацебо). Было выявлено 4 случая завершённых суицидов в группе принимавших сертиндол (10 917 чел.) – 0,04% и 3 случая на плацебо (9 006 чел.) – 0,03%. Статистически значимых различий по этому показателю между группами не было.

Анализ психиатрических исследований. Также не было отмечено статистически значимых различий в отношении риска суицидальности между сертралином и плацебо у больных с психиатрическими диагнозами: в краткосрочных исследованиях выявлено 18 пациентов из 5 863 получавших сертиндол, и 27 – среди 4 845 получавших плацебо. Данные, касающиеся только исследований больных с большим депрессивным расстройством, были аналогичными. В «недепрессивных» исследованиях обнаружено 13 пациентов (из 3 692 чел.) с нежелательными явлениями, связанными с суицидами, при лечении сертралином и 19 (из 3 159 чел.), получавших плацебо. При оценке исследований любой длительности: 51 (из 8 804) и 43 (из 7 134) соответственно; для лиц, *моложе 25 лет* – 4 (из 614) и 5 (из 458); *25–64 года* – 34 (из 6 806) и 33 (из 5 587); *65 лет и старше* – 5 (из 830) и 3 (из 641).

Обсуждение

Результаты проведенного анализа показывают отсутствие значимых различий в суицидальности для пациентов, лечившихся сертралином и плацебо, что соответствует данным FDA, согласно которым сертралин по сравнению с другими СИОЗС обнаруживал более низкий риск суицидальности.

Авторы обсуждают полученные результаты в сопоставлении с данными нескольких аналогичных исследований и интерпретируют некоторые рас-

хождения при общей тенденции к совпадению заключительных оценок. Особо следует отметить результаты, полученные при обработке базы данных 226 866 пациентов с диагнозом депрессия, показавшие протективную роль СИОЗС в отношении суицидальных попыток во всех изученных возрастных группах. Также указывается на важность включения авторами в анализ исследований любой длительности, поскольку суицидальный риск может быть наиболее высоким на начальных этапах антидепрессивной терапии. Приводится ссылка на масштабные эпидемиологические исследования, показавшие, что в клинической практике риск суицидальной попытки наибольший в течение месяца до начала лечения с последующим постепенным уменьшением в ходе лечения. При распространении аналитической базы на более отдаленные фазы лечения суицидальный риск может «растворяться». По этой причине авторы основывали свои выводы не только на исследованиях любой длительности, но отдельно выделяли также анализ краткосрочных, особенно психиатрических исследований со специальным вниманием к популяции с большим депрессивным расстройством, таким образом, охватывая больных, которые могли бы иметь максимальный суицидальный риск.

В заключение, авторы указывают на ограничение использованного ими метода анализа, присущее и другим подобным работам, связанное с изучением участников клинических исследований, в которых активные суицидальные тенденции стандартно являются критерием исключения, что отличается от повседневной клинической практики и является перспективой дальнейшего изучения.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТИНДОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ¹

Ж.-М. Азорин, А. Каладьян, Э. Факра, М. Адида

Госпиталь Св. Маргариты (Марсель, Франция)

Сертиндол – первый антипсихотический препарат, являющийся по своей химической структуре производным фенилиндола. Он был впервые введен на фармацевтический рынок Европы в 1996 году.

В данном обзоре представлены результаты исследований, касающихся эффективности, безопасности и переносимости сертиндола, опубликованные за последние 20 лет (1990–2010 гг., поиск осуществлялся в PubMed и был дополнен данными из опубликованных тезисов докладов на последних научных конгрессах).

Фармакодинамика. Антипсихотический эффект препарата связывается с селективным ингибированием D_2 -рецепторов в мезолимбической системе, а также $5HT_2$ и α_1 -рецепторов [30], причем *in vitro* сила аффинитета следующая: $5HT_{2A}$ -рецепторы \geq дофаминовые D_2 -рецепторы $>$ α_1 -адренергические рецепторы, тогда как *ex vivo* – $5HT_2 >$ α_1 -адренергические $>$ дофаминовые D_2 -рецепторы [20, 46].

В позитронно-эмиссионных исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, выявлено, что доза сертиндола 12 мг в день обеспечивает 100% связывание $5HT_{2A}$ -рецепторов [41]. Эффективность сертиндола у больных шизофренией обнаруживается при относительно низком (52–68%) связывании D_2 -рецепторов стриатума [39]. Связывание D_2 -рецепторов стриатума для сертиндола несколько ниже, чем для галоперидола или высоких доз рисперидона, но выше, чем для клозапина или оланзапина [24, 43]. При применении сертиндола (12–24 мг в день) было выявлено активирующее по сравнению с галоперидолом (4–16 мг в день) действие в дорсолатеральной и передней префронтальной коре [4], указывающее на большее влияние на негативную симптоматику и когнитивные функции. Сертиндол в отличие от галоперидола и ряда других атипичных антипсихотиков не нарушает некоторые когнитивные функции у крыс при однократном или хроническом применении

[12, 13, 47]. Наоборот, применение сертиндола может восстанавливать нарушенную вследствие введения фенциклидина исполнительскую функцию, что связывается с антагонизмом к $5HT_6$ -рецепторам [45].

Фармакокинетика и метаболизм. Сертиндол медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте и достигает максимальной концентрации в течение 10 часов после перорального приема у здоровых добровольцев [55–57]. Биодоступность составляет около 75% [33], связывание с протеинами плазмы – свыше 99% [17].

Экскреция препарата и метаболитов (дегидро-сертиндол и норсертиндол, оба не обладают клинической активностью) осуществляется преимущественно с фекалиями [33]. Препарат метаболизируется цитохромами P450 подтипов CYP2D6 и CYP3A. Период полужизни довольно значителен и составляет 53–102 часа, что может играть положительную роль в отношении приверженности к лечению [37].

У пожилых волонтеров не было выявлено клинически значимых различий по безопасности применения сертиндола по сравнению с добровольцами молодого возраста. Показано, что препарат был безопасен и хорошо переносился при применении у пациентов с деменцией при медленном увеличении дозы на 4 мг каждые 5 дней. В целом, высказываются общие рекомендации в отношении медленной титрации дозы и более низких дозировок для поддержания лечения пожилых больных [17, 55].

Назначение сертиндола противопоказано вместе с высокопотентными ингибиторами изофермента CYP3A, к которым относятся, в частности, некоторые антибиотики-макролиды, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ВИЧ протеазы [17]. Сертиндол не следует применять вместе с ингибиторами изофермента CYP2D6, например, флуоксетином и пароксетином [17]. Все эти препараты могут увеличивать концентрацию сертиндола в плазме в 2–3 раза [37]. Напротив, препараты, индуцирующие изоферменты CYP (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин), могут уменьшать концентрацию сертиндола в плазме [17].

¹ Расширенный реферат статьи Azorin J.-M., Kaladjian A., Fakra E., Adida M. Sertindole for the treatment of schizophrenia // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11, N 18. P. 3053–3064.

Наконец, сертиндол противопоказан в случаях назначения препаратов, значительно увеличивающих интервал QTc, к которым относятся антиаритмические средства Ia и III классов (хинидин, амиодарон), некоторые антипсихотики (тиоридазин), макролиды (эритромицин), отдельные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол), а также литий [17].

Клиническая эффективность. Эффективность сертиндола доказана в 5 двойных слепых, с параллельными группами, рандомизированных, плацебо и/или галоперидол-контролируемых исследованиях длительностью 6–8 недель [18, 34, 49, 53, 58] и одном рандомизированном, двойном-слепом, с параллельными группами, галоперидол-контролируемом 12-месячном исследовании [7]. Кроме того, было выполнено два рандомизированных контролируемых 12-недельных исследования с группой сравнения, получавшей рисперидон [3, 21].

Суммируя данные исследования, можно отметить, что по клинической эффективности (использовались шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), краткая психиатрическая рейтинговая шкала (BPRS) и шкала общего клинического впечатления – CGI) сертиндол значительно превосходил плацебо: только в одном из исследований различий не было выявлено при использовании низких доз – 8 мг или 12 мг в сутки, но они выявлялись для более высоких доз сертиндола; в других исследованиях эффективность по сравнению с плацебо обнаруживалась, начиная с дозы 12 мг в сутки. Эффективность сертиндола в дозе 16 мг или 24 мг в день и галоперидола (10 мг в день) значительно превышала результаты лечения сертинделом при назначении 8 мг в сутки [18].

При назначении сертиндола в дозе 24 мг в сутки оказалось, что пациенты более длительно удерживались в исследовании (максимальная продолжительность терапии – 365 дней) по сравнению с больными, получавшими галоперидол (10 мг в день) [7]. При этом в случаях назначения галоперидола отмечался более короткий период от начала лечения до «психотической декомпенсации», приводившей к госпитализации пациентов и, соответственно, к выбыванию из исследования, а также более быстрое исключение пациентов вследствие несоблюдения режима лечения. Улучшение по PANSS к 12 месяцу терапии в обеих группах было сходным.

В двух исследованиях сертиндол сопоставлялся с рисперидоном. В первом из них [3] больные (всего 187 чел.) получали сертиндол в дозе 12–24 мг или рисперидон – 4–10 мг в сутки на протяжении 12 недель. К концу курса терапии редукция симптоматики по шкале PANSS у пациентов, получавших сертиндол, была значительно выше, чем у больных, лечившихся рисперидоном. Во втором исследовании [21] сертиндол (12–24 мг в сутки) сопоставлялся с рисперидоном (6–12 мг в сутки) для лечения 217 резистентных больных шизофренией: значи-

мых различий (общая оценка по PANSS и BPRS) между группами выявлено не было.

Проведенные мета-анализы [9, 16, 29, 30] подтвердили преимущества в эффективности сертиндола по сравнению с плацебо при отсутствии значимых различий с антипсихотиками первого поколения, хотя в одном из обзоров [30] указывается, что сертиндол превосходит «старые» препараты в отношении профилактики рецидивов. Кохрейновский обзор [26] и мета-анализ прямых сравнительных исследований антипсихотиков второго поколения [31] не обнаружили различий в общей эффективности сертиндола и рисперидона.

В проведенных исследованиях показано, что *позитивная симптоматика* при назначении сертиндола подвергалась значительно большей редукции по сравнению с плацебо. Различия выявлялись также при назначении высоких доз сертиндола (16 мг и 24 мг в день) по сравнению с низкими (8 мг в день) [18]. Мета-анализы подтвердили преимущества сертиндола по сравнению с плацебо [29], но различий с нейролептиками первого поколения [16, 30] и рисперидоном [26, 31] выявлено не было.

Хотя в ряде исследований II фазы [34, 53] различий в динамике *негативной симптоматики* по PANSS при использовании сертиндола по сравнению с плацебо выявлено не было, в других работах такие отличия обнаруживались. Так, в американском исследовании статистически значимые различия с плацебо показаны при применении сертиндола в дозе 24 мг в день [49]. Еще в одной публикации [58] приводятся данные о преимуществах по сравнению с плацебо дозы сертиндола 20 мг в день (результаты по негативной субшкале PANSS и шкале для оценки негативных симптомов – SANS). В долгосрочном исследовании [7] более выраженная динамика негативной симптоматики по SANS была выявлена при применении сертиндола по сравнению с галоперидолом, но различия достигали статистически значимого уровня только на 2-м месяце терапии (возможно, этим объясняются результаты, полученные в краткосрочных исследованиях II фазы – *ред.*). Во французском исследовании [3] больные, лечившиеся сертинделом, обнаруживали статистически значимо более выраженное улучшение по сравнению с пациентами, получавшими рисперидон, хотя эти различия отсутствовали в американской работе, также сравнивавшей эти два препарата [21]. Проведенные мета-анализы подтвердили преимущества сертиндола в отношении влияния на негативную симптоматику по сравнению с плацебо [29], но не нашли различий при сопоставлении с антипсихотиками первого поколения [16, 30] и рисперидоном [26, 31].

Для изучения эффективности сертиндола в отношении *когнитивного функционирования* больных было осуществлено специальное исследование [15]. Было выявлено, что сертиндол значительно превосходил галоперидол по влиянию на исполнительскую функцию и выполнение задач, связанных

с временем реакции. Кроме того, отмечено положительное влияние препарата на *качество жизни* пациентов [5]. В ретроспективном наблюдательном перекрестном исследовании, в котором сертиндол назначался после неэффективности других антипсихотиков (344 пациента), выявлено улучшение социальных показателей после указанной смены препаратов [2]. Также было отмечено увеличение числа работающих больных и стабилизация отношений с окружающими. Улучшение качества жизни больных, получающих сертиндол, по сравнению с терапией нейролептиками первого поколения, было подтверждено в мета-анализе S. Leucht и соавт. [30].

Безопасность и переносимость. Мета-анализ, основанный на данных ряда исследований [23, 36, 42, 48, 54], показал, что *уровень смертности* среди пациентов, получающих сертиндол, составляет от 0,79 до 2,34 на 100 пациенто-лет применения (patient-years exposure – PYE), что сопоставимо с другими антипсихотиками второго поколения [35]. Обзор безопасности применения сертиндола, основанный на ретроспективном анализе данных о пациентах, участвующих в европейской программе, продемонстрировал аналогичные результаты: 0,51/100 PYE [27]. Недавнее Когортное проспективное изучение сертиндола (the Setindole Cohort Prospective Study – SCoP), представлявшее собой мультинациональное, рандомизированное, открытое, с параллельными группами и ослепленной классификацией результатов исследование, включавшее почти 10 000 пациентов с шизофренией, не выявило каких-либо различий между сертиндолом и рисперидоном в отношении смертности (от любых причин) [50].

Еще в одном недавнем исследовании [44] было показано, что как при применении нейролептиков первого поколения, так и при назначении новых антипсихотиков, имеется сходный дозозависимый риск внезапной кардиальной смерти. В данном исследовании анализировались такие препараты как клозапин, кветиапин, оланзапин и рисперидон. Имеются данные, что zipразидон может увеличивать интервал QTc [52], однако согласно данным, полученным в исследовании CATIE [32], он не отличается в этом отношении от оланзапина, рисперидона и кветиапина.

Для пациентов, получавших сертиндол в клинических исследованиях, число случаев, когда интервал QTc превышал пороговое значение 500 мс, составило 3,1% в краткосрочных исследованиях и 4% – в долгосрочных. Увеличение данного показателя являлось дозозависимым и обычно происходило на начальных этапах лечения. Однако у больных, получавших терапевтические дозы сертиндола, не было зарегистрировано случаев желудочковой тахикардии [22]. Более того, отсутствовали статистически значимые различия между частотой появления признаков *torsades de pointe* у больных, лечившихся сертиндолом, и пациентов, получавших галоперидол или плацебо

[51]. Согласно базе данных по безопасности сертиндола, полученной на основе краткосрочных и долгосрочных исследований, увеличение интервала QTc составляет 19,0 мс и 15,8 мс соответственно [22]. Тем не менее, в одном из исследований [38] было показано, что, независимо от пролонгации интервала QTc, сертиндол может индуцировать морфологические изменения волны T. Это указывает на возможную недостаточность определения предрасположенности пациента к аритмии или даже внезапной кардиальной смерти только на основании удлинения интервала QTc. По данным мета-анализа [35], сертиндол не увеличивает вероятность кардиальной смерти или риск серьезных побочных реакций со стороны сердца. Однако в исследовании SCoP [50] число случаев кардиальной смерти было выше в группе сертиндола.

В отношении смерти от суицида, его уровень для сертиндола оказался ниже (0,37/100 PYE) по сравнению с оланзапином (0,89/100 PYE) и рисперидоном (1,17/100 PYE) [22]. В исследовании ESES был выявлен еще более низкий уровень (0,21/100 PYE) [42]. В упоминавшем уже SCoP [87] не обнаруживалось различий между сертиндолом и рисперидоном в отношении количества завершенных суицидов, но число суицидальных попыток было значительно ниже в группе сертиндола.

В клинических исследованиях показатели частоты экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) и назначения корректоров не обнаруживали существенных различий при использовании сертиндола по сравнению с плацебо, при этом они были существенно ниже при применении сертиндола чем галоперидола [22]. При сравнении с рисперидоном в группе больных, получавших сертиндол, обнаруживалось меньшее число экстрапирамидных побочных эффектов при отсутствии различий по шкале Simpson-Angus (SAS) для оценки паркинсонизма, шкале акатизии Barnes (BAS) и шкале аномальных произвольных движений (AIMS) [3, 21]. В исследовании с переводом на сертиндол после лечения традиционными нейролептиками у 3 из 4 пациентов после изменения терапии исчезли проявления поздней дискинезии, дистонии и/или акатизии. В противоположность наблюдаемому в случаях лечения другими антипсихотиками второго поколения, при назначении сертиндола не выявлен дозозависимый эффект в отношении уровня ЭПС и необходимости назначения корректоров [40]. Ряд мета-анализов [16, 29–31] подтвердил благоприятный профиль сертиндола в отношении ЭПС.

Согласно данным компании-производителя [8], пациенты получавшие сертиндол, прибавляли в среднем 2,08 кг по сравнению с потерей веса (в среднем -0,2 кг) при назначении плацебо. 23,2% больных на сертиндоле прибавили более 7% от исходных значений, на плацебо – 10,2%. По данным A.Hale и соавт. [18], *увеличение веса* у пациентов, получавших различные дозы сертиндола, колебалось от 1,3 кг до 1,9 кг при отсутствии изменений

(-0,1 кг) при назначении галоперидола. В случае 12-месячного лечения сертиндолом прибавка в весе составляла 3 кг с максимальной выраженностью эффекта в первые 3 месяца [7]. Различий по этому показателю между сертиндолом и рисперидоном не выявлено (2,1–3,1 кг и 1,5–2,5 кг за 12 недель соответственно) [3, 21]. Анализ данных, полученных на рандомизированной выборке исследования SCoP (261 пациент, длительность лечения рисперидоном 214 дней, сертиндолом – 179 дней), выявил следующее: прибавка в весе – 1,8 кг и 1,7 кг соответственно, увеличение объема талии – 1,4 см и 1,5 см соответственно, увеличение индекса массы тела – 0,6 кг/см² в обоих случаях, при отсутствии риска развития метаболического синдрома [10, 11].

У больных, получавших сертиндол, отмечалось небольшое увеличение *уровня глюкозы плазмы* [39]; клинически значимые изменения имели место у 4% больных по сравнению с 2%, получавших плацебо [25]. Сообщалось также о небольшом увеличении уровня *общего холестерина* [21, 53] и статистически значимом увеличении *триглицеридов и пролактина* в краткосрочных исследованиях при отсутствии его в долгосрочных [25].

Среди *других побочных эффектов* следует отметить задержку эякуляции (8,9%–21,8%), бессонницу (9,3%–31,3%), сонливость (8,2%–18,1%), головную боль (5,2%–33,8%) [6].

В ряде исследований была показана **стоимостная эффективность** сертиндола по сравнению с галоперидолом и оланзапином [14, 19, 28].

Назначение препарата и его дозирование. Согласно инструкции, сертиндол может назначаться только пациентам, у которых выявляется плохая переносимость хотя бы одного другого антипсихотика. Стартовая доза препарата составляет 4 мг в день с последующим повышением на 4 мг каждые 4–5 дней до достижения оптимального уровня, составляющего 12–20 мг. Необходим ЭКГ-мониторинг перед началом лечения и в его процессе. Сертиндол противопоказан больным с анамнезом серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточностью, гипертрофией, аритмией или брадикардией. Он не должен назначаться пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT, наследственной отягощенностью по этой патологии или лицам с приобретенным удлинением интервала QT (QTc более 450 мс у мужчин и 470 мс у женщин). Противопоказано одновременное назначение сертиндола с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Выводы. В соответствии с профилем рецепторной активности сертиндол оказывает влияние на продуктивную и негативную симптоматику (при низком уровне ЭПС) как при коротких курсах терапии, так и курсах средней длительности. Низкое сродство с мускариновыми холинэргическими, а также гистаминовыми рецепторами в комбинации с высоким аффинитетом к 5HT₆-рецепторам, вероятно, объясняет положительное влияние на когнитивные функции,

что находит подтверждение в работах на животных и в клинических исследованиях. Наконец, относительно благоприятный метаболический профиль может объясняться низким сродством с гистаминовыми H₁- и серотониновыми 5HT_{1A}-рецепторами.

Это соответствие доклинических и клинических данных еще в большей степени обнаруживается в долгосрочных исследованиях, проявляясь в лучшей приверженности лечению, уменьшении числа обострений и повышении качества жизни. Нарушение эякуляции, которое наиболее постоянно обнаруживалось в исследованиях, объясняясь блокадой α₁-адренорецепторов, обычно незначительно отражается на клинической практике: отказ от продолжения терапии в этих случаях составлял лишь 3%.

Представленные данные легко объясняют преимущества сертиндола, представленные в работах по эффективности [2] и фармакоэкономических исследованиях [14, 19, 28].

Экспертное мнение. Авторы указывают, что, несмотря на благоприятный профиль сертиндола, некоторые аспекты требуют дальнейшего изучения. В первую очередь, это касается кардиальной безопасности. Внимательное рассмотрение данного вопроса склоняет авторов к мысли, что угроза серьезных осложнений такого рода при применении сертиндола в определенной степени преувеличена, что подтверждается подавляющим большинством клинических исследований, постмаркетинговым изучением и согласуется с низким проаритмогенным потенциалом, выявленным в работах на животных. Тем не менее, «пока не получен богатый опыт в отношении полной кардиальной безопасности психотропных средств, клиницисты должны быть настороженными в смысле кардиоваскулярных побочных эффектов, особенно у пациентов с риском их развития» [37], что в полной мере относится и к сертиндолу. Пожилые пациенты, лица, имеющие заболевания сердечно-сосудистой системы, нуждающиеся в совместном назначении других препаратов, требуют профилактического мониторинга.

К прочим замечаниям, сделанным авторами, относятся следующие. Сертиндол требует прямого сопоставления с другими антипсихотиками второго поколения (а не только с рисперидоном). Поскольку имеются данные, что сертиндол может быть эффективен у пациентов с резистентностью, необходимо его сравнение в этом отношении с клозапином. Большая информация требуется в плане применения препарата у больных с первым эпизодом и в продроме, пациентов с преобладанием негативной симптоматики, у пожилых, при наличии депрессии и, в более широком смысле, аффективных расстройств. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены, однако дают основание предполагать определенную эффективность в указанных отношениях. Влияние на мозговую морфологию и нейропластичность могут также служить предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotic have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // *Neuropsychopharmacology*. 1998. Vol. 18. P. 63–101.
2. Azorin J.M., Murteira S., Hansen K., Toumi M. Evaluation of patients on sertindole treatment after failure of other antipsychotics: a retrospective analysis // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. P. 8–16.
3. Azorin J.M., Strub N., Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia // *Int. J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21. P. 49–56.
4. Buchsbaum M.S., Haznedar M., Newmark R.E. et al. FDG and MRI imaging of the effects of sertindole and haloperidol in the prefrontal lobe in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 114. P. 161–174.
5. Chang R.J., Swann A.C., Becker L.A. et al. A one year, controlled cost-effectiveness study comparing sertindole and haloperidol in stable schizophrenic patients // Poster presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry. July 1–6, 2001; Berlin, Germany.
6. Cincotta S.L., Rodefer J.S. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. Vol. 6. P. 429–441.
7. Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J. et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* 1998. Vol. 34. P. 61–69.
8. Data on file, H. Lundbeck A/S, 2006.
9. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 553–564.
10. De Hert M., Mittoux A., He Y., Peuskens J. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 123. P. 276–277.
11. De Hert M., Mittoux A., He Y., Peuskens J. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2010. [Epub ahead of print].
12. Didriksen M., Kreilgaard M., Arnt J. Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 542. P. 108–115.
13. Didriksen M. Effects of antipsychotics on cognitive behaviour in rats using the delayed non-match position paradigm // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 281. P. 241–250.
14. Dordzinski W.J., Paulik D., Nogas G. Cost-utility and budget impact of sertindole in the treatment of schizophrenia in Poland // ISPOR 11th Annual European Congress, 8–11 November, 2008; Athens, Greece.
15. Gallhofer B., Jaanson P., Mittoux A. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol // *Pharmacopsychiatry*. 2007. Vol. 40. P. 275–286.
16. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al.; for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
17. H. Lundbeck A/S. Sertindole: summary of product characteristics. Copenhagen: H. Lundbeck A/S, 2005.
18. Hale A., Azorin J.M., Kasper S. et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2000. Vol. 4. P. 55–62.
19. Hansen K., Launois R., Sapin C. Pharmacoeconomic positioning of sertindole among atypical antipsychotics in the management of schizophrenia in Turkey // *Int. Hlth. Economics Ass. (IHEA)*. 2007, 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper.
20. Hyttel J., Nielsen J.P., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5HT₂, D₂ and alpha-1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies) // *J. Neural. Trans.* 1992. Vol. 89. P. 61–69.
21. Kane J.M., Potkin S.G., Daniel D.G., Buckley P. A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Jul 27 [Epub ahead of print].
22. Kasper S., Hale A., Azorin J.M., Moller H.-J. Benefit-risk evaluation of olanzapine, risperidone and sertindole // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1999. Vol. 249, Suppl. 2. P. 2–14.
23. Kasper S., Moller H.-J., Hale A. The European Post-Marketing Observational Sertindole Study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 260. P. 59–68.
24. Kasper S., Tauscher J., Kuffler B. et al. Sertindole and dopamine D₂ receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol: a 123 I - IBZM SPECT study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1998. Vol. 136. P. 367–373.
25. Kasper S. Sertindole: safety and tolerability profile // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2002. Vol. 6, Suppl. 1. P. S27–S32.
26. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H. et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 15. CD006752.
27. Lancon C., Toumi M., Sapin C., Hansen K. The Sertindole Safety Survey: a retrospective analysis under a named patient use programme in Europe // *BMC Psychiatr.* 2008. Vol. 8. P. 57.
28. Launois R., Graf von der Schulenburg, Knapp M., Toumi M. Cost-effectiveness of sertindole versus olanzapine or haloperidol: a comprehensive model // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 1998. Vol. 2, Suppl. 2. P. S79–S86.
29. Leucht S., Arber D., Engel R.R. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // *Mol. Psychiatry*. 2009. Vol. 14. P. 429–447.
30. Leucht S., Corves C., Arber D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 31–41.
31. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166. P. 152–163.
32. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
33. Markowitz J.S., Brown C.S., Moore T.R. Atypical antipsychotics (Pfl): pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy // *Ann. Pharmacother.* 1999. Vol. 33. P. 73–85.
34. McEvoy J., Borison R., Small J. et al. The efficacy and tolerability of sertindole in schizophrenic patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study [abstract] // *Schizophr. Res.* 1993. Vol. 9. P. 244.
35. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed // *Int. J. Psych. Clin. Pract.* 2002. Vol. 6, Suppl. 1. P. S53–S59.
36. Muldoon C., Cochran J. Mortality rates in three comparative cohorts of patients who received sertindole, olanzapine or risperidone: a hospital-based, retrospective study // *J. Outcomes Res.* 2006. Vol. 10. P. 47–55.
37. Muscatello M.R.A., Bruno A., Pandolfo G.L. et al. Emerging treatments in the management of schizophrenia. Focus on sertindole // *Drug Des. Dev. Ther.* 2010. Vol. 4. P. 187–201.
38. Nielsen J., Graff C., Hardahl T. et al. Sertindole causes distinct electrocardiographic T-wave morphology changes // *Eur. Neuropharmacol.* 2009. Vol. 19. P. 702–707.
39. Nyberg S., Olsson H., Nilsson U. et al. Low striatal and extra-striatal D₂ receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole // *Psychopharmacology*. 2002. Vol. 162. P. 37–41.
40. Perquin L., Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18, Suppl. 2. P. 19–30.
41. Petit-Taboue M.C., Landeau B., Barre L. et al. Parametric PET imaging of 5HT_{2A} receptor distribution with 18 F-setoperone in the normal human cortex // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 25–32.
42. Peuskens J., Moore N., Azorin J.M. et al. The European sertindole safety and exposure survey: a follow-up study of 8600 patients // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007. Vol. 16. P. 804–811.
43. Pilowsky L.S., O'Connell P., Davies N. et al. In vivo effects on striatal dopamine D₂ receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole: a 123 I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study // *Psychopharmacology (Berl)*. 1997. Vol. 130. P. 152–158.
44. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 225–235.
45. Rodefer J.S., Nguyen T.N., Karlsson J.J., Arnt J. Reversal of subchronic PCP-induced deficits in attentional set shifting in rats by sertindole and a 5HT₆ receptor antagonist: comparison among antipsychotics // *Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 33. P. 2657–2666.
46. Sanchez C., Arnt J., Dragsted N. et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound // *Drug Dev. Res.* 1991. Vol. 22. P. 239–250.
47. Skarsfeldt T. Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. A comparative study between novel and reference antipsychotics // *Psychopharmacology*. 1996. Vol. 124. P. 126–133.
48. Sturkenboom M.C.J.M., Picelli G., Moore N. Mortality during use of sertindole and other anti-psychotics in the Netherlands and Belgium [abstract 273] // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2001. Vol. 10. P. S1–S164.

49. Tamminga C.A., Mack R.J., Granneman R. et al. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 12, Suppl. 1, P. S29–S35.

50. Thomas S.H.L., Drici M.D., Hall G.C. et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP) // *Acta Psychiatr. Scand.* 2010. Vol. 122. P. 345–355.

51. Toumi M., De Jonghe D. Assessment of potential risk of occurrence of torsades de pointe in sertindole-treated patients, and identification of potential risk factors for QTc interval prolongation // *H. Lundbeck A/S, internal report*, 1998.

52. Ucock A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry.* 2008. Vol. 7. P. 58–62.

53. van Kammen D.P., Mc Evoy J.P., Targum S.D. et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology.* 1996. Vol. 124. P. 168–175.

54. Wilton L.V., Heeley E.L., Pickering R.M., Shakir S.A. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine // *J. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 15. P. 120–126.

55. Wong S.L., Cao G., Mack R.J. et al. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 18. P. 533–541.

56. Wong S.L., Linnen P., Mack R. et al. Effects of food, antacid and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy // *Biopharm. Drug Dispos.* 1997. Vol. 18. P. 533–541.

57. Wong S.L., Menacherry S., Mulford D. et al. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. P. 223–227.

58. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. P. 782–791.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТИНДОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Ж.-М. Азорин, А. Каладян, Э. Факра, М. Адида

Несмотря на очевидный прогресс фармакологического лечения шизофрении, остается ряд нерешенных вопросов, касающихся терапевтической резистентности, терапии негативной симптоматики, когнитивных расстройств, качества жизни, приверженности лечению и его переносимости. Сертиндол, антипсихотик второго поколения, являющийся первым антипсихотическим препаратом – производным фенилиндола. Он обладает высоким сродством к допаминным D₂-, серотониновым 5-HT_{2a}-, 5-HT_{2c}-, и α₁-адренергическим рецепторам. Данные о фармакодинамике, фармакокинетики, клинической эффективности, безопасности, стоимостной эффективности получены на основе обзора литературы (PubMed) за период 1990–2010 гг.: основные и дополнительные рандомизированные контролируемые исследования, а также наблюдательные и/или натуралистические

исследования. Обзор направлен на определение места сертиндола при лечении шизофрении.

Проведенные исследования продемонстрировали эффективность препарата в отношении позитивной и негативной симптоматики, когнитивной, профилактики повторных обострений и качества жизни. Получен ряд обоснований для лечения резистентных больных. Сертиндол способствовал умеренной прибавке в весе при невыраженности экстрапирамидной симптоматики и метаболических нарушений. Необходимо проведение прямых сопоставлений с другими антипсихотиками второго поколения и дальнейшее уточнение кардиальной безопасности препарата.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, шизофрения, второе поколение антипсихотиков, сертиндол, переносимость.

SERTINDOLE FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

J.-M. Azorin, A. Kaladjian, E. Fakra, M. Adida

Despite considerable progress in the pharmacological treatment of schizophrenia, unmet needs remain concerning refractory patients, as well as improvement of negative symptoms, cognition, quality of life, adherence and tolerability. Sertindole, a second-generation antipsychotic with high affinity for dopamine D₂, serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and α₁-adren-ergic receptors, is the first phenylindole-derived antipsychotic agent.

Pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of sertindole are covered based on a literature review (PubMed) from 1990 to 2010. Pivotal as well as supportive randomized controlled trials are reviewed along with observational and/or naturalistic safety studies. This review of sertindole will allow the reader to determi-

ne the place for sertindole in the schizophrenia treatment landscape.

Studies conducted so far suggest a beneficial effect of sertindole on positive and negative symptoms as well as on cognition, relapse prevention and quality of life. There is also some evidence for the treatment of refractory patients. Sertindole induces moderate weight gain, with few extrapyramidal symptoms and metabolic changes. More head-to-head comparisons with other second-generation antipsychotics are, however, still needed as well as further clarification on cardiac safety.

Key words: efficacy, safety, schizophrenia, second-generation antipsychotic, sertindole, tolerability.

ИНЪЕКЦИИ ПАЛИПЕРИДОНА ОДИН РАЗ В МЕСЯЦ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

Д. Бишара

Лондон, Великобритания

Низкий комплаенс при лечении шизофрении по-прежнему остается в центре внимания многих специалистов. Показано, что более чем у 35% больных в течение первых недель лечения возникают проблемы с соблюдением назначенной терапии, а после двух лет лечения полностью комплаентными остаются только 25% пациентов [11]. Подобные явления связаны с комплексом проблем, включая недостаточную критичность пациентов к своему состоянию, негативную симптоматику, когнитивный дефицит и плохую переносимость лечения. В целом, это увеличивает риск обострения, снижая вероятность восстановления прежнего уровня функционирования.

Появление в начале 60-х годов традиционных нейролептиков в депо-формах позволило улучшить комплаентность, однако эти препараты не оказывали существенного влияния на негативную симптоматику, а экстрапирамидная симптоматика и увеличение уровня пролактина ограничивали их использование. В дальнейшем, после многих лет исследований, появились инъекционные атипичные антипсихотики длительного действия (первым из них был рисперидон, назначаемый каждые 2 недели). Однако, несмотря на очевидные преимущества, у атипичных антипсихотиков имеется ряд недостатков (в частности, связанных с метаболическими побочными эффектами), ограничивающих их использование. Введение в практику палиперидона для ежемесячных инъекций, по мнению авторов, может оказаться весьма полезным.

Палиперидона пальмитат является новым атипичным антипсихотиком для инъекций с пролонгированным действием. Он был одобрен для применения Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам США в августе 2009 г. как препарат для купирующей и поддерживающей терапии взрослых больных шизофренией.

Палиперидон (9-гидроксирисперидон) является метаболитом рисперидона. Его **фармакология** и

механизм действия сходны с рисперидоном. Палиперидон действует как антагонист дофаминовых D₂- и серотониновых 5HT_{2A}-рецепторов, обнаруживая высокий 5HT_{2A}/D₂ уровень аффинности [10]. Он также является антагонистом α₁- и α₂-адренергических рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов, но фактически не обладает сродством к холинергическим рецепторам [10, 16, 18].

Фармакокинетика. Палиперидона пальмитат является производным бензисоксазола, который гидролизуется до активного вещества – палиперидона. Пальмитат палиперидона является водным раствором, при производстве которого используются нанотехнологии. Возникающая в результате увеличенная площадь поверхности приводит к быстрому высвобождению препарата и, следовательно, относительно короткому времени достижения стабильной концентрации. После инъекции уровень активного палиперидона в плазме определяется с первого дня и, таким образом, не требуется дополнительного назначения палиперидона перорально. После однократной инъекции в дельтовидную мышцу отмечается в среднем на 28% более высокий пик концентрации по сравнению с инъекцией в ягодичную мышцу. Однако после четвертой инъекции различия в зависимости от места инъекции уже не обнаруживаются [1, 2]. Таким образом, две инициальные инъекции (в первый день и через неделю – на восьмой день) в дельтовидную мышцу позволяют быстро достичь терапевтической концентрации [8].

Палиперидон в основном выделяется в неизменном виде с мочой. Хотя цитохромы P450(CYP)2D6 и CYP3A4 вовлечены в метаболизм палиперидона при исследованиях *in vitro*, они играют ограниченную роль в метаболизме препарата *in vivo*. Нанокристаллические молекулы, которые составляют суспензию палиперидона пальмитата, подвергаются медленному растворению с периодом полужизни 25–49 дней [8, 9, 15, 17].

Терапевтическая эффективность ежемесячных инъекций палиперидона пальмитата при обострениях шизофрении была оценена в 4 краткосрочных (9 и 13 недель) мультицентровых, рандомизирован-

¹ Расширенный реферат статьи Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. Vol. 6. P. 561–572.

ных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [4, 9, 12, 14]. Во всех четырех исследованиях инъекции назначались в первый, 8-й и 36-й дни, а в 13-недельном исследовании – также на 64 день. Поддерживающая терапия палиперидоном пальмитатом была изучена в 52-недельном исследовании [6] с последующей 52-недельной открытой фазой [5]. Кроме того, было проведено два сравнительных исследования с внутримышечным пролонгированным рисперидоном [3, 13].

В наиболее крупном исследовании при назначении каждой из трех изучаемых доз препарата (39 мг, 156 мг и 234 мг) было выявлено статистически значимое улучшение (от исходного уровня) общей оценки по PANSS в отличие от плацебо [14]. Значимые изменения наблюдались уже на 8-й день на дозах 39 мг и 234 мг; на 22-й день – на дозе 156 мг, сохраняясь до конца исследования. Статистически значимо большее число пациентов, получавших палиперидон, являлись респондерами (39 мг – 33,5%, $P=0,007$; 156 мг – 41,0%, $P<0,001$; 234 мг – 40,0%, $P<0,001$) по сравнению с плацебо (20,0%) [14].

Эти результаты соответствуют данным, полученным в двух более мелких исследованиях [4, 9]. В первом из них обе дозы палиперидона пальмитата (78 мг и 156 мг) способствовали существенному улучшению от исходного уровня общей оценки по PANSS по сравнению с плацебо [9]. Во втором исследовании [4] значимое улучшение выявлялось на дозе 156 мг и не обнаруживалось при назначении 78 мг.

Исследование с длительным назначением палиперидона пальмитата состояло из 5 фаз: 7-дневный период скрининга и «отмывания», 9-недельная открытая переходная фаза, в течение которой назначался внутримышечный палиперидон, 24-недельная открытая поддерживающая фаза с гибким дозированием до 21-й недели, рандомизированная двойная-слепая плацебо-контролируемая фаза переменной длительности [6] и, по выбору, 52-недельная открытая фаза продолженного наблюдения [5]. Рецидив определялся как первое возникновение, как минимум, одного из следующих событий: госпитализация вследствие обострения симптоматики, определенные изменения в оценке по PANSS или клинически значимая угроза самоповреждающего или агрессивного поведения. Заранее запланированный промежуточный анализ (после возникновения 68 рецидивов) был направлен на минимизацию количества пациентов, получающих плацебо. Согласно результатам анализа, палиперидона пальмитат значительно превосходил плацебо: число больных, получавших исследуемый препарат, у которых произошел рецидив, составляло только 15 чел. (10%) по сравнению с 53 пациентами (34%) на плацебо.

В открытой продолженной фазе данного исследования [5] было отмечено дальнейшее улучшение состояния больных (общая оценка по PANSS снизи-

лась в среднем на $4,3\pm 15,43$ балла), причем наибольшая положительная динамика имела место у больных, получавших плацебо в двойной-слепой фазе и переведенных на палиперидон в открытой ($8,4\pm 19,43$). Функциональное улучшение также нарастало и было особенно выраженным у пациентов, ранее принимавших плацебо.

К **побочным эффектам** терапии, которые чаще встречались при назначении палиперидона пальмитата по сравнению с плацебо, относились бессонница, головная боль, головокружение, седация, рвота, боль в месте инъекции, боль в конечностях, миалгия и экстрапирамидные симптомы [4, 9].

В 9-недельном исследовании наиболее распространенными среди экстрапирамидной симптоматики были паркинсоноподобные побочные эффекты, наблюдавшиеся при назначении палиперидона пальмитата чаще по сравнению с их возникновением при приеме плацебо [9]. Другая экстрапирамидная симптоматика встречалась с одинаковой частотой во всех группах и не была тяжелой. Медианный уровень пролактина был повышенным от исходного (до начала терапии) по сравнению со снижением в группе плацебо. Количество пациентов с увеличением веса более чем на 7% составляло 6–8% в группе палиперидона по сравнению с 4% на плацебо. Увеличение числа сердечных сокращений наблюдалось у 17% и 8% пациентов соответственно, ортостатическая гипотензия – у 9% и 4% пациентов, хотя ни одно из указанных явлений не сообщалось в качестве побочного эффекта терапии, а уровень тахикардии был низким (<2%). Не было отмечено случаев пролонгации интервала QTc или его увеличения свыше 450 мс.

В небольшом 13-недельном исследовании частота побочных эффектов, связанных с повышением уровня глюкозы, была сходной (2%) в обеих группах (палиперидона и плацебо) [4]. Как и в предыдущей работе, число больных с прибавкой в весе более 7% было выше при назначении палиперидона: 12% (78 мг), 10% (156 мг), 4% (234 мг), 2% (плацебо), хотя, как видно, этот эффект не обнаруживал связи с повышением дозы. Среднее увеличение веса было умеренным и составляло 0,9–1,5 кг. Увеличение уровня пролактина отмечалось во всех группах больных, получавших палиперидон, и было выше при его дозах 156 мг и 234 мг по сравнению с 78 мг, что указывает на дозозависимый эффект. Не было отмечено клинически значимых изменений витальных знаков, ЭКГ и других лабораторных параметров.

В наиболее крупном исследовании с изучением различных доз палиперидона пальмитата количество побочных эффектов, приводящих к досрочному прекращению участия в нем, было сходным во всех группах (плацебо – 6,7%, палиперидон – 6,1%–8%) [14]. Однако количество серьезных побочных эффектов было выше в группе плацебо (14%) по сравнению с активным препаратом (39 мг – 9,4%; 156 мг – 13,3%; 234 мг – 8%). Чаще всего

серьезные нежелательные явления в группе палиперидона были связаны с экстацербацией симптоматики, хотя они встречались реже, чем у пациентов, получающих плацебо.

В противоположность предшествующему исследованию, прибавка веса свыше 7% являлась дозозависимой и коррелировала с назначением более высоких доз палиперидона. Не было выявлено изменений по сравнению с исходным уровнем в отношении витальных знаков, ЭКГ и других лабораторных показателей (включая уровень глюкозы натощак и липидов плазмы). Инъекции переносились хорошо: оценка болевых ощущений в месте инъекции для палиперидона была аналогична плацебо.

Результаты долгосрочного исследования по профилактике рецидивов заболевания указывают, что увеличение веса чаще наблюдалось в группе больных, получающих палиперидона пальмитат (7%), по сравнению с плацебо (1%), так же как рост уровня глюкозы (3% и 1% соответственно) [6]. Среднее увеличение веса за время исследования для пациентов на активном препарате составило 1,9 кг (для плацебо вес остался без изменений). За период исследования не было выявлено клинически значимых изменений в отношении экстрапирамидной симптоматики. В период двойной слепой фазы не отмечалось случаев ортостатической гипотензии и изменений на ЭКГ (хотя изменения на ЭКГ регистрировались в переходной и поддерживающей открытой фазе). Как и в других исследованиях, уровень пролактина увеличивался в группе палиперидона (больше у женщин, чем у мужчин), а в группе плацебо снижался. Изменений прочих лабораторных параметров не отмечалось; инъекции также переносились хорошо.

При сравнении безопасности применения препарата в зависимости от места инъекции (дельтовидная или ягодичная мышца) было выявлено следующее [7]. Боль в месте инъекции чаще наблюдалась при ее осуществлении в дельтовидную мышцу (41% и 26% соответственно). Общее количество

побочных эффектов не различалось между группами. Не было выявлено клинически значимых изменений в отношении экстрапирамидной симптоматики в зависимости от места инъекции и дозы.

Уровень и профиль побочных эффектов, наблюдаемых при сравнении палиперидона пальмитата и длительно действующего рисперидона для инъекций, оказался сходным [3, 13].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют автору сделать вывод, что пальмитат палиперидона переносится хорошо, но, как и следует из его фармакологического профиля, может способствовать прибавке веса и увеличению уровня пролактина. Является ли увеличение веса дозозависимым, в настоящее время остается предметом обсуждения, однако показано, что повышение уровня пролактина связано с более высокими дозами препарата. Большинство проведенных к настоящему времени исследований краткосрочные, поэтому необходимы дополнительные длительные исследования для оценки профиля безопасности палиперидона пальмитата в длительной перспективе, что особенно важно для оценки метаболических параметров.

В целом, как следует из проведенных исследований, палиперидона пальмитат является эффективным препаратом как для купирования обострений шизофрении, так и при поддерживающей терапии заболевания. Его эффективность в большинстве работ коррелирует с увеличением дозы².

В заключении автор делает вывод, что препарат палиперидона пальмитат открывает новые перспективы в условиях относительно ограниченного рынка пролонгированных форм антипсихотиков, в том числе для решения проблемы приверженности терапии.

² Рекомендованной дозой является 150 мг в первый день, затем через неделю – 100 мг (обе инъекции – в дельтовидную мышцу). Рекомендованная поддерживающая доза – 75 мг ежемесячно, с возможной коррекцией в зависимости от эффективности и переносимости в интервале 25–150 мг (либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцу) [Инструкция по медицинскому применению препарата Палиперидона пальмитат] – ред.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cleton A., Rossenu S., Crauwels H. et al. Assessment of the dose proportionality of paliperidone palmitate 25, 50, 100 and 150 mg EG. A new long-acting injectable antipsychotic, following administration in the deltoid or gluteal muscles // Poster presented at American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, FL, 2008, Apr 2–5.
2. Cleton A., Rossenu S., Hough D. et al. Evaluation of the pharmacokinetic profile of deltoid versus gluteal intramuscular injections of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // Poster presented at the American Society for Pharmacology and Therapeutics. Orlando, FL, 2008, Apr 2–5.
3. Fleischhacker W.W., Gopal S., Samtani M. et al. Optimization of the dosing strategy for the long-acting injectable antipsychotic paliperidone palmitate: Results of two randomized double-blind studies and population pharmacokinetic simulations // Poster presented at the American Society for Pharmacology and Therapeutics. Scottsdale, AZ, 2008, Dec 7–11.
4. Gopal S., Hough D.W., Xu H. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2010. Apr 10. [Epub ahead of print].
5. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M. et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // J. Psychopharmacol. Online-First. July 8, 2010;doi:10.1177/0269881110372817.
6. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdenkens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // Schizophr. Res. 2010. Vol. 116, N 2–3. P. 107–117.
7. Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S. et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 33, N 6. P. 1022–1031.
8. Janssen. Once-monthly Invega Sustenna: Paliperidone palmitate extended-release injectable suspension. 2009. Available at: <http://www.invegasustenna.com/invegasustenna/assets/hcp/01PM09110.pdf>. Accessed on Jul 14, 2010.
9. Kramer M., Litman R., Hough D. et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 13, N 5. P. 635–647.
10. Leysen J.E., Janssen P.M., Megens A.A., Schotte A. Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity // J. Clin. Psychiatry. 1994. Vol. 55, Suppl. P. 5–12.

11. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 260–267.
12. Nasrallah H.A., Gopal S., Gassmann-Mayer C. et al. Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate, an investigational long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia // Poster presented at the Institute on Psychiatric Services Annual Meeting, Chicago, IL, 2008, Oct 2–5.
13. Pandina G., Lane R., Gopal S. et al. A randomized, double-blind, comparative study of flexible doses of paliperidone palmitate and risperidone long-acting therapy in patients with schizophrenia // Poster presented at the 48th American College of Neuropsychopharmacology. Hollywood, FL, 2009, Dec 6–10.
14. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30, N 3. P. 235–244.

15. Samtani M.N., Vermeulen A., Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: A novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic // *Clin. Pharmacokinet.* 2009. Vol. 48, N 9. P. 585–600.
16. Schotte A., Janssen P.F., Gommeren W. et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: In vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1996. Vol. 124, N 1–2. P. 57–73.
17. Sedky K., Nazir R., Lindenmayer J.P., Lippman S. Paliperidone palmitate: Once monthly treatment option for schizophrenia // *Curr. Psychiatr. Online*. 2010. Vol. 9, N 3. P. 48–50.
18. van Beijsterveldt L.E., Geerts R.J., Leysen J.E. et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1994. Vol. 114, N 1. P. 53–62.

ИНЪЕКЦИИ ПАЛИПЕРИДОНА ОДИН РАЗ В МЕСЯЦ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Д. Бишара

Палиперидона пальмитат – новый длительно действующий инъекционный антипсихотик для лечения обострений и поддерживающей терапии шизофрении. Палиперидон (9-гидроксирисперидон) является активным метаболитом рисперидона и действует на дофаминовые D₂- и серотониновые 5HT_{2A}-рецепторы. Как все другие атипичные антипсихотики он обнаруживает высокий 5HT_{2A}/D₂ уровень аффинности. Он также является антагонистом α₁- и α₂-адренергических рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов, но фактически не обладает родством к холинергическим рецепторам. Палиперидона пальмитат показал эффективность в отношении редукции общей оценки по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с обострением шизофрении в 4-х краткосрочных исследованиях. Он также продемонстрировал эффективность при

применении для поддерживающей терапии в длительном исследовании, в котором время до возникновения рецидива оказалось значительно продолжительнее по сравнению со случаями использования плацебо. Палиперидона пальмитат, как правило, хорошо переносится, хотя может отмечаться прибавка веса и увеличение уровня пролактина, который обычно больше у женщин, чем у мужчин. В целом, палиперидона пальмитат может иметь преимущества над другими существующими пролонгами и, таким образом, может являться полезной альтернативой для лечения шизофрении, хотя необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для сравнения препарата с активным контролем.

Ключевые слова: палиперидона пальмитат, инъекция, шизофрения, длительное действие.

ONCE-MONTHLY PALIPERIDONE INJECTION FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

D. Bishara

Paliperidone palmitate is a new long-acting antipsychotic injection for the treatment of acute and maintenance therapy in schizophrenia. Paliperidone (9-hydroxyrisperidone) is the major active metabolite of risperidone and acts at dopamine D₂ and serotonin 5HT_{2A} receptors. As with other atypical antipsychotics, it exhibits a high 5HT_{2A}:D₂ affinity ratio. It also has binding activity as an antagonist at α₁- and α₂-adrenergic receptors and H₁ histaminergic receptors, but has virtually no affinity for cholinergic receptors. Paliperidone palmitate has been shown to be effective in reducing Positive and Negative Syndrome Scale total scores in four short-term trials in acute schizophrenia. It was also effective as mainten-

ance therapy in a long-term trial in which time to recurrence of symptoms was significantly longer in paliperidone-treated patients compared with placebo. Paliperidone palmitate is generally well tolerated, although it can cause weight gain and a rise in prolactin levels, which is generally greater in women than in men. Overall, paliperidone palmitate may have advantages over other currently available long-acting injections, and therefore may be a useful alternative for the treatment of schizophrenia, although further long-term trials comparing it with active treatments are warranted.

Key words: paliperidone palmitate, injection, schizophrenia, long-acting.

Бишара Д. – фармацевтический департамент, Национальная служба здравоохранения Южного Лондона и Модсли, тел.: +44 203 228 5044, e-mail: delia.bishara@slam.nhs.uk

АМИСУЛЬПРИД В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

**К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер, Ф. Шмид, С. Шварц,
Дж. И. Сильвеира да Мота Нето, В. Кисслинг, С. Лёхт**

Мюнхен (Германия), Пелотас (Бразилия)

Во введении авторы приводят некоторые эпидемиологические данные, указывающие на значимость разработки проблемы терапии шизофрении: ежегодная заболеваемость составляет 15 на 100 тысяч населения, а риск развития болезни в течение жизни (как минимум единственный приступ) – 0,7% [15]. В 80–90% случаев заболевание сказывается на трудоспособности [4], а смертность достигает 10% [16]. Для возрастной категории 15–44 года шизофрения находится среди 10 ведущих причин инвалидизации.

Указывается, что традиционные нейролептики (хлорпромазин, галоперидол) длительное время являлись основными препаратами для лечения шизофрении. С появлением клозапина была открыта эра атипичных антипсихотиков, названных так вследствие того, что у них отсутствовал ряд свойств, характерных для типичных нейролептиков, в частности способность вызывать двигательные нарушения (каталепсию) при применении в клинически эффективных дозах у животных. Данный класс препаратов называют иногда «новыми» антипсихотиками или антипсихотиками второго поколения, хотя первый из них – клозапин появился достаточно давно.

Авторы указывают, что во многих индустриально развитых странах атипичные антипсихотики (амисульприд, арипипразол, zipразидон, зотепин², кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол) стали препаратами первой линии для лечения шизофрении. При этом встает вопрос, действительно ли и если да, то в какой степени, влияние атипичных антипсихотиков отличается друг от друга по клиническому эффекту. Такая постановка вопроса представляется авторам вполне закономер-

ной, поскольку амисульприд имеет некоторые особенности, отличающие его от других антипсихотиков. В частности, амисульприд обладает высокой селективностью и сродством к дофаминовым (D₂/D₃) рецепторам, не обнаруживая сродства к другим рецепторам и трансмиттерным системам, что может сказываться на клинических особенностях и спектре побочных эффектов препарата.

В данной работе осуществлен анализ отличий амисульприда от других используемых в практике антипсихотиков второго поколения, назначаемых *per os*, при лечении больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (шизоаффективным или шизофрениформным расстройством).

Поиск осуществлялся в *the Cochrane Schizophrenia Group Trials Register* (апрель 2007 г.), который основывается на регулярном обзоре следующих источников: BIOSIS, CINAHL, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO. Кроме того, для расширения круга поиска использовались ссылки на приводимые в статьях литературные источники, личные контакты с первыми авторами выявленных по теме обзора статей, а также контакты с фирмами-производителями всех атипичных антипсихотиков. В анализ включались рандомизированные контролируемые клинические исследования, как минимум, с простым «ослеплением». В целом, следует отметить строгую методологическую выверенность осуществленного обзора с подробным описанием всех направлений работы, критериев включения/исключения, методов отбора публикаций, анализа используемых в них подходов и инструментов для оценки полученных данных, анализа результатов и возможных препятствий для их интерпретации.

Из первоначально выявленных 3620 работ были отобраны лишь 16 публикаций [1–3, 5–14, 17–19], отражающих результаты 10 исследований (все были двойными слепыми), которые соответствовали критериям отбора. Амисульприд сравнивался с оланзапином в 5 работах, рисперидоном – в четырех и zipразидоном – в одной. Шесть исследований

¹ Расширенный реферат обзора Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Silveira da Mota Neto J.I., Kissling W., Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006624. DOI: 10.1002/14651858.CD006624.pub2.

² Препарат в России не зарегистрирован (ред.).

спонсировались фармацевтической компанией, производящей амисульприд, три – фармацевтическими компаниями, производящими другие указанные препараты. В одном случае спонсор не указывался.

Общее количество пациентов, включенных в исследование, составляло 1549 чел. Продолжительность назначения терапии колебалась от 6 до 12 недель в шести работах; в остальных случаях – была 24–26 недель. В одном случае исследование проводилось в стационарных условиях, в одном – в амбулаторных, в 5 – как в стационарных, так и в амбулаторных (еще в 3 статьях этот показатель не сообщался). Доза амисульприда в 2 работах была фиксированной (150 и 800 мг в день соответственно), в остальных – гибкой, составляя 100–1000 мг в день. Доза оланзапина составляла 5–20 мг в сутки, рисперидона – 1–10 мг в сутки, zipразидона 80–160 мг в сутки.

Сравнение амисульприда и оланзапина. Всего было выявлено 5 исследований (общее число участвующих в них больных составило 804 чел.) [1, 3, 7, 14, 18, 19]. Анализ результатов не выявил какие-либо статистически значимые различия между исследуемыми препаратами по их эффективности в отношении редукции симптоматики, показателей качества жизни (изучались в двух работах) и когнитивного функционирования [19]. 37,2% больных преждевременно выбыли из исследований, как указывается, «по различным причинам». Только в двух работах [3, 7] сообщалось о побочных эффектах терапии. Статистически значимые различия между амисульпридом и оланзапином были выявлены только в отношении повышения уровня глюкозы и большей прибавки в весе (на 2,1 кг) для пациентов, получавших оланзапин. По мнению авторов, этот факт делает амисульприд более предпочтительным для пациентов с риском развития метаболического синдрома.

Сравнение амисульприда и рисперидона [2, 5, 8, 11, 13]. В целом, не были выявлены очевидные различия между данными препаратами в отношении их эффективности, за исключением одного исследования [13], в котором обнаруживались статистически значимые преимущества амисульприда при оценке результатов с учетом 50% редукции баллов по BPRS (краткой психиатрической рейтинговой шкале). Количество пациентов, выбывших из исследования, было сходным. Также сходные показатели обнаруживались при оценке влияния препаратов на социальное функционирование больных. В отношении большинства побочных эффектов терапии, включая уровень пролактина, различий между препаратами установлено не было. Амисульприд обладал преимуществами в отношении риска возникновения сексуальных дисфункций и прибавки в весе (+1 кг для рисперидона). По мнению авторов, имеющиеся данные, касающиеся метаболических нарушений, делают амисульприд несколько более предпочтительным по сравнению с рисперидоном.

Сравнение амисульприда и zipразидона. Имеется только одно исследование [9, 10], изучающее данный аспект (количество больных 123, выбыло 25%). В данной работе изучались пациенты с преобладанием негативной симптоматики, что, возможно, объясняет низкие дозы амисульприда (100–200 мг), назначаемые больным (хотя дозы zipразидона соответствовали более высокому уровню – 80–160 мг в день). Результаты не выявили различий между сравниваемыми препаратами в отношении улучшения общей оценки психического статуса и негативной симптоматики (данные, касающиеся динамики продуктивных расстройств не приводятся). Количество больных, досрочно выбывших из исследования, не различалось между группами, однако среди больных, получавших zipразидон, большее число прекратило участие в исследовании вследствие недостаточной эффективности. Исходя из этого, авторы делают вывод, что амисульприд может быть более эффективным по сравнению с zipразиодном для лечения пациентов с преобладанием негативной симптоматики. Количество больных, выбывших вследствие побочных эффектов, не различалось, что, по мнению авторов, указывает на сходную переносимость препаратов. Об этом же может свидетельствовать и тот факт, что собственно частота возникновения побочных эффектов в сравниваемых группах также была сходной.

Несмотря на отмеченный авторами ряд недостатков исследований, которые были положены в основу представленного обзора (в частности, это касается отсутствия в статьях некоторой информации, например, неполный спектр обсуждаемых побочных эффектов), и ограниченность препаратов сравнения (три из возможных восьми атипичных антипсихотика), имеющиеся данные позволяют сделать ряд выводов. Указывается, что амисульприд, по-видимому, так же эффективен, как оланзапин и рисперидон и превосходит по этому показателю zipразидон. Он вызывает меньшую прибавку в весе по сравнению с оланзапином и рисперидоном и в меньшей степени способствует увеличению уровня глюкозы при сопоставлении с оланзапином.

В заключение, авторы высказывают рекомендации, которые, с их точки зрения, необходимо осуществить, чтобы иметь достаточно полное представление об особенностях действия и различиях антипсихотиков второго поколения. Данное исследование должно быть рандомизированным, двойным слепым, длительностью не менее 6 месяцев. Общее количество пациентов, имея в виду полноценный статистический анализ, должно составлять 2700 (300 для каждого из препаратов). Препараты необходимо назначать в терапевтически адекватных дозах, то есть амисульприд – 400–800 мг в день, арипипразол – 10–30 мг в день, клозапин – 300–800 мг в день, оланзапин – 10–20 мг в день, кветиапин – 300–800 мг в день, рисперидон – 4–8 мг в день, сертиндол – 12–24 мг в день, zipпра-

зидон – 120–160 мг в день, зотепин – 100–300 мг в день. Для оценки результатов следует использовать следующие критерии: число больных, преждевременно выбывших из исследования (вследствие недостаточной эффективности, побочных эффектов и других причин), использование стационарных и

внебольничных ресурсов службы (госпитализация, ее длительность, посещение амбулаторных служб), число обострений, общее клиническое впечатление (CGI), психическое состояние (PANSS), побочные эффекты терапии, трудоспособность, удовлетворенность пациента и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bai Y.M., Ping L.Y., Lin C.C., Wang Y.C., Liou Y.J., Wu B.J., Chen T.T., Chen J.Y., Lin C.Y., Chou P. Comparative effects of atypical antipsychotic on tardive dyskinesia and neurocognition: a 24-week randomized, single-blind, controlled study // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, Suppl. 3. S. 473.
2. Hwang T.J., Lee S.-M., Sun H.J., Lin H.-N., Tsai S.-J., Lee Y.-C., Chen Y.-S. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan // *J. Formosan Med. Ass.* 2003. Vol. 102, N 1. P. 30–36.
3. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., Perrin E., Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 114. P. 319–327.
4. Marvaha S., Johnson S. Schizophrenia and employment – a review // *Soc. Psychiatr. & Psychiatr. Epidemiol.* 2004. Vol. 39. P. 337–349.
5. Moller H.J., Riedel M., Eich F.X. A randomised, double-blind clinical trial comparing treatment with amisulpride or risperidone for six weeks in elderly patients with schizophrenia // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, Suppl. 3.
6. Mortimer A. The European First Episode Schizophrenia Trial: comparison of outcome in first episode schizophrenia with different low dose antipsychotic regimens (EUFEST) // *National Research Register.* 2003. Vol. 1.
7. Mortimer A., Martin S., Loo H., Peuskens J. SOLIANOL Study Group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19, N 2. P. 63–69.
8. Nicholls C.J., Hale A.S., Freemantle N. Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with schizophrenia // *J. Drug Ass.* 2003. Vol. 6, N 2. P. 79–89.
9. Olie J.-P., Spina E., Benattia I. Ziprasidone vs amisulpride for negative symptoms of schizophrenia // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 12, Suppl. 3.
10. Olie J.-P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride

de effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21, N 3. P. 143–151.

11. Peuskens J., Bech P., Moller H.-J., Bale R., Fleuret O., Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 1999. Vol. 88. P. 107–117.

12. Quednow B.B., Wagner M., Westheide J., Beckmann K., Bliesener N., Maier W., Kuhn K.U. Sensorimotor gating and habituation of the startle response in schizophrenic patients randomly treated with amisulpride or olanzapine // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59, N 6. P. 536–545.

13. Sechter D., Peuskens J., Fleuret O., Rein W., Lecrubier Y. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study // *Neuropsychopharmacology.* 2002. Vol. 27. P. 1071–1081.

14. Singh V. A six month international controlled trial of the therapeutic activity of amisulpride 200 to 800 mg/day versus olanzapine 5 to 20 mg/day in patients with schizophrenic disorders // *National Research Register.* 2001. Vol. 1.

15. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "Just the facts": What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 102. P. 1–18.

16. Tsuang M.T. Suicide in schizophrenics, manics, depressives, and surgical controls: a comparison with general population suicide mortality // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1978. Vol. 35. P. 153–155.

17. Vanelle J.M., Douki S. Metabolic control in patients with comorbid schizophrenia and depression treated with amisulpride or olanzapine // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 14, Suppl. 3.

18. Vanelle J.M., Douki S. A double-blind randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression // *Eur. Psychiatry.* 2006. Vol. 21. P. 523–530.

19. Wagner M., Quednow B.B., Westheide J., Schlaepfer T.E., Maier W., Kuhn K.-U. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 30, N 2. P. 381–390.

АМИСУЛЬПРИД В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер, Ф. Шмид, С. Шварц, Дж. И. Сильвеира да Мота Нето, В. Кисслинг, С. Лёхт

В обзоре проведено сопоставление амисульприда с другими представителями второго поколения антипсихотических препаратов (атипичными антипсихотиками). Для половины возможных препаратов сравнения не было выявлено ни одного исследования, посвященного такому сопоставлению. Основываясь на довольно ограниченных данных, делается вывод об отсутствии различий в эффективности

амисульприда, с одной стороны, и оланзапина и рисперидона – с другой, в то время как амисульприд превосходил по этому показателю ziprasidon. Амисульприд в меньшей степени способствовал прибавке в весе в сравнении с оланзапином и рисперидоном.

Ключевые слова: амисульприд, атипичные антипсихотики, шизофрения.

AMISULPRIDE VERSUS OTHER ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS FOR SCHIZOPHRENIA

K. Komossa, C. Rummel-Kluge, H. Hunger, F. Schmid, S. Schwarz, J. I. Silveira da Mota Neto, W. Kissling, S. Leucht

This review compared the effects of amisulpride with those of other so called second generation (atypical) antipsychotic drugs. For half of the possible comparisons not a single relevant study could be identified. Based on very limited data there was no difference in efficacy comparing

amisulpride with olanzapine and risperidone, but a certain advantage compared with ziprasidon. Amisulpride was associated with less weight gain than risperidone and olanzapine.

Key words: amisulpride, atypical antipsychotics, schizophrenia.

Комосса К., Руммель-Клюге К., Хангер Х., Шмид Ф., Шварц С., В. Кисслинг, Лёхт С. – стационар и поликлиника по психиатрии и психотерапии клиники Мюнхенского технического университета (Германия), k.komossa@lrz.tu-muenchen.de.

Сильвеира да Мота Нето Дж. И. – центр доказательной медицины Федерального университета, Пелотас (Бразилия).

УДК 616.831–072.8

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ ЭКЗОГЕННО-ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Б. Н. Пивень, И. И. Шереметьева, Л. В. Лещенко, А. В. Плотников,
А. А. Примоченок, И. Д. Санашева, О. В. Сартакова, Н. П. Смирнова

Алтайский государственный медицинский университет

Экзогенно-органические заболевания головного мозга (экзогенно-органические психические расстройства) по положению, сложившемуся в современной психиатрии, можно отнести к одной из ее парадоксальных проблем. Высказанное утверждение основывается на тех обстоятельствах, что, с одной стороны, данные заболевания и в практической, и в научной психиатрии рассматриваются как реальная и чрезвычайно значимая в медицинском и социальном плане психическая патология. С другой стороны, экзогенно-органическим заболеваниям головного мозга в психиатрии уделяется крайне мало внимания, что невольно снимает с повестки дня их актуальность и, больше того, фактически приводит к выводу о том, что такой патологии вовсе не существует.

О важном медицинском и социальном плане экзогенно-органических заболеваний говорит большая их распространенность как в популяции в целом, так и в психиатрической и общесоматической практике [11, 25, 38]. Эти заболевания характеризуются хроническим, нередко прогрессирующим течением, приводящим во многих случаях к инвалидизации больных [2, 9, 32, 33]. Существенной составляющей данной проблемы является значительное число лиц с экзогенно-органическими заболеваниями головного мозга среди призывников и военнослужащих [6, 18, 31], что сказывается на их возможности исполнять воинские обязанности.

Экзогенно-органические заболевания головного мозга занимают заметное место в судебно-психиатрической практике [7, 20, 34, 36] и с большой частотой встречаются у лиц, отбывающих наказание [3], что во многом определяется склонностью имеющих их к агрессивным действиям [4, 12, 13, 19, 28]. Отмечается тенденция к росту числа больных экзогенно-органическими заболеваниями. Она обусловливается масштабами патогенных экзогенных воздействий на население [5, 10, 26, 29, 37], а также появлением новых экзогенных факторов, способных вызывать органические поражения головного мозга [15, 40–42].

Экзогенные воздействия нередко имеют средней характер, в силу чего вызываемые ими расстройства приобретают экологическое звучание [1, 8, 17, 21, 27, 35, 39].

Об актуальности проблемы экзогенно-органической патологии свидетельствует ряд крупных российских психиатрических форумов (Москва, 1995, 1999, 2004–2009), на которых рассматривались разные аспекты этой патологии.

Наряду с этим, в противовес отмеченному, в ряде стран, как отмечал В.Н.Краснов в одном из своих выступлений, экзогенно-органическими психическими расстройствами психиатры вообще не занимаются. Очевидно, не случайно этим формам патологии в МКБ-10 не выделено места, а ведущий ее синдром – психоорганический приводится в ней без всякого описания, лишь как синдром включения («органический психосиндром»).

Не отличаются полнотой изложения и четкой систематизацией темы экзогенно-органических заболеваний головного мозга и современные учебники по психиатрии, и руководства для врачей, равно как не удается найти работ монографического характера, посвященных данным заболеваниям.

Анализ литературы показывает также, что в последнее время ограничивается круг исследователей, занимающихся рассматриваемой патологией, что может свидетельствовать о снижении интереса к ней. Между тем многие аспекты экзогенно-органических заболеваний головного мозга остаются малоизученными, а ряд положений, относящихся к ним, требует уточнения и пересмотра.

С учетом изложенного, представляется целесообразным поделить результаты изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга, проводимых коллективом нашей кафедры.

В первую очередь, остановимся на самом определении «экзогенно-органический». Дело в том, что оно в трактовке разных авторов имеет разное смысловое наполнение. Более того, в литературе встречаются и такие выросшие из этого термина «оригинальные» обозначения, как «экзогенно-органические вредности» (!).

Произвольное использование данного термина обесценивает его роль в понятийном аппарате психиатрии и не способствует взаимопониманию между специалистами при его применении. Поэтому важно установить четкие и единые дефиниции понятия «экзогенно-органический». Здесь есть единственно верный и в то же время очень простой выход. Следует воспользоваться рекомендацией О.В.Кербикова [14], указывавшего на пользу при разрешении противоречий в области психических заболеваний обращения к истории вопроса, к тому, как зарождалось то или иное понятие. Проведенный нами (Б.Н.Пивень) в свое время исторический экскурс [22, 23] позволил установить, что впервые в литературе термин «экзогенно-органический» использовал П.Б.Посвянский [24] в 1942 году, формулируя концепцию выделенных им под этим названием форм патологии: «Под протрагированными экзогенно-органическими типами реакции (или процесса) мы объединяем те экзогенно-органические психозы, которые вызываются многочисленными вредностями, острыми или хронически действующими, которые производят более или менее грубые изменения в мозге, а последние в свою очередь при замедлении темпа течения болезни обуславливают спонтанное течение психозов, течение, уже непосредственно не связанное с первичной производящей причиной». В схематичном виде концепция П.Б.Посвянского может быть представлена в виде цепочки причинно-следственных отношений: экзогенный патогенный фактор – органическое поражение головного мозга – экзогенно-органическое заболевание головного мозга (экзогенно-органические психические расстройства).

Учитывая приоритет П.Б.Посвянского, и следует относить к экзогенно-органическим заболеваниям только те формы психической патологии, которые подпадают под определение, данное им.

Рассматривая понятие «экзогенно-органический» и отмечая роль П.Б.Посвянского в формировании представлений об этой патологии, не можем не сослаться и на оценку В.Н.Краснова [16]: «... признания эвристической значимости заслуживает понятие «экзогенно-органический», введенное П.Б.Посвянским и отражающее не только факт первичного экзогенного воздействия с соответствующими типами реакции (по Бонгефферу), но и динамическую характеристику расстройств, включающую в себя вторичные церебральные изменения, которые уже сами по себе могут составлять причину и определять характер последующих клинических проявлений».

Клинической основой экзогенно-органических заболеваний головного мозга является психоорганический синдром, развивающийся «в результате, как явствует из названия, органического поражения головного мозга» [30]. При довольно заметных расхождениях в его трактовке разными авторами, в психиатрии сложились достаточно устойчивые представления об основных его проявлениях, кото-

рые включают нарушения памяти, эмоциональной сферы, затруднения интеллектуальной деятельности, истощаемость психических процессов, снижение критики и соматовегетативные расстройства [23]. На фоне психоорганического синдрома при экзогенно-органических поражениях могут развиваться другие психические расстройства, спектр и клиническая структура которых будут рассмотрены позже.

На основании литературных сведений была показана актуальность проблемы экзогенно-органических заболеваний головного мозга. Материалы наших исследований различных контингентов больных и больших групп населения не только подтверждают эту позицию, но и позволяют утверждать, что экзогенно-органические заболевания – одна из наиболее значимых в психиатрии форм патологии.

Приводим перечень исследований и ряд полученных при этом данных, на которых строится это утверждение.

1. Проведено невыборочное исследование, основанное на анализе медицинской документации представительных контингентов больных (4 949 чел.), пролеченных/наблюдавшихся в течение года в основных подразделениях крупного психиатрического учреждения (Алтайской краевой клинической психиатрической больницы). Оно показало, что из этого числа больных у 1 349 (27,3%) человек фиксировались экзогенно-органические заболевания головного мозга. При этом число больных шизофренией, получавших помощь в тех же подразделениях больницы, было достоверно меньше – 1 026 (20,7%).

Анализ структуры психической патологии в разных подразделениях больницы также показал, что, несмотря на существенные отличия выполняемых ими функций и различия контингентов больных, получавших в них помощь, экзогенно-органические психические расстройства имеют среди их пациентов значительный удельный вес, уступая лишь в части случаев шизофрении в подразделениях, оказывающих помощь больным с заболеваниями психотического характера. Так, на долю больных экзогенно-органическими заболеваниями и шизофренией пришлось: в мужском отделении – 32,0% и 39,8% (соответственно); в женском отделении – 17,5% и 51,9%; в дневном стационаре для психотических форм – 19,7% и 38,5%; в дневном стационаре для психотических и непсихотических форм – 36,5% и 12,6%; в дневном стационаре для непсихотических форм – 25,7% и 0,3% и на врачебном участке – 29,2% и 12,6%.

2. В Горно-Алтайской республиканской психиатрической больнице, являющейся единственным учреждением в Республике Алтай, оказывающим стационарную помощь психически больным и больным наркологического профиля, нуждающимся в ней из-за тяжести состояния, при помощи медицинской документации всех взрослых боль-

ных, лечившихся в течение года (996 чел.), была проанализирована структура психической патологии. В результате исследования было установлено, что из 589 больных с собственно психической патологией (т.е. без пациентов с болезнями зависимости) у 123 (20,9%) имелась экзогенно-органическая патология.

3. Невыборочным методом изучена медицинская документация всех подростков (307 чел.), получавших помощь в дневном стационаре в течение двух лет. В результате исследования оказалось, что у 105 (34,2%) из них фиксировались признаки экзогенно-органических заболеваний.

4. Изучена распространенность проявлений экзогенно-органической патологии в подростковой популяции. Исследовались ученики старших классов трех общеобразовательных школ и учащиеся одного профессионального училища путем сплошного анонимного анкетирования с помощью специально разработанной анкеты. Всего было исследовано 498 подростков, судя по ответам которых, у 129 (25,9%) имелись признаки, позволяющие говорить о наличии у них выраженных в большей или меньшей степени органических поражений головного мозга.

5. Проведено выборочное клиническое обследование 113 подростков, направленных для лечения в дневной стационар участковыми психиатрами. В результате его, у 79 (69,9%) из них обнаружена экзогенно-органическая патология.

6. Исследование структуры психических расстройств у больных туберкулезом легких и психическими заболеваниями, пролеченных в течение года в специализированной психиатрической больнице (152 чел.), показало, что у 45 (29,6%) из них имелись экзогенно-органические заболевания головного мозга.

Об актуальности экзогенно-органических заболеваний головного мозга говорит и их большой удельный вес в структуре сочетанных форм психической патологии:

1. Исследования значительных контингентов больных алкоголизмом, осуществленные в разные годы и в разных лечебно-профилактических учреждениях (ЛТП, наркологические стационары, частные клиники), показали, что у 45,0%–57,0% из них алкогольная зависимость сочеталась с органическими поражениями головного мозга неалкогольной природы.

2. При клиническом выборочном исследовании 350 больных, наблюдающихся у неврологов и психиатров и диагностируемых в рамках невротических (психогенных) заболеваний, обнаружено, что у 20,0%–30,0% из них одновременно с невротизмом были и экзогенно-органические поражения головного мозга.

3. Изучена медицинская документация всех больных трех врачебных участков психоневрологического диспансера (2 379 чел.), в течение года получавших консультативно-лечебную помощь

либо состоявших на диспансерном наблюдении. У 331 из них диагностировалась шизофрения. На основании анализа документации с учетом как врачебных диагностических заключений, так и содержащихся в ней описаний признаков, отражающих органическую патологию, было установлено, что из общего числа больных шизофренией у 65 (19,6%) человек имелись и экзогенно-органические заболевания головного мозга.

Утверждения об актуальности экзогенно-органических заболеваний головного мозга, основанные на приведенных выше сведениях об их распространенности, подчеркиваются полученными нами данными об их негативном влиянии на социальное функционирование имеющих эти расстройства больных:

1. Анализ относящихся к экзогенно-органической патологии показателей в экспертной психиатрической практике по материалам военно-врачебной комиссии военного комиссариата Алтайского края, Главного бюро МСЭ по Алтайскому краю и отделения амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы Алтайской краевой клинической психиатрической больницы показал:

- у призывников, освобожденных от военной службы по состоянию здоровья по психиатрическим статьям, в разные годы заметное место (13,3%, 12,7% и 13,5%) занимала органическая патология, в которой доминировали экзогенно-органические психические расстройства;

- среди лиц, впервые признанных инвалидами, на долю больных экзогенно-органическими заболеваниями пришлось в разные годы 25,1%, 27,8% и 22,9%, причем эти больные в своем числе были близки к больным шизофренией (23,7%, 30,1% и 34,8%);

- из испытуемых, проходящих по уголовным делам амбулаторную судебно-психиатрическую экспертизу, 23,6% случаев составили лица с органическими формами патологии, среди которых преобладали экзогенно-органические поражения головного мозга.

2. В результате исследования 498 подростков (методика его проведения приводилась выше) было установлено, что у тех, кто после 9 класса продолжает обучение в старших классах школы (10-м и 11-м), признаки экзогенно-органических заболеваний головного мозга встречаются с меньшей частотой (20,7%), чем у тех, кто стал обучаться в профессиональном училище (33,3%). Отсюда напрашивается аргументированное заключение о том, что выбор формы обучения у подростков во многом зависит от состояния их психического здоровья, наличия у них экзогенно-органических поражений головного мозга. В психиатрии традиционно признается полиморфный характер экзогенно-органических психических расстройств. Больше того, в соответствии с концепцией А.В.Снежневского о синдромообразовании, сформулированной им в 1960 году и затем вновь изложенной без каких-либо изменений [30],

органическим заболеваниям головного мозга свойственен «наибольший полиморфизм (наибольший диапазон, круг синдромов)». И в этот круг автор включил все известные психопатологические состояния, встречающиеся в клинике по сути дела всех известных нозологических форм – от неврозов до шизофрении и эпилепсии. Причем отметим, что в литературе не встречается каких-либо критических оценок данной концепции. Тем не менее, в свое время нами (Б.Н.Пивень) на основании материалов эпидемиологических и выборочных клинико-катамнестических исследований было установлено, что круг психических расстройств, вызываемых экзогенно-органическими поражениями головного мозга, заметно ограничен [23]. Ряд проведенных нашим коллективом в последние годы эпидемиологических и выборочных исследований (часть результатов которых приводилась выше) подтвердил обоснованность заключения об ограниченном перечне расстройств, свойственных экзогенно-органическим заболеваниям.

В частности, анализ клинической структуры психических нарушений у 1 349 больных экзогенно-органическими заболеваниями головного мозга, выделенных из общей группы 4 949 пациентов, показал следующее. У всех больных отмечены выраженные в большей или меньшей степени проявления психоорганического синдрома. В заметном числе случаев фиксировались депрессивные состояния (25,6% больных) и разного рода эпилептические пароксизмы (11,7%). В то же время у ограниченного числа больных регистрировались такие расстройства, как слуховой галлюциноз (4,7%), бредовые синдромы (3,3%), аффективно-бредовые (0,7%) и маниакальные (0,2%) состояния, ипохондрические (1,5%) и обсессивные (1,1%) явления.

Близкая к приведенной дифференциация психических расстройств, наблюдающихся при экзогенно-органических поражениях головного мозга, по их частотным характеристикам обнаруживалась и при ряде выборочных клинических исследований.

Наряду с изложенным, наши исследования свидетельствуют о том, что экзогенно-органическим заболеваниям головного мозга не свойственны кататонические и гебефренический синдромы, синдром психического автоматизма, синдромы нарушения сознания кроме сумеречного состояния.

Наши исследования показали, что наблюдающиеся при экзогенно-органических поражениях головного мозга психические расстройства представляют собой не просто ряд, набор психопатологических феноменов, а имеют достаточно четко очерченную клиническую структуру. И эта структура определяется степенью зависимости психических расстройств от органического поражения мозга.

О разной степени зависимости говорит уже тот факт, что расстройства, формирующие клиническую картину экзогенно-органических заболева-

ний, имеют, как показано выше, разные частотные характеристики.

Убедительные данные о дифференциации психических расстройств, развивающихся при органических формах патологии, по степени их зависимости от органического поражения мозга были получены также при помощи специально разработанного нами метода [23], предусматривающего установление связи частотных параметров расстройств с тяжестью повреждения мозга.

На основании установленной дифференциации психических расстройств по степени их зависимости от органического поражения головного мозга были выделены три их группы: I – психоорганические; II – эпилептические и депрессивные; III – бредовые, галлюцинаторные, ипохондрические и навязчивые.

Дадим пояснения по данным группам. Расстройства I группы обусловлены органическим поражением головного мозга и развиваются у всех больных экзогенно-органическими заболеваниями. Расстройства II группы имеют определенную зависимость от поражения мозга и возникают у части больных. Расстройства III группы не имеют четкой зависимости от органического поражения головного мозга и развиваются у относительно небольшого числа больных. При этом в генезе нарушений третьей группы существенную роль, как показывают результаты наших исследований и данные ряда авторов, играют наследственные и преморбидные личностные факторы.

Так называемые эндоформные расстройства, отнесенные ко II и III группам (депрессивные, галлюцинаторные, бредовые), имеют определенные черты своеобразия, отличающие их от расстройств, свойственных эндогенным заболеваниям [23], что с учетом как теоретической, так и практической значимости этого вопроса, может быть, следует рассмотреть в специальной публикации.

Несмотря на заметное место экзогенно-органических психических нарушений в общей структуре психической патологии и то, что представления о них прочно укоренились в отечественной психиатрии, для них не отведено специальных рубрик в действующей официальной классификации МКБ-10, что является, как мы уже неоднократно писали, существенным ее недостатком. Так, понятие «экзогенно-органический» вообще в ней не содержится, а термин «психоорганический синдром» как термин включения «органический психосиндром» приводится без всякого описания (дефиниции) только один раз в рубрике F07.9 «Органическое расстройство личности и поведения, обусловленное болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга, неуточненное». Тем не менее, сопоставление характеристик экзогенно-органических психических расстройств с описаниями и комментариями этой классификации показывает, что они находят свое отражение в ряде ее рубрик.

Так, симптоматика ведущего в структуре экзогенно-органических поражений головного мозга психоорганического синдрома звучит в таких ее рубриках, как «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство», «Легкое когнитивное расстройство», «Расстройство личности органической этиологии». Правда, названные рубрики характеризуют описываемые в них состояния как самостоятельные психопатологические феномены, в результате чего происходит расчленение единого симптомокомплекса, каким является психоорганический синдром, что не может отвечать в полной мере реальным клиническим задачам.

Аналогичным образом с рубриками МКБ-10 могут быть соотнесены и обозначенные выше расстройства II и III групп, входящие в структуру экзогенно-органических заболеваний. К примеру, это F06.3 «Органические расстройства настроения (аффективные)», F06.2 «Органическое бредовое расстройство» и т.д.

В результате наших исследований были выявлены распространенные в повседневной врачебной практике существенные недостатки как диагности-

ки экзогенно-органических заболеваний головного мозга, так и лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении имеющих их больных, устранение которых может заметно повысить эффективность помощи больным. В частности, это пропуски в диагностическом процессе не только отдельных проявлений органической патологии, но и нередко самих экзогенно-органических заболеваний. Во многих случаях остаются без должного внимания экзогенные патогенные факторы, вызвавшие болезненные состояния. К примеру, нами накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что многие лица, получившие травмы головы, не получают в силу разных причин необходимой помощи в остром периоде травматической болезни.

В заключение отметим, что цель нашей публикации заключалась не только в желании поделиться с коллегами результатами наших исследований, но и, самое главное, привлечь внимание специалистов к экзогенно-органическим заболеваниям головного мозга как одной из наиболее значимых проблем психиатрии. И если хотя бы в чем-то удастся этого добиться, будем считать нашу цель достигнутой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Лобастов О.С., Спивак Л.И., Щукин Б.П. Психогении в экстремальных условиях. М.: Медицина. 1991. 97 с.
2. Багрий Н.В. О клинической аргументации инвалидности больных травматической болезнью головного мозга в отдаленном периоде // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2006. № 1. С. 62–64.
3. Балашов П.П., Миневич Н.А. Клинико-социальная характеристика осужденных // Паллиативная медицина и реабилитация. 2000. № 1–2. С. 93.
4. Барденштейн Л.М., Можгинский Ю.Б. Патологическая агрессия подростков. М.: Медпрактика, 2005. 260 с.
5. Боев И.В. Современные социально-экологические условия среды обитания и пограничные психические расстройства // Первая научно-практическая конференция психиатров и наркологов Южного федерального округа. Ростов-на-Дону, 2004. С. 65–70.
6. Бочарникова Н.А., Андреев М.К. Структура заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами призывного контингента Астраханской области // XIV съезд психиатров России. М., 2005. С. 42.
7. Вандыш В.В. Диагностическая модель органического психического расстройства в судебной психиатрии // Органическое психическое расстройство: современная диагностическая концепция. М., 2004. С. 15–22.
8. Говорин Н.В., Злова Т.П., Ахметова В.В. Клинико-патогенетические аспекты реабилитации детей с экообусловленными задержками психического развития // Актуальные вопросы охраны психического здоровья детей и подростков. Барнаул, 2005. С. 32–34.
9. Голодец Р.Г. Некоторые аспекты проблемы экзогенно-органических психозов на современном этапе // Нервно-психические заболевания экзогенно-органической природы. М., 1975. С. 11–28.
10. Доровских И.В., Зайцев О.С. Нарушения памяти в остром периоде сотрясения головного мозга // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, № 4. С. 22–25.
11. Жариков Н.М., Гиндикин В.Я. Распространенность пограничных психических расстройств среди лиц, не находящихся под наблюдением психиатрических учреждений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2002. № 7. С. 45–49.
12. Зиньковский А.К., Аксаков И.А., Камышанов А.Г., Брызгин М.Б. Особенности социальной агрессии срочнослужащих Тверского района // Психическое здоровье и безопасность в обществе. Научные материалы Первого национального конгресса по социальной психиатрии. М., 2004. С. 53.
13. Иванов М.В., Корнилов А.А. Клинико-психопатологические и социально-психологические особенности несовершеннолетних с церебрально-органической патологией, совершивших правонарушения против личности // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2006. № 1. С. 51–52.
14. Кербилов О.В. Избранные труды. М.: Медицина, 1971. 312 с.
15. Коркина М.В. Психиатрия / Под ред. М.В.Коркиной, Н.Д.Лакосиной, А.Е.Личко, И.И.Сергеева. М.: Медпресс-информ, 2004. 576 с.
16. Краснов В.Н. Научные традиции и их развитие в современной деятельности Московского института психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5, № 4. С. 36–41.
17. Краснов В.Н. Экологическая психиатрия: методология, предмет исследования и ближайшие практические задачи // XII съезд психиатров России. М., 1995. С. 158–160.
18. Лазук-Бендас Т.И., Лукьянчук О.Т. Последствия органического поражения головного мозга у подростков // Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии. СПб., 2005. С. 59.
19. Лапицкий М.А., Ваулин С.В., Осипова Н.Н., Ситкина В.И. Деструктивное поведение при экзогенно-органических заболеваниях головного мозга // Психологические и психиатрические проблемы клинической медицины. СПб., 2000. С. 64–65.
20. Наталевич Э.С. Новые клинико-диагностические проблемы в судебно-психиатрической экспертизе больных с органическим поражением головного мозга // XII съезд психиатров России. М., 1995. С. 481–482.
21. Оруджев Я.С., Иванчук Э.Г., Ростовщиков В.В. Особенности нейрокогнитивного симптомокомплекса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // XIV съезд психиатров России. М., 2005. С. 249.
22. Пивень Б.Н. О понятии «экзогенно-органический» в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. Т. 4, № 3. С. 102–107.
23. Пивень Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга. М.: Медицина, 1998. 144 с.
24. Посвянский П.Б. К учению о протрагированном экзогенно-органическом типе реакции (типе процесса) // Невропатология и психиатрия. 1942. № 5. С. 23–36.
25. Прокудин В.Н. Пятилетний опыт организации психотерапевтической и наркологической помощи в соматической больнице // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 2. С. 73–78.
26. Рохлина М.Л., Козлов А.А. Изменения личности у больных опийной наркоманией // Независимый психиатрический журнал. 2004. № 2. С. 35–37.
27. Румянцева Г.М., Матвеева Е.С., Соколова Т.Н., Грушков А.В. Психическая дезадаптация и ее взаимосвязь с соматическим здоровьем населения, проживающего на территории с радиационным загрязнением после аварии на Чернобыльской АЭС // Социальная и клиническая психиатрия. 1993. Т. 3, № 4. С. 21–28.
28. Сафуанов Ф.С., Дмитриева Т.Б. Мотивация криминальной агрессии у женщин. По материалам комплексной судебной психолого-психиатрической экспертизы // Российский психиатрический журнал. 2000. № 5. С. 20–25.

29. Селедцов А.М. О некоторых звеньях патогенеза психоорганических расстройств при злоупотреблении психоактивными веществами // *Материалы международной конференции психиатров*. М., 1998. С. 283–284.

30. Снежневский А.В. Клиническая психопатология // *Руководство по психиатрии* / Под ред. А.В.Снежневского. М.: Медицина, 1983. Т. I. С. 16–97.

31. Соколовский В.Н. Проблемы военно-психиатрической экспертизы в г. Волгодонске с 1990 по 2003 гг. // *Первая научно-практическая конференция психиатров и наркологов Южного федерального округа*. Ростов-на-Дону, 2000. С. 421–427.

32. Тазлова Р.С., Галкина Т.А. Динамика инвалидности по психическим заболеваниям в республике Саха (Якутия) // *XIII съезд психиатров России*. М., 2000. С. 36.

33. Трифионов Б.А., Ворошилин С.И., Талалаева Г.Ф., Трифионова В.Н. Особенности изменения характеристик нервно-психической заболеваемости контингента участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *XIII съезд психиатров России*. М., 2000. С. 109.

34. Усюкина М.В. Временные психические расстройства органической природы (типология, экспертная оценка) // *Органическое психическое расстройство: современная диагностическая концепция*. М., 2004. С. 15–22.

35. Филиппов В.Ф. Актуальность оценки психического здоровья населения на территориях экологического неблагополучия // *XII*

съезд психиатров России. М., 1995. С. 180–181.

36. Чередниченко О.Ю. Уголовно-процессуальная дееспособность у лиц с органическим расстройством личности // *Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии*. СПб., 2005. С. 31.

37. Чуркин А.А. Психическое здоровье населения в период социально-экономических реформ // *Материалы международной конференции психиатров*. М., 1998. С. 108.

38. Чуркин А.А., Творогова Н.А. Диагностическая структура больных с впервые в жизни установленным диагнозом психического расстройства в РФ в 1999 г. // *XIII съезд психиатров России*. М., 2000. С. 40.

39. Яхин К.К., Амиров Н.Х. Очерки по экологической психиатрии // *Психическое здоровье и безопасность в обществе*. Научные материалы Первого национального конгресса по социальной психиатрии. М., 2004. С. 147–148.

40. Крамаренко А.В., Тан Ю. Сопоставление локальных изменений ЭЭГ с картой поля мобильного телефона // *Вісник Епілептології*. 2003. № 2. С. 48–51.

41. Croft R.J., Chandler J.S., Burgess A.P. et al. Acute mobile phone operation affects neural function in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2002. Vol. 113. P. 1623–1632.

42. Hietanen M., Kovala T., Hamalainen A.M. Human brain activity during exposure to radiofrequency fields by cellular phones // *Scand. J. Work Environmental Health*. 2002. Vol. 26. P. 87–92.

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ ЭКЗОГЕННО-ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Б. Н. Пивень, И. И. Шереметьева, Л. В. Лещенко, А. В. Плотников, А. А. Примоченок, И. Д. Санашева, О. В. Сартакова, Н. П. Смирнова

В статье на основании анализа литературы и результатов ряда собственных эпидемиологических и выборочных клинических исследований авторы дают подробную характеристику экзогенно-органических заболеваний головного мозга (экзогенно-органических психических расстройств). Рассматриваются дефиниции патологии. Приводятся сведения о распространенности расстройств в разных

контингентах больных и в популяции. Описывается клиническая структура расстройств, основанная на анализе их зависимости от органического поражения головного мозга. Утверждается медицинская и социальная значимость данной патологии.

Ключевые слова: экзогенно-органические заболевания, психические расстройства, структура, распространенность, актуальность.

SUMMING-UP THE RESULTS OF INVESTIGATIONS OF EXOGENOUS-ORGANIC BRAIN DISORDERS

B. N. Piven, I. I. Sheremetyeva, L. V. Leschenko, A. V. Plotnikov, A. A. Primochenok, I. D. Sanasheva, O. V. Sartakova, N. P. Smirnova

On the basis of review of literature and a number of own epidemiological and selective clinical investigations, the authors provide a detailed description of exogenous-organic brain disorders (exogenous-organic mental disorders). The article contains definitions of pathology and data concerning prevalence of these disorders in specific patient groups and in

general population. The authors describe the clinical structure of disorders based on their dependence on organic brain damage. Medical and social importance of this pathology is emphasized.

Key words: exogenous-organic disorders, mental disorders, structure, prevalence, importance.

Пивень Борис Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой психиатрии Алтайского государственного медицинского университета; e-mail: b_piven@mail.ru

Шереметьева Ирина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета.

Лещенко Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета.

Плотников Андрей Владимирович – аспирант кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета.

Примоченок Александра Александровна – аспирант кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета.

Санашева Ирина Дмитриевна – главный врач Горно-Алтайской республиканской психиатрической больницы.

Сартакова Оксана Викторовна – аспирант кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета.

Смирнова Надежда Петровна – интерн кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета.

УДК 616.89(049.3)

ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ И ВКЛАД В ОБЩУЮ ПСИХОПАТОЛОГИЮ ПРОФЕССОРА ХАРЬКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА П. А. БУТКОВСКОГО (К 175-ЛЕТИЮ ПРЕПОДАВАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ ПЕРВОГО РУКОВОДСТВА ПО ПСИХИАТРИИ В РОССИИ)

А. Е. Двирский

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет
им. С. И. Георгиевского», Симферополь, Украина*

Начальные этапы почти 200-летнего периода развития психиатрии в России представлены в ряде исследований, в основном, научной деятельности П.П.Малиновского и И.М.Балинского, которого считают основоположником психиатрии в России. В 1914 году Л.А.Прозоров [18] привлек внимание исследователей к анализу самых ранних периодов психиатрии XIX века. «Начальный период русской психиатрии, несправедливо забытый, – по утверждению Л.А.Прозорова [18], – с психиатрической стороны представлял в разных отношениях много любопытного и почти не привлекал внимание исследователей». Анализируя этот период, Л.А.Прозоров [18] указывал, что в 1832 году П.А.Бутковский защитил докторскую диссертацию по психиатрии, а в 1834 году опубликовал первое в России руководство по психиатрии «Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом содержании». В этом же году он был утвержден профессором Харьковского университета по кафедре хирургии и душевных болезней, которые преподавал в течение 10 лет.

Л.А.Прозоров [18] в отношении И.М.Балинского указывал, что он «еще при жизни получил почетное звание – «отца русской психиатрии»; имеющий возможность приложить свои силы в удобное время, при благоприятном стечении обстоятельств, ... заслонил собой более ранних скромных работников на ниве русской научной и практической психиатрии». В связи с этим длительное время многочисленными авторами считали, что основоположником психиатрии и автором первого руководства по психиатрии в России является не П.А.Бутковский, а И.М.Балинский, который после защиты в 1855 году докторской диссертации по терапии «*Conspectus hystoricus in febris*» в течение года читал курс дет-

ских болезней, а с 1857 года на вновь созданной кафедре психиатрии начал преподавать душевные болезни. В 1859 году были опубликованы его лекции по психиатрии, которые многие психиатры считают первым российским руководством.

Отдельные сведения указывают на то, что И.М.Балинский и П.П.Малиновский боролись за приоритет в российской психиатрии. Так, П.П.Малиновский [12] в 1847 году опубликовал монографию «Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике». В ней он, не анализируя «Душевные болезни» П.А.Бутковского [2], подверг их незаслуженной критике и в сносках с пренебрежением отзывался об авторе первого руководства по психиатрии и первом университетском преподавателе душевных болезней. При этом И.М.Балинский [1] в «Лекциях по психиатрии» не упоминал ни руководство по психиатрии П.А.Бутковского [2], ни монографию П.П.Малиновского [12].

В течение длительного времени «Душевные болезни» П.А.Бутковского [2], опубликованные в 1834 году, подвергались необоснованной критике либо замалчиванию. Этому, в значительной мере, способствовала недоброжелательная оценка со стороны первых критиков, не имеющих медицинского образования [5, 6, 19], которые обвиняли П.А.Бутковского [2] в несостоятельности его материалистических взглядов в отношении природы душевных болезней и сложности их классификации. В последующем, не познакомившись с «Душевными болезнями» П.А.Бутковского [2], отдельные психиатры [12, 23, 26] подвергали его критике, частично повторяя замечания первых рецензентов, а также представляли его как сторонника грубых воздействий по отношению к больным [11]. Начиная с середины XX столетия, на приоритет П.А.Бутковского, как первого университетского преподавателя психиат-

рии в России, и его вклад в различные разделы клинической психиатрии указывали А.О.Эдельштейн [25], М.О.Гуревич [3], И.Ф.Случевский [22], Д.Д.Федотов, [24], Г.В.Морозов [16], Н.М.Жариков [9], а также А.Е.Двирский и С.С.Яновский [7].

Петр Александрович Бутковский родился в 1801 году в семье священника. Детские и юношеские годы он провел в городе Харькове, где окончил Греко-латинскую коллегию. В 1818 году поступил в Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию, которую окончил в 1823 году. В последующем П.А.Бутковский в течение 10 лет успешно служил военным врачом в войсковых частях и госпиталях российской армии, расположенных на территории нынешней Финляндии. В свободное от службы время вел широкую врачебную практику среди гражданского населения. В этот период он проявил глубокий интерес к изучению психиатрии [7].

В феврале 1830 года штаб-лекарь Петр Бутковский обращается в конференцию медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге с просьбой о публичной защите диссертации на латинском языке «О нарушениях психической жизни вообще», содержание которой соответствовало общей психиатрии. Вследствие канцелярской волокиты, плохих путей сообщения и других причин эта диссертация была рассмотрена на конференции 3 декабря 1832 года. П.А.Бутковскому была присвоена степень доктора медицины, которая 24 декабря 1832 года была подтверждена в Гельсингфорском университете в г.Або. Подтверждение ученой степени за границей в те времена открывало более широкие возможности научной карьере в России [7].

В 1833 году он оставил военную службу и начал готовить к изданию руководство по душевным болезням. По утверждению П.А.Бутковского развитие психиатрии задерживалось тем, что в течение нескольких столетий «психопатология преподавалась по догмам метафизики». Его не удовлетворяло состояние разграничения душевных болезней в начале 19 столетия, когда «все формы сих болезней описывались под названием меланхолии и бешенства». Он с сожалением отмечал отставание России в развитии психиатрии и отсутствие учебника душевных болезней. Написанию «Душевных болезней» способствовало то, что он имел возможность «познакомиться со всеми психиатрическими сочинениями иностранных авторов». «Наблюдения, сделанные мною в продолжение десятилетних практических занятий на службе, – отмечал П.А.Бутковский, – убедили меня в преимуществе системы, которой я следовал при начертании душевных болезней».

В середине 1834 года вышло в свет руководство П.А.Бутковского «Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом содержании» [2], состоящее из двух частей, объем которых составляет 318 страниц. 15 ноября 1834 года его утвердили ординарным профессором

Харьковского университета по кафедре хирургии и душевных болезней, которые он преподавал в течение 10 лет. До конца жизни он перерабатывал и готовил к печати второе издание «Душевных болезней». Умер П.А.Бутковский 21 ноября 1844 года на 43 году жизни от кровоизлияния в головной мозг.

П.А.Бутковскому приходилось писать диссертацию по психиатрии и «Душевные болезни» [2] в сложных политических и идеологических условиях конца 20-х и 30-х годов 19 столетия, сложившихся после разгрома восстания декабристов 1825 года. В этот период за «вольномудство» и «губительный материализм» профессора изгонялись из университетов [26]. В связи с этим свои научные воззрения П.А.Бутковскому приходилось прикрывать рассуждениями о Боге, о душе.

В «Предупреждении» к «Душевным болезням» П.А.Бутковский [2] проявил себя как последователь идей гуманного обращения и содержания душевно больных, провозглашенных В.Киаруджи [28], Й.Рейлем [33] и Ф.Пинелем [17]. Привлекая внимание к ужасным условиям содержания «несчастных страдальцев», он призывал: «Мы должны оказывать всю нежность и сострадание к лишенным ума, не заключая сих несчастных творений, как преступников, в подвалы, темницы». О его гуманном отношении к душевно больным свидетельствует описание устройства психиатрической больницы и условий содержания в ней. Возбужденных больных он рекомендовал оставлять свободными, так как раздражение от «насиельства» приводит к чрезмерному возбуждению. Он выступал против того, чтобы больные были представлены грубым людям.

В первом томе «Душевных болезней», в главе «Исторические сведения о душевных болезнях» П.А.Бутковский [2] представил на 38 страницах многочисленные литературные источники, которые охватывают период за 1482 год до Рождества Христова и кончая 1830 годом. Каждая из приводимых работ сопровождается краткой характеристикой. Эта уникальная библиографическая сводка не утратила значения для исследователей и в настоящее время.

Рассмотрению общей психопатологии предшествует глава «О жизни вообще», где автор излагает естественно-научные воззрения, которые наиболее важны для понимания причин происхождения и развития психических заболеваний. «Природа, находящаяся в беспрестанном движении, представляет неизмеримое пространство жизненности, никогда не останавливающееся и сопровождаемое всегдашним изменением вещей. Она обнаруживается бесконечным самодвижимым орудием (организмом). ...Таким образом, – подчеркивает П.А.Бутковский [2], – все от малейшего до величайшего существа состоят во взаимном действии и зависимости» (т. I, с. 1).

На основе сопоставления мозга у представителей животного мира и человека П.А.Бутковский [2] приходит к выводу о роли эволюции в формировании

головного мозга: «Человеческий мозг, как чистейшее и прекраснейшее изображение органической природы, – подчеркивает автор, – представляет в себе и высочайшее пластическое произведение». Позднее Г.Модзли [15] в том же аспекте и почти в тех же выражениях говорил о человеческом мозге как об эволюционном продукте природы.

П.А.Бутковский [2] указывает, что для точного познания душевных расстройств нужны психологические сведения нормальных проявлений душевных способностей. Источником и основой познания являются ощущения. «Все впечатления, действующие посредством органов чувств, все идеи, рождающиеся в нас, оставляют следы свои в памяти, которая имеет тесную связь с органическим существом мозга» (т. I, с. 16). Описывая деятельность афферентных и эфферентных функций нервной системы, автор приходит к заключению: «Посему мозг есть центр нервной системы, воспринимающий орган всех чувствований и источник произвольного движения» (т. I, с. 13).

Взаимосвязь ощущений и понятий П.А.Бутковским [2] представлена так: «Все, что ощущено чувствами, приводится в какой-либо вид или образ, соответствующий понятиям» (т. I, с. 10). Мыслительный процесс как сочетание идей, по мнению автора, «зависит от того, что существующие прежде или последующие ряды впечатлений оставлены в органическом существе мозга, ...так что, когда душа обращает внимание на какой-либо вид, то все эти черты его обнаруживаются в припоминании» (т. I, с. 17). С помощью ума или размышления «испытывается все ощущаемое чувствами и приведенное в некоторый образ. Способность эта сопровождается памятью, с помощью которой сохраняются в душе предшествующие чувствования и помышления» (т. I, с. 10). Под волей автор понимает «произвольную способность души, посредством которой она стремится совершить что-либо в соответствии с предполагаемым результатом» (т. I, с. 11).

По мнению П.А.Бутковского [2], для познания психических расстройств нужны психологикофизиологические исследования. Им впервые с физиологических позиций описан феномен общего или темного чувства (выделено П.А.Бутковским). В последующем И.М.Сеченов [20, 21] представлял результаты физиологических исследований этого феномена, не ссылаясь на автора, описавшего его. П.А.Бутковский [2] пытался объяснить некоторые особенности поведения психически больных с физиологических позиций. В связи с этим в середине 20 века Г.Ю.Малис [13] указал на приоритет П.А.Бутковского [2] в описании общего или «темного чувства», а также формирования физиологического направления в психиатрии.

П.А.Бутковский [2] первым отметил эмоциональные нарушения при изменениях в сердце и полостных органах. «Болезни сердца сопровождаются угрюмостью, тоскою, робостью, уныльностью, даже до пренебрежения жизнью» (т. I, с. 21). Он одним из

первых отметил наличие у больных туберкулезом легких, даже в далеко зашедших случаях, эйфории и оптимизма. Эти факты позволяют считать его основоположником психосоматического направления в психиатрии.

На ранних этапах развития психиатрии важное значение имело четкое описание психопатологических терминов. П.А.Бутковский [2] на 11 лет раньше, чем В.Гризингер [4] указал, что «мозг составляет главный орган всех умственных способностей и действий, а при душевной болезни поражается преимущественно орган умственной сферы – мозг» (т. I, с. 15). Он дал четкое определение душевного здоровья и болезни. Душевым здоровьем П.А.Бутковский [2] называл ту гармонию душевных явлений или то состояние душевной жизни, в котором человек свободно владеет «всеми отправлениями и действиями души» (т. I, с. 25). Из этого определения психического здоровья им выводится понятие душевной болезни. «Болезнь душевная есть то состояние, при котором теряется ... владычество над всеми или над некоторыми только отправлениями психической жизни. ...При всяком душевном страдании внутренне расстроились ...ум, воображение, память, сила чувствования и вожеления, ...поражается гармония духовной жизни» (т. I, с. 25). «Патогномонический признак всех душевных расстройств... состоит в неправильности силы суждения, в ложном чувствовании и порочном стремлении желательной силы» (т. I, с. 33).

Автор описывал признаки отграничения помешательства от алкогольного делирия, опьянения алкогольного или от «одурманивающих средств». По его мнению, «нельзя называть безумными, кои подвергаются бреду в горячках, безумствуют от вина, одуряющих средств, ... хотя они и лишаются на несколько часов употребления свободы и самоведения» (т. I, с. 26). Лиц, находящихся в этих психотических состояниях, П.А.Бутковский [2] рекомендовал называть «безумствующими» (т. I, с. 26). К больным помешательством он относил только тех, которые подвергаются долговременной «потере самоведения и свободного назначения, и бред произведен не скоропреходящими влияниями» (т. I, с. 26).

В главе «Явления в душевных болезнях вообще» при описании расстройств восприятий П.А.Бутковский [2] отмечает: «Обманы чувств (*hallucinaciones*) случаются почти при всех формах психических болезней и распространяются либо на все чувства вместе, либо на одно какое-нибудь». Слуховые галлюцинации «частейшее явление у этих больных. ... Больные часто слышат голоса, ... ведут переговоры. Они приписывают тон сих голосов своим родственникам, друзьям, соседям или неприятелям, разговаривают с ними с веселостью, нежностью, содроганием или состраданием и слышат эти голоса с высоты, сквозь стену, под полом, преследуют их» (т. I, с. 46, 47).

Галлюцинации вкуса и запаха реже наблюдаются у душевно больных. «Больные ощущают другой вкус

пищи, нежели он действительно бывает, или слышат запах таких вещей, которые вовсе не существуют» (т. I, с. 47). Среди галлюцинаций зрения П.А.Бутковский [2] описывал такие, когда «показывают страдающим субъектам предметы, которые ...находятся вне сферы их зрения» (т. I, с. 46). Локализация галлюцинаторных образов за пределами «чувственного поля» данного рецептора является характерным признаком галлюцинаторных расстройств, которые во втором десятилетии 20 века E.Bleuler [27] назвал экстракампинными галлюцинациями и отметил их специфичность для шизофрении.

Кроме того, П.А.Бутковский [2] описывал иллюзии ложного узнавания. В этих случаях больные «не узнают ни родственников, ни друзей, даже почитают их посторонними ... и, напротив, в незнакомых находят родителей, друзей или приятелей» (т. I, с. 46). В этих клинических проявлениях, выражающихся в нарушении идентификации людей, легко обнаруживаются два варианта симптома Капгра, которые J.Vie [35] в 1930 году обозначил как симптом положительного и отрицательного двойника.

В главе «Явления в душевных болезнях вообще» представлены также «неправильности общего чувствования, ... дающие повод больным к ложному понятию касательно собственного их тела». «У больных бывают изменения восприятия схемы своего тела, – отмечал П.А.Бутковский [2], – им кажется, что все тело или отдельные части его (голова, конечности и прочее) становятся необычайно легкими или очень тяжелыми, увеличенными или уменьшенными, или вовсе исчезают» (т. I, с. 46). Эта психопатологическая характеристика соответствует расстройству схемы тела, которому в 1948 году Р.И.Меерович [14] дал следующее определение: «Под расстройством схемы тела мы понимаем переживания несоответствия между ощущением, получаемым от того или иного органа, и тем, как этот орган ранее был отражен в сознании» (с. 80). При этом Р.И.Меерович [14] указывал, что учение о «схеме тела» и ее расстройствах возникло всего лишь несколько десятков лет назад. В 1949 году М.О.Гуревич [3] отмеченные расстройства называл нарушениями восприятия схемы тела и относил их к психосенсорным расстройствам.

П.А.Бутковский [2] описывал расстройства мышления, когда больные «забывают все прочие обязанности и предаются умственным напряжениям, такой субъект становится развязным, представляется глубокомысленным» (т. II, с. 51). По утверждению Л.Б.Дубницкого [8], эти психопатологические расстройства соответствуют феномену «философической интоксикации», описанному в 1924 году Th.Ziehen.

У больных, страдающих бешенством, соответствующим параноидной шизофренией [7], П.А.Бутковский [2] отмечал состояния, при которых «чувствования, мысли и склонности обнаруживаются без связи и порядка» (т. II, с. 4). Отмеченные психопатологические расстройства, описанные П.А.Бут-

ковским [2], соответствуют понятию интрапсихической атаксии, описанному в 1909 году E.Stransky [34] при раннем слабоумии.

После Haslam [30] П.А.Бутковский [2] предпринял выделение отдельных клинических проявлений синдрома психического автоматизма. Автор указывал, что «многие уверяют, что непреодолимая сила владеет их умом» (т. II, с. 104). Эти и другие проявления психического автоматизма в 1890 году детально описаны В.Х.Кандинским [10].

На 40 лет раньше, чем К.Kahlbaum [32], П.А.Бутковский [2] представил описание люцидной кататонии в сочетании с каталепсией. «Больной делается совершенно бездейственным, лежит целый день в постели, совершенно не шевелится, ничего не говорит, хотя и находится в памяти». Он не выявляет никаких желаний и побуждений, «никакие увещания, никакие просьбы, никакие угрозы не трогают его и не возбуждают к какой-либо деятельности: он ничего не может желать, ... не противится ничему и может быть сгибаем подобно свинцу» (т. II, с. 152, 153).

П.А.Бутковский подробно изложил клинику сонного состояния, которое характеризуется переживаниями фантастического характера с потерей ощущения времени, частичной амнезией, «сбивчивыми воспоминаниями... моментов болезненного состояния так, как бы после настоящего сна, которые нельзя припомнить» (т. II, с. 86). Эти описания соответствуют онейроидным расстройствам сознания, которые в 1777 году выделял W.Cullen [29] под названием ониродинии или состояния сноподобного помрачения сознания. В последующем В.Х.Кандинский [10] представлял красочные описания этих расстройств.

П.А.Бутковский [10] в 1834 году описал нозологические принципы в психиатрии, опередив почти на 30 лет выделение таковых в 1863 году К.Kahlbaum [31]. В главе «Нозология душевных болезней» автор подчеркивал: «Душевные болезни, так же как и телесные, имеют свои предвестники, свое течение, свои переходы и исходы» (ч. I, с. 63, 64). Вопрос о дебюте заболевания им рассматривается не только во взаимосвязи с темпом, скоростью и силой воздействия экзогенного фактора, но и индивидуальноальными особенностями личности. Начало помешательства проявляется иногда внезапно, особенно это наблюдается в случаях, когда оно вызывается сильно действующими причинами. В других же случаях ему предшествуют различные предвестники, которые определяются особенностями субъекта и болезнетворной причиной. Нередко образованию болезни предшествуют «господствующие идеи», которые определяют «разные замыслы». Кроме того, до начала заболевания «часто также изменяются привычки, склонности, чувствования и страсти».

Рассматривая течение (typus) сумасшествия, П.А.Бутковский [2] указывал, что оно бывает «либо непрерывное (vesania continua), имеющее обыкновенно правильное течение и известное продолже-

ние; либо послабляющее (*v. remittens*), в продолжение которого в известное время отмечается явное уменьшение припадков; либо перемежающее (*v. intermittens*), которое... возвращается с правильными или неправильными перемежками» (т. I, с. 64). Эти типы течения им выделялись при изложении различных психозов.

П.А.Бутковский [2] первым в психиатрии привлек внимание к сочетанным психозам, а также к взаимоотношению психозов с соматическими заболеваниями. «Соматические сопряжения оказывают на психическое расстройство более или менее явственное влияние. ... Сопряжение душевных болезней с падучею болезнью неблагоприятно», — что в последующем подчеркивал В.Гризингер [4].

В главе «О предсказании в душевных болезнях вообще» П.А.Бутковский [2] рекомендует обращать внимание на образование, сословие, возраст начала болезни, ее продолжительность, пол, факторы, предшествующие болезни, соматическое состояние, сопряжение с соматическими и душевными болезнями. Им впервые отмечено благоприятное влияние соматических заболеваний на течение психозов.

Систематика душевных болезней, созданная П.А.Бутковским [2], основывалась на анатомо-физиологических представлениях и концепции гиперстении-астении. В отношении этой классификации в «Предуведомлении» автор отмечал, что наблюдения, сделанные им на протяжении десятилетних практических занятий, убедили его в преимуществе системы, которой он следовал при начертании душевных болезней. Анализируя психиатрические систематики первой половины 19 века, Д.Д.Федотов [24] указывал, что уровень классификации J.Esquirol и П.П.Малиновского значительно ниже, чем анатомо-физиологическая классификация душевных болезней, предложенная П.А.Бутковским.

Таким образом, основоположником психиатрии в России, автором первого руководства по психиатрии «Душевные болезни» (1834) является профессор П.А.Бутковский, который впервые с 1834 по 1844 год преподавал душевные болезни в Харьковском университете. Он был сторонником естественно-научных воззрений и внес значительный вклад в общую психопатологию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балинский И.М. Лекции по психиатрии / Под ред. Н.И.Бондарева и Н.Н.Тимофеева. СПб.: Медгиз, Ленинградское отд., 1958. 215 с.
2. Бутковский П.А. Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом ее содержании (в 2-х ч.). СПб., 1834. Ч. 1. 168 с., Ч. 2. 160 с.
3. Гуревич М.О. Психиатрия. М.: Медгиз, 1949. 502 с.
4. Гризингер В. Душевные болезни (1845). Пер. с нем. Петербург, 1867. 610 с.
5. Грум К. Положения к работам по психиатрии в связи с выходом в свет книги П.Бутковского «Душевные болезни» // Друг здоровья. 1834. № 37. С. 209–210.
6. Грум К. Рецензия на сочинение доктора Петра Бутковского «Душевные болезни» // Друг здоровья. 1835. № 6. С. 47–48.
7. Двирский А.Е., Яновский С.С. П.А.Бутковский — основоположник психиатрии славянских стран и его «Душевные болезни». Симферополь: Таврия, 2001. 208 с.
8. Дубницкий Л.Б. Состояние «метафизической интоксикации» при юношеской шизофрении // Медицинский реферативный журнал. 1977. Раздел XIV, № 4. С. 1–12.
9. Жариков Н.М. Развитие психиатрической помощи и преподавание психиатрии // Психиатрия: Учебник. Н.М.Жариков, Л.Г.Урсова, Д.Ф.Хритинин. М.: Медицина, 1989. С. 24–40.
10. Кандинский В.Х. О псевдогаллюцинациях. Критико-клинический этюд. СПб.: Изд-е Е.К.Кандинской, 1890. 164 с.
11. Каннабих Ю.В. История психиатрии. М.: Госмедиздат, 1928. 520 с.
12. Малиновский П.П. Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике (1847). М.: Медгиз, 1960. 215 с.
13. Малис Г.Ю. Из истоков физиологического направления в русской психиатрии // Природа. 1951. № 7. С. 57–59.
14. Меерович Р.И. Расстройства схемы тела при психических заболеваниях. Л., 1948. 308 с.
15. Модзли Г. (Маудзли Г.) Физиология и патология души (1867). Пер. с англ. СПб., 1871. 525 с.
16. Морозов Г.В. Введение. Предмет психиатрии // Руководство по психиатрии. М.: Медицина, 1988. Т. 1. С. 11–24.
17. Пинель Ф. Врачебно-философское начертание душевных болезней (1809). Пер. с франц. М., 1828. 338 с.
18. Прозоров Л.А. Первые русские учебники психиатрии // Современная психиатрия. 1914. Т. VIII, № 12. С. 922–939.
19. Сенковский О.И. Душевные болезни. По поводу сочинения «Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии доктором медицины Бутковским» // Библиотека для чтения. 1834. Т. V. С. 1–16.
20. Сеченов И.М. Кому и как разрабатывать психологию? (1873) // Избранные труды. М.: Изд. Всесоюзного ин-та эксперимент. медицины при СНК СССР, 1935. С. 236–290.
21. Сеченов И.М. Элементы мысли (1878) // Избранные труды. М.: Изд. Всесоюз. ин-та эксперимент. медицины при СНК СССР, 1935. С. 302–389.
22. Случевский И.Ф. Психиатрия. Л.: Медгиз, Ленингр. отд., 1957. 441 с.
23. Тимофеев Н.Н. Иван Михайлович Балинский // Журн. невропатол. и психиатр. 1977. № 12. С. 1873–1875.
24. Федотов Д.Д. Очерки по истории отечественной психиатрии (Вторая половина XVIII и первая половина XIX века). М., 1957. Т. 1. 320 с.
25. Эдельштейн А.О. Страницы из истории отечественной психиатрии // Невропатология и психиатрия. 1940. № 11. С. 3–8.
26. Юдин Т.И. Очерки истории отечественной психиатрии / Под ред. Б.Д.Петрова. М.: Медгиз, 1951. 480 с.
27. Bleuler E. Руководство по психиатрии. Пер. с дополн. д-ра А.С.Розенталя. М.: Изд. «Врач», 1920. 538 с.
28. Charugi Vincenzo Della pazzia in genere e in specie, trattato medico-analitico, con una centuria di osservazioni. 3 Tom. Flor. 1793–1794.
29. Cullen W. First lines of the practice of physic. London, 1777.
30. Haslam (1910), цит по В.Гризингеру (1867).
31. Kahlbaum K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. Dansing, 1863.
32. Kahlbaum K. Klinische Abhandlungen über psychische Krankheiten, I Heft. Die Katatonie etc. Berlin, 1874.
33. Reil J.Ch. Rapsodien über die Anwendung der psychischen Kurmethode auf Geistesrerrutungen. Halle, 1803.
34. Stransky E. Über der Demencia praecox. Wiesbaden, 1909.
35. Vie J. Un trouble de l'identification des personnes, l'illusion des socies // Ann. Med. Psychol. 1930. Vol. 1, N 3. P. 214–237.

**ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ И ВКЛАД В ОБЩУЮ ПСИХОПАТОЛОГИЮ ПРОФЕССОРА
ХАРЬКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА П. А. БУТКОВСКОГО
(К 175-ЛЕТИЮ ПРЕПОДАВАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ ПЕРВОГО РУКОВОДСТВА ПО ПСИХИАТРИИ В РОССИИ)**

А. Е. Двирский

Проведен анализ зарождения психиатрии в России. Установлено, что основоположником психиатрии в России, первым ее преподавателем и автором первого руководства по психиатрии является профессор Харьковского университета П.А.Бутковский. Он был сторонни-

ком научных воззрений и внес значительный вклад в развитие общей психопатологии.

Ключевые слова: общая психопатология, зарождение психиатрии в России, профессор П.А.Бутковский.

**PROFESSOR P. A. BOUTKOVSKY OF THE KHARKOV UNIVERSITY: SCIENTIFIC IDEAS AND
CONTRIBUTION TO GENERAL PSYCHOPATHOLOGY
(175th ANNIVERSARY OF TEACHING AND PUBLISHING THE FIRST IN RUSSIA MANUAL ON PSYCHIATRY)**

A. E. Dvirsky

The author traces back the history and emergence of psychiatry in Russia. It has been established that the founder of psychiatry in Russia, the first teacher in psychiatry and the author of the first manual on psychiatry was a professor of the Kharkov University Dr. P.A. Boutkovsky. He was a

proponent of scientific ideas and he contributed significantly to the development of general psychopathology.

Key words: general psychopathology, emergence of psychiatry in Russia, professor P.A.Boutkovsky.

Двирский Анатолий Емельянович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии Крымского медицинского университета; e-mail: edvir@mail.ru

Комментарий

Статья посвящена анализу и оценке роли и места П.А.Бутковского в истории российской психиатрии. В ней автор стремится к восстановлению исторической справедливости по отношению к этому психиатру XIX столетия. На основании анализа некоторых высказываний П.А.Бутковского, сделанных им в опубликованном в 1834 году учебнике по психиатрии с приведением многочисленных цитат, автор рецензируемой статьи обосновывает приоритет П.А.Бутковского в развитии отечественной психиатрии, показывает его первоначальный вклад в разработку некоторых разделов общей психопатологии, который был якобы недооценён его современниками и затем предан забвению. Автор статьи решительно возражает против необоснованной критики учебника (руководства) П.А.Бутковского со стороны некоторых психиатров того и последующего времени и в заключении статьи объявляет П.А.Бутковского основоположником психиатрии в России, лишая таким образом И.М.Балинского этого звания. Насколько такое заключение является обоснованным? К сожалению, в статье нет анализа критических высказываний в адрес учебника П.А.Бутковского со стороны П.П.Малиновского и Т.И.Юдина, как и нет веских аргументов против них. Т.И.Юдин, признанный авторитет в области истории отечественной психиатрии, писал, что учебник П.А.Бутковского полон «пристрастия к метафизике, излишнему мудрствованию, выпренности, замысловатости и кудреватости гипотез». Как бы имея в виду это замечание Т.И.Юдина, автор статьи утверждает, что в связи с гонениями цар-

ской власти за «вольномудство» и «губительный материализм» свои научные воззрения П.А.Бутковскому приходилось прикрывать рассуждениями о Боге, о душе. Подобная аргументация является неубедительной.

П.П.Малиновский в своё время указал на то, что П.А.Бутковский писал свой учебник на основе знакомства с психиатрическими сочинениями других авторов при недостаточном личном изучении психически больных. В рецензируемой статье ничего не говорится о клинико-психопатологических исследованиях и наблюдениях П.А.Бутковского, о его лечебно-диагностической работе в психиатрической больнице. Из приведенных данных видно, что научная обоснованность ряда положений и суждений П.А.Бутковского вызывала определённые сомнения у видных психиатров. Способ аргументации в защиту приоритета П.А.Бутковского на основе изолированных цитат из его учебника вне общего целостного контекста является, как известно, ущербным. Необходимо более широкое обсуждение психиатрической общественности в целях объективной оценки ситуации для вынесения аргументированного заключения.

Несмотря на сделанные замечания, статья А.Е.Двирского представляет интерес для российских и украинских психиатров, она может быть рекомендована к публикации в журнале «Социальная и клиническая психиатрия». Было бы целесообразно наряду со статьей привести мнение рецензента или редакции журнала.

*Профессор Ю.И.Полищук
(Москва)*

УДК 616.89(–061.3)

О XV СЪЕЗДЕ ПСИХИАТРОВ РОССИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕГО КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИАТРИИ, НАРКОЛОГИИ И ПСИХОТЕРАПИИ В СВЕТЕ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ» И «ПРОГРЕСС И КАЧЕСТВО ПОМОЩИ В ПСИХИАТРИИ»

XV съезд психиатров России, включающий указанные выше конференции, состоялся в соответствии с Приказом № 944 от 02.01.2010 года Министерства здравоохранения и социального развития РФ 9–12 ноября 2010 года в Москве в помещении гостиницы «Космос». Всего на съезде присутствовало 1 732 человека.

На пленарном заседании при открытии съезда среди выступивших с приветствиями следует отметить начальника Управления Минздравсоцразвития В.А.Егорова, заместителя начальника Управления Росздравнадзора А.С.Карпова и председателя Европейской Ассоциации психиатров профессора Г.Ю.Меллера, который кроме того выступил на съезде с лекцией. Было проведено также награждение грамотами Российского общества психиатров за активность в совершенствовании психиатрической помощи ряда региональных психиатрических служб и психиатрических учреждений, а также молодых ученых.

Актуальность обсуждаемых проблем привлекла не только значительное число участников съезда, но и обусловила насыщенность регламента: состоялось 25 заседаний, включая указанные конференции, посвященных различным аспектам состояния психиатрической помощи, терапии, реабилитации, наркологии, психотерапии, медицинской психологии, детско-подростковой психиатрии, геронтопсихиатрии, судебной психиатрии, отдельным диагностическим формам и наиболее значимым проблемам психиатрической науки и практики; более частные вопросы стали предметом обсуждения на 14 симпозиумах и круглом столе.

Большая социально-медицинская значимость проблем психиатрии связана с тем, что по данным Всемирной ассоциации психиатров 25% населения в течение жизни подвержены психическим заболеваниям. Наряду с определенными позитивными переменами в отечественной психиатрии (переход от преимущественно биологической модели к полипрофессиональному, бригадному с участием не

только врачей-психиатров, но также психотерапевтов, психологов, специалистов по социальной работе и социальных работников подходу к оказанию помощи и к формированию общественно ориентированной психиатрии, кроме того разработка и внедрение во многих региональных службах, помимо психофармакотерапии, методов психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации) был отмечен и ряд серьезных недостатков. Они касаются прежде всего внебольничного оказания помощи, связаны с дефицитом врачей-психиатров, что особенно сказывается в диспансерной сети, снижением активности диспансерного наблюдения при возрастном с 90-х годов контингенте психически больных, до сих пор неукомплектованностью ставок специалистов по социальной работе и социальных работников, недостатками в лекарственном обеспечении и др. Все это обуславливает высокий уровень госпитализации, чрезмерную длительность пребывания больных в стационарах, высокую повторность помещения в стационар (каждый пятый выписанный из стационара вновь госпитализируется в том же году, а больные шизофренией – почти каждый третий), большинство психиатрических учреждений с 90-х годов лишились специализированных реабилитационных подразделений. В то же время с 1990 года происходит активное сокращение коечного фонда, сокращено 46505 коек, то есть четвертая часть всех коек страны. При этом нарушено обязательное правило: сокращение коечной обеспеченности должно сопровождаться развитием внебольничных служб. Однако разработанные новые формы внебольничной помощи и доказавшие свою эффективность в ряде регионов, уже вошедшие в документ «Порядок оказания психиатрической помощи» до сих пор не утверждены.

Важным является то, что разработаны протоколы и стандарты ведения больных с психическими расстройствами, однако при обсуждении на съезде высказывались опасения, что некоторые важные процедуры и методы не внесены в них из-за отсут-

ствия соответствующих кодов в номенклатуре работ и услуг в здравоохранении; исправление этого положения нельзя откладывать. На съезде прозвучала озабоченность психиатров некоторыми намечавшимися изменениями условий и оплаты труда специалистов психиатрических и наркологических учреждений.

Нашла отражение в работе съезда проблема классификации психических расстройств. Предварительно была проделана большая работа по подготовке предложений российских психиатров к разработке МКБ-11. Обсуждались проблемы организации психиатрической помощи в общемедицинской сети, вопросы организации психиатрической помощи в регионах, клинико-организационные аспекты психосоматики, совершенствования деятельности психиатрических учреждений. Докладывался опыт новых организационных форм психиатрической помощи.

Специальное заседание было посвящено проблемам наркологии и организации наркологической помощи. При анализе состояния наркологической помощи отмечено уменьшение числа государственных наркологических кабинетов и наркологических коек, а также числа обращающихся за наркологической помощью, числа алкогольных психозов. Тревожащими являются цифры ВИЧ-инфицированных больных наркоманией – 13,2%. Существует проблема долгосрочной реабилитации лиц, страдающих алкоголизмом. Был заслушан опыт и обсуждался метод с социально-ориентированным подходом к лечению лиц с зависимостью. Заслушано сообщение о распространенности наркологической патологии среди пациентов многопрофильной больницы: госпитализация 20% пациентов связана со злоупотреблением алкоголя, с этим связаны также расходы 9% бюджета больницы, у 47% умерших обнаружена алкогольная висцеропатия. В докладах нашла отражение роль алкоголя в суицидальных действиях, обсуждались вопросы понимания патологического влечения, в том числе обращено внимание на прочность неосознаваемых ассоциативных связей, что важно для предупреждения рецидивов влечения. Приводились данные анкетирования учащихся, существенные для профилактической работы с этой группой населения.

Важное место в проблематике съезда занимали проблемы расстройств аффективного спектра как самой распространенной психической патологии. Вопросы клиники и терапии, в том числе в общемедицинской практике депрессий, тревожных и биполярных, а также соматоформных расстройств обсуждались на ряде секций и симпозиумов. Особое внимание уделено диагностике и возможностям терапии в первичной медицинской сети, а также современной дифференцированной терапии тревожных расстройств и лечению больных с резистентными депрессиями.

На секции по терапии обсуждались вопросы интолерантности к психофармакологическому

лечению, способы ее преодоления, включая применение нелекарственных методов. Доклады касались нежелательных нейроэндокринных и нейрометаболических нарушений, возникающих в процессе антипсихотической терапии. Среди немедикаментозных методов сообщения были посвящены транскраниальной магнитной стимуляции, электросудорожной, нейрофидбека, квантовой терапии. Значительная часть докладов касалась фармакотерапии шизофрении и аффективных расстройств; подчеркивалось значение биопсихосоциального подхода.

На секции детско-подростковой психиатрии ведущими были несколько проблем: профилактика пограничных психических расстройств у детей и подростков и принципы психосоциальных лечебно-реабилитационных подходов в детской психиатрии. Наиболее дискуссионной была тема, касающаяся оказания лечебно-реабилитационных мероприятий в условиях образовательной среды (этические, правовые, экономические вопросы, эффективность специализированной помощи).

Геронтопсихиатрическая секция обсуждала проблемы пограничной геронтопсихиатрии, поздних депрессий и тревожных расстройств, деменции позднего возраста, некогнитивных расстройств при атрофических и сосудисто-атрофических деменциях. На симпозиумах были представлены данные о значительной распространенности деменций позднего возраста и фармакотерапевтических подходах к их лечению.

На секционном заседании, посвященном органическим психическим расстройствам и эпилепсии, были поставлены нерешенные вопросы о нозологической самостоятельности органического психического расстройства и показаны существующие противоречивые подходы к оценке данного диагноза. В докладах были освещены факторы риска развития психических расстройств при эпилепсии, мнестико-интеллектуальных нарушений, обсуждались проблемы фармакотерапии больных эпилепсией. Рассмотрены проблемы психопатологии черепно-мозговых травм в прогностическом и реабилитационном аспектах.

Анализ состояния клинической психотерапии и перспективы ее развития стал предметом обсуждения на съезде, были рассмотрены разные ее аспекты и применение при различных психических нарушениях.

Значительное внимание было уделено судебной психиатрии и профилактике общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами. Подчеркивалась острота проблемы, учет факторов риска и профилактика повторных общественно опасных действий, совершенствование психосоциальной реабилитации лиц, находящихся на принудительном лечении, в том числе амбулаторном и пр. Особое внимание уделено проблеме сексуального насилия над детьми и подростками, реабилитационным программам для осужденных с расстройствами личности.

По важной проблеме нейрореабилитации больных с последствиями инсульта, черепно-мозговых травм и других заболеваний центральной нервной системы обсуждались методологические проблемы, в том числе стандарты оказания помощи, оценка клинической практики в аспекте доказательной медицины, психопатологические расстройства при этих нарушениях центральной нервной системы: постинсультная апатия, психопатологические маски острого нарушения мозгового кровообращения и др.

Одно из секционных заседаний было посвящено вопросам сексологии и сексопатологии.

На секции по суицидологии (уровень суицидальности в России остается высоким – 26,7 на 100 тыс. чел. нас.) были обсуждены проблемы организации суицидологической помощи; указывалось на необходимость национальной программы по превенции суицидов.

На секции по биологической психиатрии обсуждались данные патогенетических механизмов психических расстройств, в том числе отражающие новые направления исследований: патофизиологические механизмы первого эпизода, молекулярно-генетические и нейроморфологические подходы к изучению шизофрении.

Секция клинической психологии была посвящена обсуждению проблемы посттравматических стрессовых состояний. Обзор современного состояния проблемы показал, что важнейшим направлением исследований является поиск ресурсов и выявление особенностей личностей, устойчивых к стрессовым воздействиям. Были предоставлены также данные исследований у участников локальных конфликтов, проблемы их социальной и психологической реабилитации. Кроме того, значительное внимание было уделено психодиагностике и методам психологической работы с больными и персоналом психиатрических клиник. Практически важным было сообщение, посвященное проблеме нарушения принципов комплексной диагностики умственной отсталости в системе интернатных учреждений, что ведет к систематическому нарушению прав детей.

Одной из центральных проблем, обсуждавшихся на съезде, было состояние последипломного образования по психиатрии. На пленарном заседании был заслушан доклад о необходимости организации непрерывного последипломного образования. Эта давно назревшая проблема обсуждалась также на секционном заседании. Поднимались вопросы дефицита и текучести кадров, необоснованности снятия лечебной нагрузки с преподавателей, необходимости развития новых форм обучения и формирования учебных стандартов и программ по психиатрии, обучения психиатрии врачей общего профиля, обращения внимания на бедственное положение молодых врачей, обучающихся в ординатуре и аспирантуре, получающих стипендию, не соответствующую возможностям проживания.

На одном из пленарных заседаний был заслушан отчетный доклад председателя Правления Российского общества психиатров, профессора В.Н.Краснова, который отметил, что широкий круг вопросов, которыми занималось общество за 5-летний период, демонстрируют названия Пленумов Правления, проводившиеся совместно с конференциями и совещаниями главных специалистов территорий: в 2006 году – «Современные подходы к управлению качеством деятельности психиатрических и судебно-психиатрических служб страны» (г. Санкт-Петербург) и «Современные принципы терапии и реабилитации психически больных», в 2007 году – «Права пациентов и специалистов психиатрических учреждений» с участием Краснодарского краевого общества психиатров и «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии» (г. Москва), в 2008 году – «О работе кафедр психиатрии, наркологии, клинической психологии» совместно с конференцией «Психическое здоровье и общественная безопасность» (г. Екатеринбург), а также «О классификации психических и поведенческих расстройств и участие российских психиатров в подготовке МКБ-11» и конференция «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» (г. Москва). В 2009 году – «Медико-социальные приоритеты сохранения психического здоровья населения России» и «Роль психотерапии в современном развитии психиатрической помощи» (г. Петрозаводск), а также «Взаимодействие специалистов при оказании помощи при психических расстройствах». Эта конференция проходила совместно с Восточно-европейским конгрессом по психиатрии (г. Москва).

В 2010 году проведены конференция по психондокринологии, а также региональный конгресс Всемирной психиатрической ассоциации «Традиции и инновации в психиатрии» (г. Санкт-Петербург). Такие масштабные мероприятия, как оба международных конгресса по психиатрии, впервые организовывались в нашей стране, что способствовало налаживанию и укреплению связей на международном уровне, повышению значимости российской психиатрии. Проведено также совещание по классификации психических и поведенческих расстройств в русскоязычных странах совместно с Департаментом ВОЗ.

Заседание Президиума Правления общества регулярно проводилось в различных городах страны – Рязани, Пензе, Казани, Санкт-Петербурге.

Большое внимание уделялось подготовке молодых ученых. Проведено 6 школ молодых ученых, в том числе одна англоязычная. В плане совершенствования психиатрической помощи большое внимание уделялось развитию полипрофессионального, бригадного подхода, а также новым организационным формам, развитию взаимодействия психиатров с первичной медицинской помощью и

специалистами других разделов медицины, улучшению условий оказания помощи и выполнения законодательных норм.

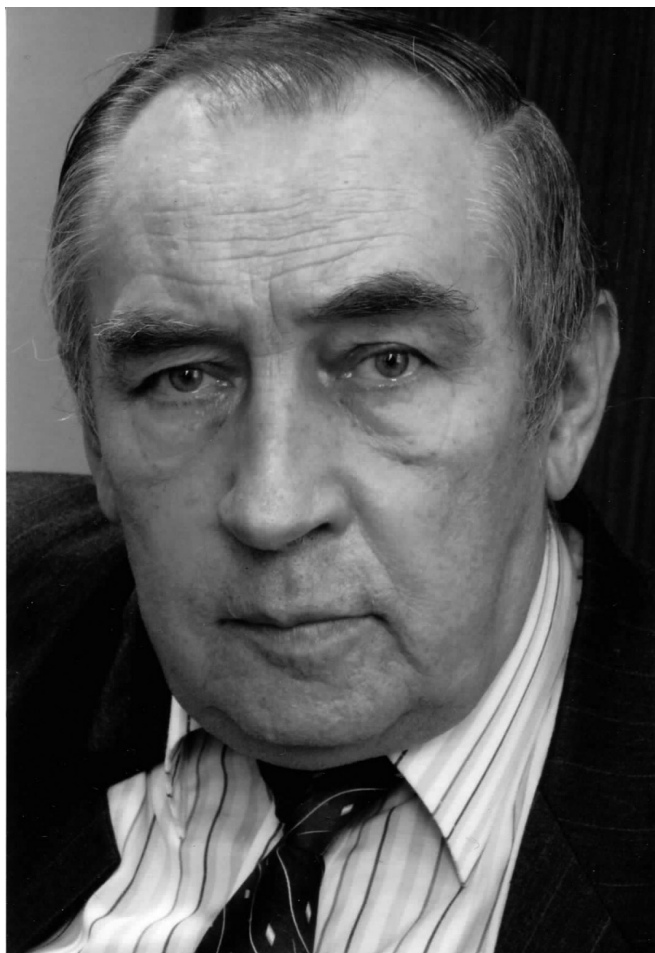
В докладе поставлен ряд принципиальных вопросов: ущемление прав работников психиатрических учреждений; неразработанность системы страховых профессиональных рисков в психиатрии; угроза ограничения льгот, связанных с опасностью труда в связи с предполагаемой аттестацией рабочих мест; отсутствие системы сертификации и аттестации клинических психологов, социальных и

других специалистов, работающих в психиатрических учреждениях и др. Поставлена задача ревизии существующего устава общества, более широкой активации его членов и др.

После обсуждения работы общества, которая признана удовлетворительной, состоялись выборы. На следующий 5-летний срок Председателем Российского общества психиатров избран директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им.В.М.Бехтерева, профессор Г.Н.Незванов.

УДК 616.89(092)

ИГОРЬ ИВАНОВИЧ СЕРГЕЕВ К 70-летию со дня рождения



В декабре 2010 года исполнилось 70 лет видному отечественному психиатру, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному врачу РФ, заведующему межфакультетской кафедрой психиатрии и медицинской психологии Российского государственного медицинского университета И.И.Сергееву.

И.И.Сергеев после окончания в 1964 году Второго Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова окончил клиническую ординатуру, аспирантуру, в 1968 году защитил кандидатскую диссертацию. Работал ассистентом кафедры. После защиты в 1984 году докторской диссертации на тему «Психогенные заболевания с началом в позднем возрасте и их терапия» в 1987 году получил звание профессора. В 1988 году стал профессором кафедры, а в 1993 году возглавил кафедру психиатрии и медицинской психологии РГМУ, которой заведует по настоящее время.

Под руководством И.И. Сергеева тематика научных исследований кафедры существенно расширилась. Наряду с традиционными работами по пограничной психиатрии, все большее внимание стало уделяться проблемам общей психопатологии, клинике и терапии расстройств шизофренического спектра, сравнительно-возрастной психиатрии. Под его руководством изучены феноменология, динамика, прогноз и терапия различных вариантов невротических и неврозоподобных расстройств у взрослых, детей и подростков, предложена систематика их динамики и исходов. Был изучен целый ряд психопатологических феноменов при эндогенных заболеваниях, в частности, транзиторные психозы, современные аспекты бреда ревности, несуицидальные самоповреждения и аномальные увлечения у больных. Проведено исследование бредовой деперсонализации, представлена систематика ее клинических вариантов и патокинеза. По всем этим проблемам под руководством И.И.Сергеева защищены кандидатские диссертации. Значительная часть научных публикаций И.И.Сергеева посвящена вопросам психо- и фармакотерапии, прогнозу и профилактике психических расстройств. Им опубликовано 7 монографий и более 100 других научных работ.

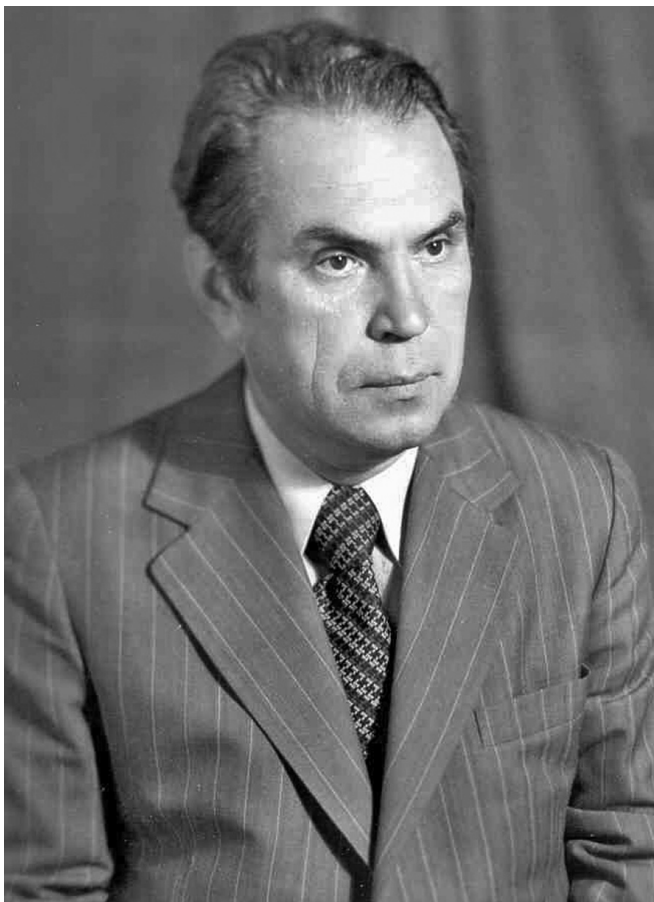
Большое внимание И.И.Сергеев уделяет вопросам подготовки будущих врачей в области психиатрии. Это касается как обучения студентов, так и постдипломного образования. И.И.Сергеев является соавтором трех учебников «Психиатрия» (2001), «Клиническая психология» (2003), выдержавших несколько изданий, и нового учебника «Психиатрия и наркология» (2009). Он принимал участие в разработке программ по психиатрии и медицинской психологии.

И.И.Сергеев неоднократно избирался членом Президиума правления Российского общества психиатров, работал экспертом ВАК, является членом редакционной коллегии нескольких ведущих профессиональных журналов, внештатным психиатром-экспертом Министерства здравоохранения и социального развития РФ, много лет работает в Московской городской аттестационной комиссии по психиатрии и клинической психологии.

Сердечно поздравляем Игоря Ивановича Сергеева с юбилеем и желаем здоровья, благополучия, дальнейших успехов в профессиональной деятельности.

УДК 616.89(0 91)

ГЕННАДИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ОБУХОВ



6 ноября 2010 года умер Геннадий Алексеевич Обухов – профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный врач БССР (1976), первый заведующий кафедрой психиатрии Гродненского государственного медицинского университета (1962–1997), один из основоположников Белорусской психиатрии, создатель Гродненской школы психиатрии, декан лечебного факультета ГГМИ (1967–1977), участник Великой Отечественной войны.

После демобилизации Геннадий Алексеевич Обухов поступает в Северо-Осетинский медицинский институт. 1949–1952 годы – аспирантура Московского института судебной психиатрии им. В.П.Сербского. По окончании аспирантуры

Обухов с супругой работают в Шатской психиатрической больнице для принудительного лечения (Рязанская область, 1952–1954). Далее работа научным сотрудником и Ученым секретарем НИИ психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР (1954–1956). В 1955 году защита кандидатской диссертации «Клинические варианты псевдодеменции», заведование неврологическим отделением в Тегеране в больнице Советского Красного Креста (1956–1959), затем руководит отделением в психиатрической клинике «Костюжены» и по совместительству работает ассистентом кафедры психиатрии Кишиневского мединститута (1959–1962).

После открытия в 1958 году Гродненского государственного медицинского института с 1962 года Г.А. Обухов становится доцентом, а с 1963 года – заведующим кафедрой психиатрии. В 1973 году защищает докторскую диссертацию «Закономерности возникновения и течения ипохондрических синдромов в пограничной психиатрии».

Г.А.Обухов – автор более 120 научных работ, монографии «Пневмоэнцефалография при шизофрении» (1968), переводчик с немецкого языка учебников Р.Телле «Психиатрия с элементами психотерапии» и В. Бройтигама «Психосоматическая медицина». Под его руководством защищены 4 кандидатские диссертации.

Жизненный и творческий путь Г.А.Обухова отмечен боевыми наградами, грамотами Министерства здравоохранения СССР и Республики Беларусь, руководства университета.

Богатый клинический опыт, глубокие знания не только в области психиатрии, прекрасный дар лектора, интеллигентность, верность своим принципам, тактичность и требовательность, трудолюбие – всегда привлекали студенческую молодежь, снискали любовь и глубокое уважение к нему учеников, коллег по институту и врачей практического здравоохранения.

Выражаем искренние соболезнования коллегам, родным и близким профессора Геннадия Алексеевича Обухова.

Светлая память о Геннадии Алексеевиче Обухове навсегда останется в наших сердцах.

**Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи**

Индекс журнала 73358

Адрес редакции:

*107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ МЗ РФ*

**РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»**

Тел. 963-76-63

Журнал зарегистрирован в Государственном Комитете СССР по печати.
Свидетельство № 1582 от 25 февраля 1991 г.

Сдано в набор 26.12.2010. Подписано в печать 16.02.2011. Формат 60x90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 14. Усл. печ. л. 14. Тираж 3000 экз.
Заказ 4389.

Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М»,
123056, Москва, пер. Красина, 15
Тел. (499) 254-22-81, E-mail: id@medpraktika.ru; www.medpraktika.ru
Отпечатано с готовых диапозитивов в ФГУП «Производственно-издательский комбинат ВИНТИ».
140010, г. Люберцы Московской обл., Октябрьский пр-т, 403.
Тел. (495) 554-21-86.

© «Социальная и клиническая психиатрия»